

# Uso de IECA o ARA II más espironolactona y su relación con hiperkalemia en pacientes ambulatorios

## Use of ACE inhibitors or ARA II plus spironolactone and their relationship with hyperkalemia in day care patients

MARCELO AGUIRRE, JORGE E. MEDINA, JOSÉ A. CHACÓN, CÉSAR A. RESTREPO • MANIZALES

### Resumen

**Objetivo:** establecer la relación existente entre la combinación farmacológica de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina tipo II (ARA II) más espironolactona y los niveles de potasio sérico en los pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y tasa de filtración glomerular (TFG) mayor o igual a 60 mL/min, que acuden a la consulta de cardiología de dos centros hospitalarios de la ciudad de Manizales.

**Diseño:** estudio de tipo prospectivo, observacional, de casos incidentes.

**Material y métodos:** se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, que recibían la combinación farmacológica IECA o ARA II más espironolactona, cuya depuración de creatinina fuera mayor o igual a 60 mL/min. Se hizo seguimiento durante seis meses, evaluando cada mes electrolitos y pruebas de función renal. El análisis estadístico, para las variables cualitativas, se realizó con la prueba de Chi cuadrado; para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student. Se utilizó el programa EpiInfo Versión 6.04 d y Epidata 3.1.

**Resultados:** se encontraron 368 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, 126 de estos residían en la ciudad de Manizales, de los cuales 54 presentaron una depuración de creatinina menor o igual a 59 mL/min, 20 pacientes fueron sometidos a cambio de la medicación de base, siete no acudieron a ningún control, 13 rehusaron colaborar en el estudio, dos no pudieron ser ubicados, quedando 30 pacientes al inicio del seguimiento. 76.7% (23) eran hombres, la edad promedio de los participantes del estudio fue de 67 años, con un rango entre 33 y 89 (DE 12.6). En el 66% de los pacientes (20) se encontró el antecedente de infarto del miocardio (ninguno con diabetes mellitus), el promedio de evolución en años de falla cardíaca fue de 6.6, con un rango entre uno y 15 (DE de 4.073). Ningún paciente alcanzó una depuración de creatinina menor o igual a 59 mL/min. El 23.3% de los pacientes presentó hiperkalemia (n=7) durante el seguimiento, cinco de éstos fueron hombres, y en su gran mayoría mayores de 65 años con un 57.1% (4 pacientes). Cuando se analizó la etiología de la insuficiencia cardíaca en este grupo, se encontró que el 71.4% (cinco pacientes) tenían el antecedente de una cardiopatía isquémica. En dos pacientes se presentó una enfermedad diarreica y en otro una obstrucción urinaria aguda como precipitante del episodio de hiperkalemia. En los otros no se evidenció ningún desencadenante.

**Conclusión:** los datos obtenidos a partir del presente estudio informan que se puede presentar una asociación entre uso de IECA o ARA II más espironolactona y el desarrollo de hiperkalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca y depuración de creatinina mayor o igual a 60 mL/min, siendo de mayor importancia aquéllos con antecedente de cardiopatía isquémica y clase funcional NYHA III o IV, por lo que en éstos se debería llevar un control estricto médico y de laboratorio. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 212-218*).

**Palabras clave:** *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina tipo II, espironolactona, hiperkalemia, insuficiencia cardíaca.*

Dr. Marcelo Aguirre Caicedo: Médico Cirujano, Especialista Medicina Interna Universidad de Caldas (Manizales), Fellow Nefrología Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín); Dr. Jorge E. Medina Rosas: Médico Cirujano, Especialista Medicina Interna Universidad de Caldas. Manizales. Fellow Nefrología Universidad del Valle. (Cali); Dr. José A. Chacón: MD, MSc, Microbiología Médica. Docente Universidad de Caldas; Dr. César A. Restrepo Valencia: Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Director Científico STR de Caldas, Profesor Asistente Universidad de Caldas. Manizales.

Correspondencia: Doctor Marcelo Aguirre Caicedo. Carrera 25, Edificio Miguel Arango Soto, Oficina de Posgrados, Facultad de Medicina, Universidad de Caldas. Manizales.

E-mail: machumo@hotmail.com

Recibido: 06/III/07 Aceptado: 19/IX/07

## Abstract

**Objective:** to establish the relationship between the pharmacologic combination of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin receptor blocking agent Type II (ARA II) plus spironolactone and the serum potassium levels in adult patients with heart failure, and glomerular filtration rate (GFR) higher or equal to 60 mL/min, who go for consultation in the cardiology unit of hospital centers in the city of Manizales.

**Design:** prospective, observational study of incident cases.

**Material and methods:** 30 patients with diagnosis of heart failure were included. They were given the pharmacologic combination of ACE inhibitors or ARA II plus spironolactone, with a creatinine clearance of more or equal to 60 mL/min. They were followed for 6 months, monthly assessments of the electrolytes as well as renal function. The statistical analysis for the quantitative variables was carried out with the *Chi* square test; for the quantitative variables the Student *t* was used. The EpiInfo program Version 6.04 and Epidate 3.1 were used.

**Results:** 368 patients with diagnosis of heart failure were found, 126 of them lived in Manizales, of which 54 had creatinine clearance of less or equal to 59 mL/min, 20 patients were subject to change the basic medication, 7 patients did not attend to any control appointment, 13 refused to collaborate in the study, 2 could not be located, so 30 patients remained to begin the study, 76.7% (23) were men, average age of those participating in the trial was 67, ranking between 33 and 89 (SD 12.6). 66% of the patients (20) had previous history of myocardial infarction (none of them with diabetes mellitus), the average time of heart failure evolution was 6.61, with a range between 1 and 15 (SD of 4.073). None of the patients reached a creatinine clearance of less or equal to 59 mL/min. El 23.3% of patients had hyperkalemia (n=7) during the follow-up, 5 of them were men, and the great majority older than 65, 57.1% (4 patients) When the etiology of the heart failure was analyzed it was found that 71.4% (5 patients) had a history of ischemic cardiopathy. Two patients had diarrhea and one patient had an acute urinary obstruction that induced the hyperkalemia episode. The other patients did not have any evidence of any trigger.

**Conclusion:** the data obtained from this study show that there might be an association between the use of ACE inhibitors or ARA II plus spironolactone with the development of hyperkalemia in patients with heart failure and creatinine clearance higher or equal to 60 mL/min, being even more important in those with history of ischemic cardiopathy and NYHA III or IV functional class, so these patients should be subject of strict medical and laboratory control. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 212-218*).

**Key words:** *angiotensin converting enzyme inhibitors, type II angiotensin receptor blockers, spironolactone, hyperkalemia, heart failure.*

## Introducción

El abordaje terapéutico de la insuficiencia cardiaca ha llevado a los clínicos e investigadores a combinar múltiples medicamentos en procura de alcanzar un mayor beneficio para el paciente. El estudio RALES (1) demostró reducciones en la hospitalización y mortalidad por causa cardiaca en el 30% y 31% respectivamente, para pacientes con insuficiencia cardiaca estadio III o IV de la clasificación de la NYHA (New York Heart Association), medicados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina tipo II (ARA II) a quienes se adicionaba espironolactona.

Estos resultados llevaron al uso generalizado de esta combinación terapéutica en médicos especialistas y generales, tal vez sin tener presente las características de la población en que se mostraron beneficios. Como conse-

cuencia de ello se ha generado un preocupante incremento en la frecuencia de eventos adversos relacionados con estos medicamentos, entre ellos la hiperkalemia, tal como lo demuestran varias publicaciones recientes (2). Datos de un estudio retrospectivo realizado en las unidades renales de la ciudad de Manizales, durante 46 meses, evidenció un total de 17 pacientes con hiperkalemia, quienes estaban medicados con la combinación farmacológica investigada, y que no presentaban enfermedad renal crónica estadio 4 o 5 (3).

Ante los resultados de estudios locales e internacionales, se hace necesario investigar de manera prospectiva la posible aparición de hiperkalemia en este grupo, por lo cual, en este estudio, se examina la aparición de nuevos casos de esta anomalía en pacientes adultos residentes en Manizales, quienes tengan el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, se

encuentren con la combinación farmacológica estudiada y no presenten enfermedad renal crónica avanzada.

### Material y métodos

Se dirigió un estudio de tipo prospectivo, observacional, de casos incidentes. Para tal fin, se tomaron personas de la población que fueran mayores de 18 años de edad, residentes en la ciudad de Manizales en el momento del ingreso, con diagnóstico definido de insuficiencia cardíaca por cualquier etiología, que acuden a la consulta externa del servicio de cardiología de la Clínica Villa Pilar y del Hospital Santa Sofía y reciben la combinación farmacológica IECA o ARA II junto a espironolactona por su patología cardíaca. Se definieron como criterios de exclusión el uso de la combinación farmacológica por una condición diferente a insuficiencia cardíaca; la suspensión de alguno de los medicamentos durante el periodo de seguimiento o la tasa de filtración glomerular (TFG) al ingreso al estudio menor o igual a 59 mL/min calculada por la ecuación de Crokoff-Gault:

$$\text{Depuración de creatinina: } \frac{[(140 - \text{edad}) \times \text{peso}]}{72 \times \text{creatinina sérica} *}$$

\* = multiplicar por 0.85 en mujeres

Los pacientes fueron evaluados mensualmente con seguimiento clínico, electrocardiográfico (EKG) y de laboratorio (creatinina, BUN, potasio y citoquímico de orina) hasta completar seis meses de seguimiento.

La evaluación terminó el 30 de junio de 2006, dando paso al análisis estadístico.

Los métodos de laboratorio utilizados fueron los siguientes: creatinina sérica por el método de Jaffé modificado; potasio sérico por el método de tetrafenilboronato de sodio y el citoquímico de orina evaluado por tirilla y microscopía de luz. En cada uno de los controles se calculó la TFG.

El seguimiento de los pacientes se realizó por medio de llamada telefónica a su domicilio, concertación de cita y entrega de orden de control y de formato para solicitud de laboratorios.

El análisis estadístico de las variables cualitativas se realizó con la prueba de Chi cuadrado; para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student. Se definió como desenlace primario la presencia de potasio sérico mayor de 5.0 mEq/L; como desenlaces secundarios la muerte, la suspensión de la medicación o la pérdida del protocolo (definida como ausencia de control por dos meses consecutivos a pesar de la búsqueda del paciente por parte del equipo de investigación. Se utilizó el EpiInfo Versión 6.04 d y el Epidata 3.1.

### Resultados

Durante el periodo de seguimiento, se identificaron 368 pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC), de los cuales

126 residían permanentemente en la ciudad de Manizales, siendo los otros 242 residentes de otras poblaciones del departamento de Caldas (Figura 1). 54 pacientes presentaron una TFG menor o igual a 59 mL/min. 20 pacientes fueron sometidos a cambio de la medicación de base, con retiro de algún medicamento durante el estudio, por causa diferente a desarrollo de hiperkalemia; siete no acudieron a ningún control (dos del Hospital Santa Sofía y cinco de la Clínica Villa Pilar) a pesar que en repetidas ocasiones se les llamó a su domicilio. 13 pacientes rehusaron colaborar en el estudio. De los 32 restantes, dos no pudieron ser ubicados en el número telefónico que habían informado (que se corroboró con el que se anotó en la historia clínica de la institución – Clínica Villa Pilar), quedando 30 pacientes durante el periodo del estudio de recolección de datos (10 de Santa Sofía y 20 de Villa Pilar), de los que el 76.7% (23) eran hombres.

La edad promedio de los participantes del estudio fue de 67 años, con un rango entre 33 y 89 (desviación estándar de 12.6). El peso promedio entre los estudiados fue de 66 kg, con un rango entre 53 y 80 kg (DE de 7.4). En el 66% de los pacientes (n=20) se encontró el antecedente de infarto del miocardio previo. No se encontraron otras enfermedades de base importantes. En cuanto a la insuficiencia cardíaca, el promedio de años de evolución fue de 6.6, con un rango entre uno y 15 (DE de 4.1). El promedio de la tensión arterial sistólica al inicio del estudio (TAS) fue de 146 mmHg (rango entre 130 y 170; DE 12.2); el promedio de la tensión arterial

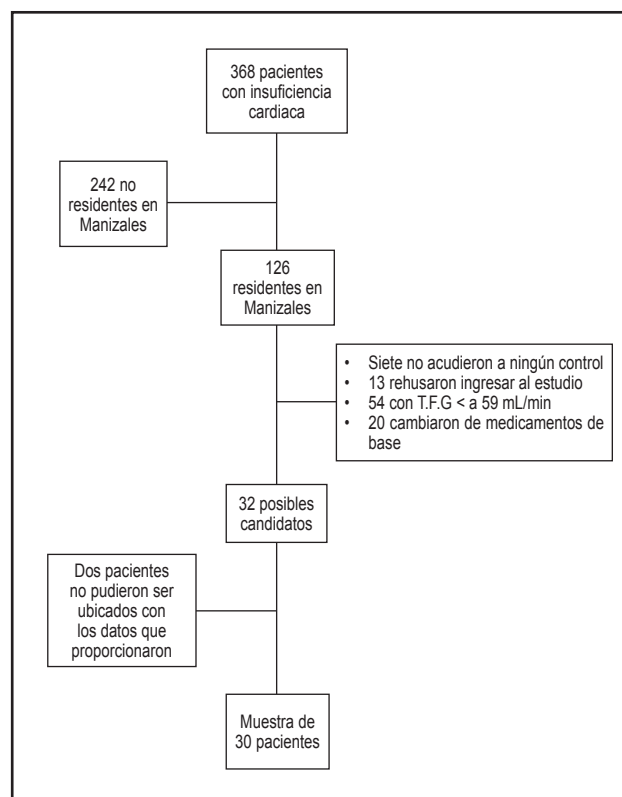


Figura 1. Obtención de la muestra de pacientes para el estudio.

diastólica al inicio del estudio fue de 91 mmHg (rango entre 80 y 110; DE 7.5).

Ningún paciente desarrolló una TFG menor o igual a 59 mL/min durante el seguimiento. En el primer control, en la totalidad de los pacientes (n=30), se obtuvieron las variables clínicas y de laboratorio, sin registrarse ningún episodio de hiperkalemia. Para el segundo control, se lograron datos en 23 pacientes, de los cuales dos presentaron hiperkalemia. En el tercer control se analizaron datos en 25 pacientes, presentándose cuatro con hiperkalemia. Sólo 14 acudieron a un cuarto control, sin evidenciarse hiperkalemia en ninguno. En el quinto control, acudieron 18 pacientes y se evidenció uno con hiperkalemia. Al sexto y último control acudieron 15 pacientes, ninguno con hiperkalemia (Figura 2).

Se presentaron cuatro defunciones durante el estudio, siendo las causas: edema agudo de pulmón cardiogénico, infarto agudo del miocardio fulminante, muerte súbita y arritmia no especificada, respectivamente.

En la Tabla 2 se muestra la relación entre grupo etéreo y frecuencia de hiperkalemia

De los siete pacientes con hiperkalemia, se encontró en tres (42.9%) etiología isquémica de su insuficiencia cardiaca, en dos (28.6%) se determinó origen hipertensivo, un (14.3%) paciente con cardiopatía valvular y una paciente (14.3%) con cardiomiopatía posparto.

En los 23 pacientes sin hiperkalemia, la tendencia de la etiología de la insuficiencia cardiaca fue similar: 16 (69.6%) tenían miocardiopatía isquémica, cuatro (17.4%) causa valvular y tres (13%) lesión hipertensiva. Es de notar que en ningún paciente se evidenciaron alteraciones clínicas sugestivas de hiperkalemia (no se presentó debilidad ni arritmias por auscultación cardiaca).

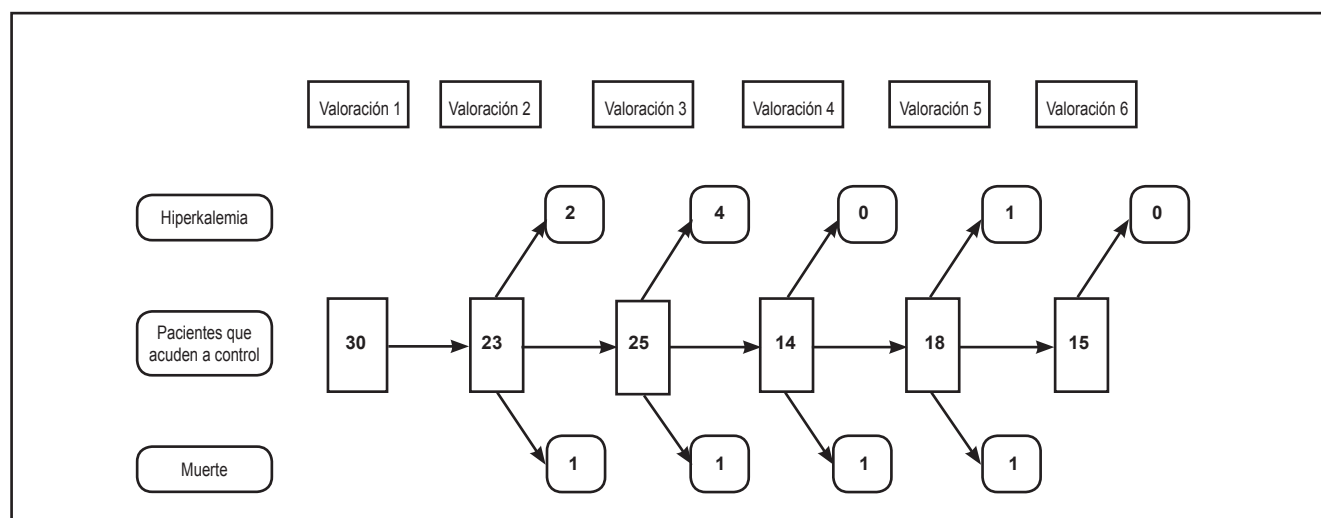
En cuanto a la correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) valorada por ecocardiograma transtorácico y la clínica, 3.33% (un paciente) presentó

**Tabla 1.** Variables clínicas de base de los pacientes

Variable	Valor
Cantidad de pacientes	30
Sexo	Femenino No. (%) Masculino No. (%)
	7 (23.3) 23 (76.7)
Años promedio de evolución de la ICC – No. (DE)	6.6 (4.1)
Infarto previo	20
Etiología de la ICC	Isquémica – No. (%) Hipertensiva – No. (%) Valvular – No. (%) Posparto – No. (%)
	19 (63.3%) 5 (16.7%) 5 (16.7%) 1 (3.3%)
Peso promedio (kg)	66 (7.4)
TA promedio	Sistólica – mmHg (DE) Diastólica – mmHg (DE)
	146.2 (12.2) 91.8 (7.5)
Clase funcional NYHA*	I – No. (%) II – No. (%) III – No. (%) IV – No. (%)
	6 (20) 13 (43.3%) 11 (36.7%) 0
* New York Heart Association	

**Tabla 2.** Frecuencia de hiperkalemia entre los 30 pacientes del estudio según grupo etéreo.

Grupo etéreo	Resultado		
	Hiperkalemia	Normokalemia	Total
Menor de 50	1	2	3 (10%)
51 a 65	2	9	11 (36.7%)
Mayor de 65	4	12	16 (53.6%)
<b>Total</b>	<b>7 (23.3%)</b>	<b>23 (76.7%)</b>	<b>30 (100%)</b>



**Figura 2.** Seguimiento de los pacientes durante los seis meses de la duración del estudio

una FEVI menor de 40%; 76.7% (23 pacientes) presentó una FEVI entre 40% y 50%. Estos dos grupos correspondieron a los pacientes con clase funcional NYHA II y III. El otro 20% (seis pacientes) presentó una FEVI entre 51 y 60%, correspondiente a una clase funcional NYHA I. Del grupo con hiperkalemia, los siete pacientes presentaron una FEVI entre 40 y 50%, con clase funcional NYHA II y III.

En el citoquímico de orina se encontraron cilindros granulados y uratos amorfos ocasionales. No se evidenciaron otras alteraciones durante el seguimiento de los pacientes.

En lo concerniente a los hallazgos electrocardiográficos en pacientes con hiperkalemia, sólo en uno se encontró una repercusión cardíaca compatible con hiperkalemia, durante el tercer control, expresado por onda T picuda.

Los medicamentos utilizados fueron: IECAS en 83% de los pacientes (n=25), de los que el 63% (n=19) correspondió a enalapril en dosis promedio de 21.5 mg/día (mínimo 5 mg y máximo 40 mg/día) y 20% a captopril (n=6) con dosis promedio de 91.6 mg/día (mínimo 25 y máximo 100 mg/día). 16% (n=5) recibieron ARA II (todos recibieron losartán 50 mg diarios). La dosis promedio de espironolactona fue de 34.2 mg/día (mínimo 25 mg y máximo 100 mg/día). En el momento de presentar el desenlace, cuatro pacientes con hiperkalemia estaban medicados con captopril en dosis promedio de 75 mg/día; dos con enalapril en dosis promedio de 15 mg/día y uno con losartán (n=1) en dosis de 50 mg/día. Conjuntamente recibían espironolactona en dosis de 25 mg/día en el 71.4% (n=5); de 50 mg/día en el 14.28% (n=1) y de 100 mg/día en el 14.28% (n=1). El 71.4% (n=5) de estos pacientes recibía en ese momento  $\beta$  metil digoxina (0.1 mg/día), 85.71% (n=6) furosemida en dosis de 40 mg (42.8%) y 80 mg (42.8%), 57.1% (N=4) recibían metoprolol en dosis de 50 mg/día. No se registró uso de otro medicamento que pudiera asociarse con hiperkalemia en el momento del desenlace primario.

En cuanto a las enfermedades asociadas al momento de la hiperkalemia, 28.6% de los pacientes (n=2) presentaron un episodio diarreico agudo y 14.3% (n=1) presentó obstrucción urinaria por hiperplasia prostática. Ningún paciente padecía una patología de base que fuera predisponente para desarrollar el desenlace primario.

En la Tabla 3 se muestra una comparación entre las principales características clínicas y uso de medicamentos entre el grupo con hiperkalemia y el grupo que no la desarrolló.

## Discusión

Desde la publicación del estudio RALES en el año 1999, se ha presentado un incremento en el uso de la combinación farmacológica de un IECA o un ARA II y la espironolactona (1). Esta práctica se ha generalizado tal vez de una manera muy difundida entre los médicos especialistas y generales, sin conocer a fondo las características específicas de la población en que se obtuvieron estos resultados. Desde la publicación de este estudio, los reportes de casos en que se evidencia hiperkalemia asociada a esta combinación se han

**Tabla 3.** Comparación de las características clínicas y el uso de medicamentos entre el grupo con y el grupo sin el desenlace primario (hiperkalemia).

Variable		Sin hiperkalemia N 23	Con hiperkalemia N 7
Edad – Años (DE)		67 (12.6)	67 (12.6)
Sexo masculino – No. (%)		17 (73.91)	5 (71.4)
Etiología de la ICC	Isquémica (%)	16 (69.6)	3 (42.9)
	Hipertensiva (%)	3 (13.04)	2 (28.6)
	Valvular (%)	4 (17.4)	1 (14.3)
	Posparto (%)	0	1 (14.3)
Clase funcional NYHA	I – No. (%)	6 (26.1)	0
	II – No. (%)	10 (43.5)	4 (57.1)
	III – No. (%)	7 (30.4)	3 (42.9)
	IV – No.	0	0
Dosis promedio de captopril (mg)		83.6	75
Dosis promedio de enalapril (mg)		21.5	15
Dosis promedio de losartán (mg)		50	50
Dosis promedio de espironolactona (mg)		34.2	39.28
Dosis promedio de metoprolol (mg)		50	50
Dosis promedio de $\beta$ metil digoxina (mg)		0.1	0.1

incrementado de manera importante, lo que ha llevado a una gran preocupación en la actualidad entre la comunidad científica por el uso inadecuado de estos medicamentos (2).

En el presente estudio se captaron 126 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca que venían recibiendo dicha combinación farmacológica, quienes además residían en la ciudad de Manizales, sin embargo, se presentó una reducción significativa del tamaño de la muestra, principalmente porque la mayoría de estos pacientes presentaba una depuración calculada de creatinina menor de 60 mL/min (4). En el primer control una vez iniciado el periodo de seguimiento, se obtuvieron datos de 30 pacientes, en tanto que en los siguientes controles el número fue menor.

La mayoría de pacientes del estudio fueron de sexo masculino (76.7%), dato similar al reportado por otros autores en diferentes poblaciones.

En el presente estudio la mayoría de los pacientes con hiperkalemia se encontraban en el grupo etéreo de mayores de 65 años, lo cual es un hallazgo relacionado con la alteración del sistema de renina-angiotensina-aldosterona presente en ancianos, que a su vez genera hipoaldosteronismo hiporreninémico y mayor susceptibilidad al desarrollo de hiperkalemia, ante la administración de IECAs, ARA II, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de prostaglandinas y  $\beta$ -bloqueantes, entre otros (5).

Más de 60% de los pacientes con el desenlace primario (hiperkalemia) referían antecedente de infarto del miocardio o presentaban cardiopatía isquémica, lo que indica la gran prevalencia de la patología coronaria en la comunidad estudiada. Estos hallazgos son similares a los reportados en otros estudios y guías clínicas (6, 7), en los cuales la patología isquémica cardíaca ocupa el primer lugar en la etiología de la



insuficiencia cardíaca y de consumo de recursos del sistema de salud por morbilidad y mortalidad relacionada.

En lo que respecta a las cifras tensionales, aunque en promedio no se encontraban dentro de las metas fijadas por el séptimo consenso del NHLBI (8), no se ubicaron muy por encima de los límites establecidos por dichas guías.

Llama la atención que la mayoría de pacientes presentaron una clase funcional NYHA II o III, que podría explicarse por poca adherencia a medidas farmacológicas y no farmacológicas. Además, es importante mencionar que 6% de los pacientes con clase funcional NYHA II al inicio del estudio recibieron espironolactona para el manejo de la insuficiencia cardíaca, contrario a lo recomendado por las guías internacionales (9,10). Al revisar la historia clínica antigua, durante los dos meses previos, estos pacientes habían permanecido en clase NYHA II, pero se había administrado espironolactona buscando un efecto diurético.

La principal causa de insuficiencia cardíaca en el grupo de pacientes del estudio fue la isquémica; además, los datos fueron similares al dividir los grupos según el sexo. Esto está de acuerdo con los datos que se tenían de estudios previos (11) en que se evidencia una asociación entre cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y uso de IECAs o ARA II y espironolactona. Los hallazgos en el examen de orina no mostraron datos que permitieran evidenciar daño renal significativo.

En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos, aunque en solo un paciente se evidenció una alteración sugestiva de hiperkalemia, este hallazgo debe interpretarse teniendo en cuenta la reducida población del estudio, lo que dificulta obtener una conclusión final en cuanto a su validez en el diagnóstico de hiperkalemia. Se necesitaría un mayor número de pacientes para evidenciar su utilidad.

La dosis promedio de espironolactona utilizada en este estudio es mayor que la reportada por los autores del estudio RALES (34.2 mg Vs. 26 mg), hecho que se explica por la utilización del fármaco con fines distintos a los utilizados en este estudio, es decir, en el estudio RALES, se buscaba un bloqueo de los efectos deletéreos de la aldosterona, mientras que en nuestro medio, la espironolactona es comúnmente usada como diurético, lo que conlleva a su uso en dosis elevadas. Este dato está de acuerdo con otros autores (5), quienes, al igual que en el presente estudio, utilizaron el medicamento con fin diurético. Este argumento podría explicar el hallazgo creciente de hiperkalemia desde el año 2000 (un año luego de la publicación del RALES) (2).

Debido a que los pacientes de la muestra estaban consumiendo medicamentos de casas farmacéuticas diferentes, y dado que no se realizaron estudios de bioequivalencia, es difícil definir si la necesidad de mayores dosis de espironolactona encontradas es consecuencia directa de menor contenido de principio activo en algunos de los medicamentos administrados o por una búsqueda de efecto diurético por parte del clínico.

Más de 70% de los pacientes con hiperkalemia estaban medicados con  $\beta$ -metil digoxina y más de 50% recibían metoprolol, medicamentos conocidos por su relación con desarrollo de hiperkalemia, y que pudieron tener un papel en los resultados de este estudio. Sin embargo, el diseño no permite obtener más datos en cuanto a la asociación de estos medicamentos y el desenlace buscado.

Cuando se compara el grupo con hiperkalemia y el grupo que no la desarrolló, llama la atención que el primero tenía un mayor compromiso de su clase funcional (objetivado a través de la clasificación de la NYHA), y a este grupo se le administró una mayor dosis de espironolactona, a pesar que la dosis de IECAs, de ARA II, de digitálico y de metoprolol fueron menores o similares a las administradas al grupo control. Este hallazgo enfatiza el papel que tiene la espironolactona, en dosis elevadas, en la génesis de hiperkalemia.

Se documentó la presencia de un factor asociado al desarrollo de hiperkalemia en 42.9% de los pacientes. Estudios previos (12) han destacado el papel de estos factores y la necesidad de su control temprano para prevenir complicaciones de difícil manejo. Se debe destacar la presencia de hiperplasia prostática como uno de éstos, ya que ésta es una patología con gran prevalencia en la población con insuficiencia cardíaca de la población colombiana. Además, se debería tener en cuenta que una cantidad importante de los pacientes que acuden a la consulta externa padecen múltiples patologías que conllevan a alteración de sus mecanismos homeostáticos, lo que podría predisponerlos al desarrollo de hiperkalemia ante cualquier patología aguda concurrente, como es una enfermedad diarreica aguda.

Este estudio presenta varias limitaciones, entre las que se puede nombrar el periodo relativamente corto de seguimiento y el número pequeño de pacientes incluidos. El criterio de inclusión de la TFG mayor de 59 mL/min limita el número de la muestra, pero era precisamente en este grupo en quienes se deseaba investigar la aparición de la hiperkalemia, lo cual lo diferencia de otros estudios (13). El diseño epidemiológico empleado no permite obtener conclusiones acerca de causalidad ni de asociación, por lo que los resultados deben ser comprobados con otro tipo de diseño. Sin embargo, estos resultados están de acuerdo con los encontrados previamente en este mismo escenario (3).

En conclusión, los datos obtenidos a partir de este estudio informan que en la ciudad de Manizales existe una relación importante entre uso de IECAs o ARA II y espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que ha contribuido con el desarrollo de hiperkalemia en este tipo de pacientes. Estos hallazgos toman mayor importancia en aquellos pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, por lo que en éstos se debería llevar un estricto control médico y de laboratorio.

Como punto adicional, se debe recalcar la importancia de la monitoría frecuente de la función renal y de los electrolitos cuando se inicia esta combinación farmacológica en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Estos resultados recalcan la importancia que tiene el conocer a fondo el diseño de cada uno de los estudios que avalen el uso de un fármaco en un grupo especial de pacientes, con sus criterios de inclusión, indicaciones precisas para su uso y dosis administradas. Así mismo, es trascendental para el clínico el ceñirse a las dosis internacionalmente aceptadas de los fármacos para usar en cada patología, evitando así el desarrollo de efectos adversos o de mayor morbilidad y mortalidad. No se debe considerar la combinación farmacológica evaluada en el presente estudio como una combinación peligrosa, ya que valorando riesgo y beneficio, y ajustándose a la dosificación indicada, es grande el apoyo terapéutico que se puede brindar a los pacientes con insuficiencia cardíaca. La conducta por seguir es la de administrar los medicamentos con base en la evidencia, en procura del bienestar para el paciente y vigilar estrechamente la aparición de efectos adversos, a través de la monitorización clínica y de laboratorio.

Por último, y como aporte fundamental del presente estudio, se debe tener en cuenta que una TFG por encima de 59 mL/min no es una condición que excluya el desarrollo de hiperkalemia en el contexto del grupo de pacientes examinados.

Se hace necesario realizar otros estudios prospectivos con grupo control para obtener resultados que permitan definir causalidad en cuanto a los hallazgos de este estudio.

## Referencias

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. 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**: 709-17.
2. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of Hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; **351**: 543-51.
3. Restrepo C. ¿Es segura la combinación IECA o ARA II con Espironolactona?. *Acta Med Colomb* 2005; **4**: 255-60.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**: 31-41.
5. Vanpee D, Swine CH. Elderly heart failure patients with drug-induced serious hyperkalemia. *Aging (Milano)* 2000; **12**: 315-9.
6. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; **365**: 1877-89.
7. Berry C, McMurray JJ. Serious adverse events experienced by patients with chronic heart failure taking spironolactone. *Heart* 2001; **85**: E8.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report on the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; **42**: 1206-52.
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; **112**: E154-235.
10. Remme WJ, Swedberg K, European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines of the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 11-22.
11. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 2003; **327**: 1141-2.
12. Schepkens H, Vanholder R, Billioud JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; **110**: 438-41.
13. Berger A, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; **153**: 1064-73.