

podido recoger en su artículo esta recientísima e importante información, que sin embargo debe ser tenida en cuenta.

F. Sastre García, C. García Bernabé, C. López Reinoso y L. Arribas Mir

Centro de Salud de La Chana. Distrito Sanitario Granada. Unidad Docente de Medicina Familiar de Granada.

1. López-Rodríguez I et al. Normas básicas de manejo de la insuficiencia cardíaca en atención primaria. Aten Primaria 1999; 24: 289-294.
2. Weber KT. Aldosterona and spironolactone in heart failure. N Engl J Medicine 1999; 341: 753-755.
3. Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Medicine 1999; 341: 709-717.

## Disminución de la mortalidad al asociar spironolactona al tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca

Efectividad; Espironolactona; Insuficiencia cardíaca; Mortalidad.

**Sr. Director:** En relación a un excelente trabajo, publicado recientemente en su revista<sup>1</sup>, donde se revisa el tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca (IC) en atención primaria, nos gustaría realizar un comentario dirigido a mostrar la conveniencia actual de añadir espironolactona al tratamiento farmacológico estándar de la IC, al haberse comprobado que su asociación va a producir una importante disminución de la tasa global de mortalidad en estos pacientes.

En condiciones fisiológicas, la aldosterona (sintetizada, primordialmente, en la médula suprarrenal a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA]) va a regular la homeostasis del sodio y del agua en el organismo. Por este motivo, en los primeros estadios de la IC, el incremento en su síntesis va actuar como un mecanismo compensador para hacer frente al incremento de las necesidades tisulares o para compensar las alteraciones de contractilidad, precarga o poscarga. Sin embargo, el incremento mantenido de esta

hormona (en los pacientes con IC, las concentraciones plasmáticas de aldosterona pueden alcanzar valores de más de 20 veces los normales) va a producir retención de sodio con eliminación de potasio y magnesio, junto con activación del sistema simpático e inhibición del parasimpático, y va a desencadenar una fibrosis miocárdica y vascular (por una proliferación de los fibroblastos miocárdicos) unida a una disminución de la elasticidad arterial. Todo esto, a medio-largo plazo, va suponer un empeoramiento en la sintomatología y en el pronóstico de la enfermedad, que en muchas ocasiones se va a traducir en la presentación de complicaciones, muchas de ellas letales. La introducción, en los últimos años, de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en los esquemas de tratamiento de la IC hizo pensar que de esta manera se podría frenar la síntesis de aldosterona al bloquear el SRAA, con lo que se logaría reducir sus valores de forma notoria, aminorándose las complicaciones. Sin embargo, los IECA sólo suprimen la producción de aldosterona de forma transitoria, al existir un fenómeno de escape, que hace que se sintetice este compuesto por otras vías alternativas al SRAA, alcanzándose, inclusive, mayores concentraciones plasmáticas de aldosterona que las existentes antes de su introducción<sup>2</sup>.

Por este motivo, se pensó que la adición de un bloqueador específico de los receptores de aldosterona (espironolactona) al tratamiento estándar de la IC (diurético de asa + un IECA + digoxina, de forma opcional) sería capaz de controlar los efectos de unos niveles elevados de aldosterona de forma mantenida. Así, se diseñó un primer ensayo clínico para intentar encontrar la dosis de espironolactona que sería capaz de bloquear estos receptores, pero sin producir un incremento notorio de efectos adversos, especialmente hiperpotasemia. En este estudio se comprobó que la dosis de 25 mg/día de espironolactona ya era capaz de conseguir el efecto deseado, con un discreto incremento de hiperpotasemia<sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta estos resultados, y en un intento por valorar si el bloqueo de los receptores de aldosterona produciría una disminución en la morbilidad de los pacientes con IC, se elaboró el siguiente ensayo clínico, en el que se

compararon 2 regímenes de tratamiento en pacientes con IC severa (grado funcional III-IV); por un lado el tratamiento estándar (diurético de asa + IECA + digoxina opcionalmente) junto a placebo, y por otro lado el mismo tratamiento estándar más espironolactona a una dosis diaria de 25 mg. Tras 2 años de seguimiento de los 1.663 pacientes incluidos (841 con placebo y 822 en el grupo de espironolactona), el grupo de espironolactona presentó un 30% de reducción de la mortalidad, con una disminución del 35% en el número de hospitalizaciones. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la presentación de hiperpotasemia entre ambos grupos (1% en el grupo placebo frente a 2% en el grupo de espironolactona), presentando este último grupo una mayor incidencia de ginecomastia, como era de esperar<sup>4</sup>.

La IC es una patología de creciente magnitud e importancia en todos los países industrializados, debido básicamente a un incremento de la población anciana. Se estima que esta enfermedad presenta una prevalencia cercana al 10% y una incidencia del 1-2% anual. En el momento actual, a pesar de los avances en su tratamiento, su mortalidad a los 5 años se sitúa en el 50-60%, con unas tasas de ingreso hospitalario elevadas, que se pueden aproximar a un 30% en los primeros meses<sup>5</sup>.

Estos datos reflejan la realidad actual de la IC en el mundo y en nuestro país. Se trata de un problema de salud pública de gran envergadura, que produce una elevada tasa de morbilidad y cuya tratamiento requiere un elevado consumo de recursos por parte de los sistemas sanitarios. En nuestro país, el diagnóstico, tratamiento y control de esta patología en 1993 supuso un desembolso de cerca de 100.000 millones de pesetas de las arcas públicas<sup>6</sup>.

La asociación de una dosis de 25 mg/día de espironolactona al tratamiento convencional de la IC ha demostrado que disminuye significativamente la mortalidad y la tasa de ingresos hospitalarios en los pacientes severos. Por este motivo, sería deseable asociar esta dosis diaria de espironolactona a todos los pacientes con grados severos de IC, ya que va a producir un mejor control de la sintomatología, un incremento de la supervivencia de los pacientes y un

menor consumo de recursos del sistema, lo que a la postre va a traducirse en una mejor calidad asistencial hacia el paciente, fin último de cualquier sistema sanitario.

### J. Soto Álvarez

Médico Especialista en Farmacología  
Clínica. Searle División, Monsanto  
España, S.A. Madrid.

1. López-Rodríguez I, Castro-Beiras A, Asensi A, Bacariza F, Rábade JM, Núñez J et al. Normas básicas de manejo de la insuficiencia cardíaca en atención primaria. Aten Primaria 1999; 24: 289-294.
2. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 753-754.
3. The Rales Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). Am J Cardiol 1996; 78: 902-907.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.
5. Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bastijs M, Permanyer-Miralda G et al. Tendencias de la morbi-mortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 972-976.
6. Antoñanzas Villar F, Antón Botella F, Juárez Castello CA, Echevarría Echarrí L. Costes de la insuficiencia cardíaca crónica en España. An Med Intern (Madrid) 1997; 14: 9-14.

nóstico de la IC. De este modo debe ser incorporada en lo que nosotros llamamos «tratamiento de continuación» (vemos pues, que abandona «su» lugar de tratamiento diurético adyuvante).

Además de esto, se considera que la *espironolactona* tiene muchas otras propiedades de interés en la terapéutica cardiovascular (inhibe la fibrosis y la hipertrofia miocardiocitaria, disminuye la estimulación del simpático y parece ser un factor limitante de la angiogénesis)<sup>3-9</sup>, aun cuando la demostración de tales aspectos queda pendiente de los correspondientes estudios. El punto de atención consecuente es, hoy, el beneficio reportado para el tratamiento de la IC más evolucionada (estadios III y IV de la NYHA) y con fracción de eyeción baja (< 35%).

Es preciso recordar, no obstante, y ponemos énfasis en ello, que los individuos con peor funcionalismo renal (creatinina > 2,5 mg/dl) fueron excluidos del estudio. Y no es que sea una condición ominosa el deterioro renal como consecuencia del empleo de *espironolactona*, pero sí que ha de ser tenido en cuenta, y el paciente ha de ser sometido a una revisión adecuada de sus parámetros de funcionalismo renal. Algo similar ocurre con la ginecomastia y la mastalgia (potenciales efectos secundarios de dicho fármaco) que, sin embargo, no deben ser condiciones para privar del beneficio proporcionado por el empleo de la *espironolactona* a aquellos varones que cumplen los criterios clínicos contemplados en el estudio RALES<sup>2</sup>.

Agradecemos también la carta de los Dres. Sastre García F, García Bernabé C, López Reinoso C y Arribas Mir L, por la oportunidad que nos brindan de volver sobre el tema de la IC y, como agudamente señalan, tenemos que precisar que la obligada demora editorial (ajena a nuestras intenciones) hizo que la revisión elaborada se viera prematuramente anticuada por la aparición del estudio RALES<sup>2</sup>. Tal circunstancia técnica fue el único determinante de la ausencia de referencias concluyentes sobre la *espironolactona* en nuestro trabajo; no en vano uno de los autores del mismo, el Dr. Castro Beiras, es uno de los investigadores del estudio RALES, como puede comprobarse por la lectura del mismo<sup>2</sup>. En el momento del envío de nuestra revisión no eran conocidos

los resultados de tan concluyente ensayo clínico.

Del mismo modo, expresamos nuestro agradecimiento al Dr. Soto Álvarez, que también se hace eco de nuestra revisión de modo elogioso y recalcamos los aspectos indicados con anterioridad: el beneficio terapéutico de la *espironolactona* demostrada en el estudio RALES<sup>2</sup>, pero en pacientes con IC avanzada (estadios funcionales III y IV de la NYHA) y con fracción de eyeción baja (< 35%). Obviamente dicho recurso farmacológico ha de redundar en una mejor calidad de vida de tales pacientes.

Tal y como señala K.T. Weber<sup>10</sup>, nosotros consideramos que los resultados del RALES sugieren (que no establecen) que el tratamiento estándar de la IC avanzada debería incluir la *espironolactona*, teniendo en cuenta que, además, contribuiría a la reducción de la dosis de los diuréticos de asa, así como de la cantidad de suplementos de potasio requeridos.

Sin embargo, añadimos dos aspectos: a) que la función renal debe ser sometida a control periódico, con particular vigilancia del nivel de creatinina, y b) que, de acuerdo con los investigadores del RALES<sup>2</sup>, la efectividad y riesgos del tratamiento con *espironolactona* en aquellos pacientes de riesgo inferior al indicado en dicho estudio (IC de clase funcional NYHA I y II) necesita un estudio prospectivo en el futuro.

I. López-Rodríguez<sup>a</sup>,  
A. Castro-Beiras<sup>b,c</sup>, A. Asensi<sup>a</sup>,  
F. Bacariza<sup>a</sup>, J.M. Rábade<sup>a</sup>  
y J. Muñiz<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud de Begonte (Lugo).

<sup>b</sup>Complejo Hospitalario Juan Canalejo-A Coruña. <sup>c</sup>Instituto de Ciencias de la Salud (A Coruña).

1. López-Rodríguez I, Castro-Beiras A, Asensi A, Bacariza F, Rábade JM, Muñiz J. Normas básicas de manejo de la insuficiencia cardíaca en atención primaria. Aten Primaria 1999; 24: 289-294.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez 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.

### Respuesta de los autores

**Sr. Director:** Agradecemos la amable carta de los Dres. López Herrero F y Pardo Álvarez J, por su interés y por su felicitación hacia nuestra revisión sobre la insuficiencia cardíaca (IC)<sup>1</sup>. Y coincidimos con ellos en que el uso de la *espironolactona* es asumible desde el ámbito de la atención primaria, para la indicación que nos ocupa. El Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)<sup>2</sup> ha venido a modificar de modo importante el cuerpo de evidencia en el tratamiento de la IC y, así, debemos contemplar la *espironolactona* como una alternativa de utilidad en el tratamiento y pro-