



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada



C. Sánchez-Sánchez^{a,*}, H.F. Mendoza-Ruiz de Zuazu^a, F. Formiga^b, L. Manzano^c, L.M. Ceresuela^d, M. Carrera-Izquierdo^e, Á. González Franco^f, F. Epelde-Gonzalo^g, J.M. Cerqueiro-González^h y M. Montero-Pérez-Barqueroⁱ, en representación de los investigadores del registro RICA del Grupo de Trabajo FEMI de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencia de Ávila, Ávila, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital de L'Hospitalet-Consorci Sanitari Integral, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Soria, Soria, España

^f Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^g Unidad de Estancia Corta, Departamento de Medicina UAB, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, IMIBIC/Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Recibido el 30 de septiembre de 2014; aceptado el 14 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca diastólica;
Espironolactona;
Antagonistas de la aldosterona;
Pronóstico

Resumen

Objetivos: Los inhibidores de la aldosterona han demostrado ser beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. Sin embargo, la evidencia en enfermos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEP) es muy limitada. Hemos evaluado el protagonismo de la espironolactona en el pronóstico de una cohorte de pacientes con ICFEP.

Pacientes y métodos: Analizamos la evolución de los pacientes ingresados por ICFEP en 52 servicios de Medicina Interna del Registro español RICA según la toma o no de espironolactona. Se recogió la tasa de mortalidad poshospitalaria y reingresos a un año, y se realizó un análisis de supervivencia multivariante.

Resultados: Se incluyeron 1212 pacientes con ICFEP con una edad media de 79 años (desviación estándar 7,9), (64,1% mujeres), la mayoría con cardiopatía hipertensiva (50,7%). Los pacientes tratados con espironolactona, en comparación con los que no recibieron este diurético, presentaron una clase funcional más avanzada, mayor número de reingresos (44,3 vs. 29,1%; $p < 0,001$), y mayor tasa en la variable combinada de reingresos/mortalidad (39,0 vs. 29,0%; $p = 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisisis@hotmail.com (C. Sánchez-Sánchez).

◇ Más información sobre los componentes del registro RICA está disponible en el [Apéndice](#).

En el análisis multivariante, la administración de espironolactona se asoció a un aumento de los reingresos (RR 1,4; IC 95%, 1,16-1,78; $p=0,001$).

Conclusiones: En pacientes con IC-FEP, la administración de espironolactona se asoció a un incremento de los reingresos por cualquier causa, tal vez en relación con la mayor tasa de hiperpotasemia.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diastolic heart failure;
Spironolactone;
Aldosterone antagonists;
Prognosis

Spironolactone in patients with heart failure and preserved ejection fraction

Abstract

Objectives: Aldosterone inhibitors have been shown to be beneficial for patients with systolic heart failure. However, the evidence from patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFPEF) is limited. We evaluated the role of spironolactone in the prognosis of a cohort of patients with HFPEF.

Patients and methods: We analyzed the outcomes of patients hospitalized for HFPEF in 52 departments of internal medicine of the Spanish RICA registry according to those who did and did not take spironolactone. We recorded the posthospital mortality rate and readmissions at 1 year and performed a multivariate survival analysis.

Results: We included 1212 patients with HFPEF, with a mean age of 79 years (standard deviation, 7.9), (64.1% women), the majority of whom had hypertensive heart disease (50.7%). The patients treated with spironolactone, compared with those who were not treated with this diuretic, had a more advanced functional class, a higher number of readmissions (44.3 vs. 29.1%; $p < 0.001$) and a higher rate in the combined variable of readmissions/mortality (39.0 vs. 29.0%; $p = 0.001$). In the multivariate analysis, the administration of spironolactone was associated with an increase in readmissions (RR, 1.4; 95% CI, 1.16-1.78; $p = 0.001$).

Conclusions: For patients with HFPEF, the administration of spironolactone was associated with an increase in all-cause readmission, perhaps due to the higher rate of hyperpotasemia.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La inhibición de la aldosterona forma parte esencial del tratamiento de base de la insuficiencia cardíaca (IC) sistólica. En concreto, espironolactona y eplerenona han demostrado un claro beneficio en la morbilidad de estos pacientes¹⁻³, de manera que las guías europeas y americanas recomiendan su uso en todos los pacientes con IC sintomática (clase funcional II de la NYHA o superior)^{4,5}.

Varios estudios han demostrado que el tratamiento con un fármaco inhibidor de la aldosterona puede reducir la fibrosis miocárdica y el estrés oxidativo, y mejorar los parámetros ecocardiográficos relacionados con la función diastólica miocárdica⁶⁻⁹. Así mismo, la espironolactona es el primer fármaco que ha demostrado mejorar la función diastólica y el remodelado ventricular izquierdo en los pacientes con IC-FEP (*insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada*)¹⁰. Sin embargo, la evidencia sobre el beneficio de esta terapia en la IC-FEP en cuanto a morbilidad es escasa y controvertida¹¹.

El objetivo de este estudio es analizar la prescripción de espironolactona y su implicación pronóstica durante un año de seguimiento en una cohorte de pacientes de la vida real con IC-FEP procedentes de los servicios de Medicina Interna.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Los datos de los pacientes fueron recogidos entre el 9 de marzo de 2008 y el 31 de enero del 2013 a través del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA)¹²⁻¹⁴ coordinado por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. Este es un estudio multicéntrico prospectivo y de cohortes que incluye datos de 52 hospitales públicos y privados en España, que entraron en el estudio de manera voluntaria. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio de acuerdo a los requerimientos de los Comités Éticos de cada hospital. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en Unidades de Medicina Interna por IC descompensada y que estuvieran a cargo de médicos que participaban en el registro, de los cuales solo aquellos que tenían una IC-FEP (considerado cuando la fracción de eyección era superior al 50%) fueron incluidos en el presente estudio. Además de dar su consentimiento informado, los pacientes tenían que reunir los siguientes criterios: ser mayor de 50 años y haber ingresado por IC descompensada según los criterios de la *European Society of Cardiology*¹⁵.

¿Qué sabemos?

Los inhibidores de la aldosterona son eficaces en paciente con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida, pero su utilidad en los enfermos con fracción de eyección preservada no se ha establecido de forma concluyente. El registro español de insuficiencia cardíaca (RICA) ha permitido evaluar la relevancia pronóstica de la espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada.

¿Qué aporta este estudio?

En una cohorte de 1212 pacientes (edad media 70 años), los pacientes tratados con espironolactona, en comparación con los que no recibieron este diurético, presentaron una mayor tasa de reingresos hospitalarios, clase funcional más avanzada y mayor tasa de reingresos y mortalidad combinada.

En el análisis multivariante, la administración de espironolactona se asoció a un aumento del número de reingresos (RR, 1,4; IC 95%, 1,16-1,78; $p=0,001$).

Los Editores

Se consideraron criterios de exclusión la IC debida a hipertensión pulmonar, la negación a participar en el estudio y el fallecimiento durante el ingreso índice.

Los pacientes fueron incluidos en el registro en el momento de ingresar por IC. El seguimiento consistió en un mínimo de dos visitas programadas a los tres y a los doce meses. Se permitían visitas adicionales, siempre que fuera necesario y según precisara la situación clínica del paciente. Las variables de valoración fueron los ingresos hospitalarios y el fallecimiento por todas las causas, así como la combinación de ambos eventos, las cuales se registraron en las visitas ambulatorias durante el año de seguimiento. Los datos fueron recogidos en la página web: <http://www.registrorica.org>, que contiene la base de datos, siendo precisa una contraseña para el acceso a la misma. La confidencialidad está garantizada ya que ningún dato personal fue almacenado, excepto la fecha de nacimiento y las iniciales del nombre para evitar la duplicación de datos. En el estudio actual se incluyeron los datos de aquellos pacientes que cumplieron un año de seguimiento, y de aquellos pacientes que fallecieron o reingresaron durante ese tiempo. Se realizó una monitorización central de los datos para control de calidad de los mismos.

Variables de estudio

El registro incluyó datos sociodemográficos, antecedentes clínicos, comorbilidades (índice de Charlson)¹⁶, el estado para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel)¹⁷ previo a la descompensación que motivó el ingreso (rango 0-100), datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y altura), complicaciones durante el ingreso y tratamiento prescrito al alta de hospitalización. Con respecto a la severidad de la IC se valoró la clase

funcional previa al ingreso índice (escala de New York Heart Association [NYHA]), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se valoró mediante ecocardiografía y se consideró preservada si era mayor o igual al 50%. El índice cardíaco se determinó mediante una placa de tórax.

En la primera determinación analítica al ingreso se recogieron variables bioquímicas que incluyeron función renal, perfiles lipídico y glucémico, ácido úrico, troponina, iones, hemoglobina y péptidos natriuréticos cuando estaban disponibles. El filtrado glomerular renal estimado se calculó utilizando la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*, definiendo disfunción renal cuando el filtrado glomerular renal estimado era menor de 60 ml/min por 1,73 m². Se recogió la medicación al alta de los pacientes incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II), betabloqueantes, diuréticos, digoxina, estatina y fármacos antivitaminas K. Los pacientes se dividieron en dos grupos: pacientes en los que incluyera espironolactona en el tratamiento al alta y pacientes en los que no incluyera al alta tal fármaco. Se recogió la tasa de mortalidad y reingresos en un año de seguimiento desde el momento del alta hospitalaria.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra utilizando media y desviación estándar para las variables cuantitativas y porcentaje para las variables categóricas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes en tratamiento con espironolactona y pacientes sin tratamiento con espironolactona al alta hospitalaria, y se compararon las características basales de ambos grupos utilizando las pruebas de Anova y de Chi-cuadrado para las variables cuantitativas y categóricas respectivamente. Se analizó la mortalidad, los reingresos y la combinación de mortalidad/reingresos a un año de seguimiento en los dos grupos de pacientes, y mediante el método de Kaplan-Meier se realizaron las curvas de eventos acumulados para observar las diferencias pronósticas entre los dos grupos. Se realizó un análisis multivariante de riesgos proporcionales de regresión de [Cox] por el método hacia atrás condicional para las variables que en el análisis univariante mostraban una relación significativamente estadística con la probabilidad de reingreso o muerte.

El nivel de significación estadística se estableció en $p<0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS (Statistic versión 21).

Resultados

Muestra de pacientes analizados

La cohorte de este estudio incluye 1212 pacientes con IC-FEP de un total de 2051 pacientes (59%) dados de alta tras un ingreso por descompensación por IC, y que tras el alta fallecieron o tuvieron un seguimiento de al menos un año. La edad media de nuestros pacientes fue de 79 años (desviación estándar 7,9) existiendo un predominio de mujeres (64,1%), y siendo la cardiopatía hipertensiva la etiología predominante de la IC (50,7%). Las características basales y las diferencias según recibieran tratamiento (26,7%) o

Tabla 1 Características basales de la muestra

	Todos N = 1212	Con espironolactona N = 323; 26,7%	Sin espironolactona N = 889; 73,3%	P
<i>Edad; media (DS)</i>	79,01 (7,9)	79,21 (7,9)	78,94 (8,0)	0,60
<i>Sexo n (%)</i>				
Masculino	435 (35,9%)	105 (32,5%)	330 (37,1%)	0,15
Femenino	777 (64,1%)	218 (67,5%)	559 (62,9%)	
<i>IMC; media (DS)</i>	29,5 (9,7)	30,3 (5,8)	29,3 (10,8)	0,11
<i>Hipertensión n (%)</i>	1060 (87,5%)	274 (84,8%)	786 (88,4%)	0,97
<i>Diabetes n (%)</i>	514 (42,4%)	141 (43,7%)	373 (42%)	0,06
<i>Dislipemia n (%)</i>	538 (44,4%)	125 (38,7%)	413 (46,5)	0,19
<i>EPOC (%)</i>	308 (25,4%)	83 (25,7%)	225 (25,3%)	0,88
<i>Fibrilación auricular n (%)</i>	704 (58,1%)	213 (65,9%)	491 (55,2%)	<0,001
<i>IAM previo n (%)</i>	162 (13,4%)	43 (13,3%)	119 (13,4%)	1,00
<i>Fracción eyección; media (DS)</i>	61,7 (7,9)	61,3 (7,7)	61,8 (7,9)	0,26
<i>Análisis; media (DS)</i>				
Hemoglobina	12,0 (2,1)	11,7 (1,9)	12,1 (2,1)	0,02
Creatinina	1,3 (2,5)	1,4 (4,8)	1,3 (0,6)	0,32
Sodio	139,0 (4,7)	138,5 (5,1)	139,1 (4,5)	0,04
Potasio	4,2 (0,6)	4,2 (0,5)	4,2 (0,6)	0,10
BNP (N = 161)	785 (764)	854 (726)	748 (785)	0,40
ProBNP (N = 494)	5340 (10590)	4184 (5219)	5719 (11812)	0,16
<i>MDRD; media (DS)</i>	57,9 (25,2)	60,1 (25,2)	57,0 (25,1)	0,06
<i>Etiología</i>				
Hipertensión	615 (50,7)	138 (42,7)	477 (53,7)	0,001
Isquemia	175 (14,4)	44 (13,6)	131 (14,7)	0,712
Valvular	259 (21,4)	95 (29,4)	164 (18,4)	<0,001
<i>Índice Barthel</i>	84,1 (20,7)	82,1 (22,1)	84,8 (20,2)	0,043
<i>Índice Charlson</i>	2,6 (2,4)	2,5 (2,2)	2,6 (2,4)	0,373
<i>NYHA n (%)</i>				
I	114 (9,4%)	19 (5,9%)	95 (10,7%)	<0,001
II	642 (53,1%)	143 (44,3%)	499 (56,3%)	
III	407 (33,7%)	143 (44,3%)	264 (29,8%)	
IV	46 (3,8%)	18 (5,6%)	28 (3,2%)	
<i>Tratamiento al ingreso. n (%)</i>				
IECA	566 (46,7%)	157 (48,6%)	409 (46%)	0,430
ARAII	438 (36,1%)	126 (39%)	312 (35,1%)	0,22
Betabloqueantes	674 (55,6%)	189 (58,5%)	485 (55,6%)	0,23
Diuréticos	1083 (89,4%)	315 (97,5%)	768 (86,4%)	<0,001
Digoxina	340 (28,1%)	124 (38,4%)	216 (24,3%)	<0,001
Estatinas	466 (38,4%)	123 (38,1%)	343 (38,6%)	0,89
Antivitamina K	687 (56,7%)	212 (65,6%)	475 (53,4%)	<0,001

no (73,3%) con espironolactona al alta se muestran en la [tabla 1](#).

Características de los pacientes en el momento del alta hospitalaria

No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad media y al género. La prevalencia de fibrilación auricular fue significativamente más elevada en el grupo de espironolactona ($p < 0,001$). Otros parámetros más frecuentes en este grupo, aunque sin alcanzar la significación estadística, fueron diabetes, hipertensión arterial y dislipemia. Así

mismo, en los pacientes que tomaron espironolactona hubo una tendencia no significativa a presentar cifras menores de hemoglobina y mayor filtrado glomerular ([tabla 2](#)).

En cuanto a los síntomas por IC, los pacientes tratados con espironolactona presentaron una clase funcional claramente más avanzada (50% en clase funcional III-IV de la NYHA, frente al 33% de los pacientes que no tomaron espironolactona; $p < 0,001$).

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la medicación cardiovascular concomitante, salvo en la prescripción de diuréticos de asa, digoxina y antivitamina K, que fue más elevada en el grupo de espironolactona ($p < 0,001$).

Tabla 2 Análisis multivariante. Modelo de riesgos proporcionales: mortalidad o reingresos al año

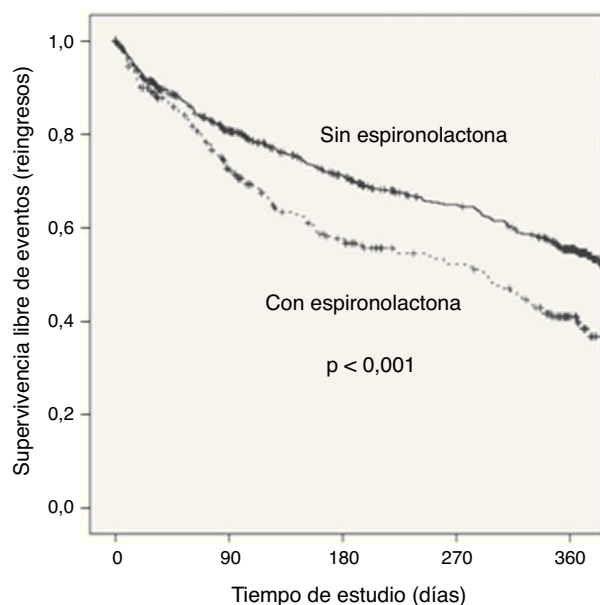
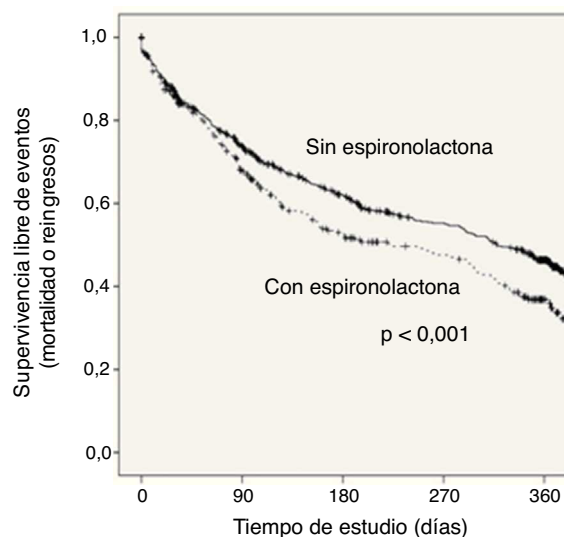
Variables	RR	(IC del 95%)		p
Espironolactona	1,191	0,981	1,447	0,07
Sexo (masculino)	1,253	1,045	1,503	0,015
IMC	0,967	0,951	0,984	<0,001
TAD	0,993	0,988	0,998	0,010
MDRD	0,992	0,988	0,995	<0,001
NYHA				0,001
NYHA II	1,688	1,125	2,532	0,011
NYHA III	2,375	1,572	3,586	<0,001
NYHA IV	3,536	2,065	6,057	<0,000
Hiperlipidemia	1,210	1,013	1,446	0,036
HVI	1,242	1,024	1,505	0,027
AntivitaminaK	1,198	1,002	1,433	0,047

Variables incluidas en el análisis: espironolactona, edad, diabetes, sexo, índice de masa corporal, presión diastólica, hemoglobina, estimación del filtrado glomerular por la fórmula MDRD, sodio, presión arterial sistólica, fibrilación auricular, digoxina, diuréticos, clase funcional NYHA, hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, antagonistas vitaminaK, hipertensión.

IC: intervalo de confianza.

Prescripción de espironolactona y tasa de eventos durante el seguimiento

Los pacientes que recibieron tratamiento con antagonistas de la aldosterona presentaron una mayor tasa de reingresos al año (44,3 vs. 29,1%; $p < 0,001$), al igual que del objetivo combinado de reingresos/éxitus (39,0 vs. 29,0%; $p = 0,001$), (figs. 1 y 2). En la variable de mortalidad al año se obtuvo un peor resultado en los paciente tratados (19,5 vs. 17,5%) sin alcanzar diferencias estadísticamente

**Figura 1** Curva de Kaplan-Meier para el reingreso de los pacientes con y sin tratamiento con espironolactona. $p < 0,001$.**Figura 2** Curva de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas o reingreso de los pacientes con y sin tratamiento con espironolactona. $p = 0,001$.

significativas ($p > 0,05$). Por otra parte, las concentraciones séricas de potasio fueron estadísticamente más elevadas en el seguimiento a los 3, 6 y 12 meses en los pacientes con espironolactona (4,56 vs. 4,43; $p = 0,002$; 4,61 vs. 4,44; $p = 0,019$ y 4,60 vs. 4,50; $p = 0,021$).

Análisis multivariante de los factores predictores de mortalidad

Los resultados del análisis multivariante mostraron una tendencia no significativa entre la administración de espironolactona y un incremento de la variable combinada de mortalidad o reingresos hospitalarios (RR 1,9; IC 95% 0,9-1,4; $p = 0,07$). Además del uso de espironolactona, otros factores que se asociaron con un aumento del evento combinado fueron el sexo masculino ($p = 0,015$), un IMC $< 30\%$ ($p < 0,001$), la disminución del filtrado glomerular ($p < 0,001$), una clase funcional más avanzada de la NYHA ($p < 0,001$), hiperlipidemia ($p = 0,036$), hipertrofia ventricular izquierda ($p = 0,027$) y el tratamiento con fármacos antivitaminas K ($p = 0,047$).

En cuanto a los reingresos, el análisis multivariante demostró que al corregir por edad, índice de masa corporal, función renal, toma de diuréticos, clase funcional de la NYHA e hiperlipidemia, la relación entre espironolactona y los reingresos seguía mostrando significación estadística. Así espironolactona de forma significativa, se asoció a un riesgo de reingresos aumentado en un 40% con una confianza del 95% (RR 1,4; IC 95% 1,16-1,78; $p = 0,001$), (tabla 3).

Discusión

Los resultados del presente análisis en pacientes de edad avanzada con ICPEF, a diferencia de lo descrito en otras cohortes de pacientes de características similares en los que la prescripción de inhibidores de la aldosterona no se asoció con mayor mortalidad ni mayor tasa de reingresos¹⁸, demuestran que el uso de espironolactona se asocia a

Tabla 3 Análisis multivariante. Modelo de riesgos proporcionales: reingresos al año

Variables	RR	(IC del 95%)		p
Espironolactona	1,444	1,167	1,787	0,001
Edad	0,982	0,970	0,995	0,007
IMC	0,970	0,952	0,989	0,002
MDRD	0,993	0,989	0,997	0,001
Diuréticos	1,591	1,020	2,482	0,041
NYHA				<0,001
NYHA II	1,527	0,982	2,376	0,06
NYHA III	2,042	1,301	3,207	0,002
NYHA IV	3,111	1,697	5,702	<0,001
Hiperlipidemia	1,289	1,053	1,578	0,014

Variables incluidas en el análisis: espironolactona, edad, diabetes, sexo, índice de masa corporal, presión diastólica, hemoglobina, estimación del filtrado glomerular por la fórmula MDRD, sodio, presión arterial sistólica, fibrilación auricular, digoxina, diuréticos, clase funcional NYHA, hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, antagonistas vitamina K, hipertensión.

IC: intervalo de confianza.

un incremento de los reingresos por todas las causas y a un aumento significativo del objetivo combinado de reingresos y muerte. Sin embargo, el uso de espironolactona no tuvo influencia en la mortalidad total.

La aldosterona, agonista mineralocorticoide, posee actividad fibrótica e hipertrófica asociada a un peor pronóstico cardiovascular¹⁹. Los fármacos inhibidores de la aldosterona han demostrado mejorar la mortalidad y los reingresos en los pacientes con ICPEP¹⁻³. Sin embargo, en este estudio dichos fármacos no han demostrado mejorar el pronóstico en los pacientes con ICPEP. Estos efectos tan discordantes son similares a lo ocurrido con otros fármacos como los IECA o ARAII que tampoco demostraron beneficios en los pacientes con ICPEP²⁰⁻²². Estas diferencias pueden deberse a la mayor comorbilidad de los pacientes con ICPEP y a las diferencias en las causas de mortalidad entre ambos grupos, siendo la causa cardiovascular y por insuficiencia cardíaca más frecuente en los pacientes con ICPEP²³.

Recientemente, se han publicado los resultados del ensayo clínico TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) en el que tras una media de seguimiento de 3,3 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal combinado de muerte cardiovascular, parada cardiorrespiratoria recuperada u hospitalizaciones por IC (18,6 vs. 20,4%; HR=0,89; IC 95% 0,77-1,04; p=0,138). Sin embargo, sí hubo una reducción significativa de la hospitalización por IC en el grupo de pacientes con espironolactona (12 vs. 14,2%; HR=0,83; IC 0,69-0,99; p=0,04)²⁴.

Nuestra cohorte es una muestra representativa de los pacientes con ICPEP en la vida real: edad avanzada, etiología predominante hipertensiva, comorbilidad marcada y mayor porcentaje de mujeres, y presenta claras diferencias respecto al estudio TOPCAT. En concreto, los enfermos del registro RICA son de edad más avanzada (10 años superior) y presentan mayor comorbilidad que los incluidos en el estudio TOPCAT.

Una posible explicación del incremento en los reingresos de los pacientes tratados con espironolactona en el registro RICA podría ser la aparición de hiperpotasemia durante el seguimiento, como se ha constatado en otros estudios¹⁻³. Lamentablemente, en el registro RICA no se recogió específicamente la hiperpotasemia como causa de reingreso. Por otra parte, debe destacarse que no se detectó un empeoramiento significativo de la función renal en los pacientes tratados con espironolactona.

Debemos destacar que el presente estudio ha sido realizado sobre un amplio grupo de pacientes que representan la realidad de los pacientes ingresados sin los sesgos de selección y exclusión que se pueden llevar a cabo en los ensayos clínicos. Entre las limitaciones, debe comentarse que únicamente se seleccionaron pacientes en tratamiento con espironolactona, desconociéndose los pacientes en tratamiento con eplerenona, por lo que el presente estudio no se puede generalizar a todos los fármacos inhibidores de la aldosterona. Además, no se diferenciaron dosis y únicamente se incluyó a pacientes que al alta se encontraban con espironolactona sin especificar si los pacientes estuvieron con dicho fármaco antes o durante el ingreso, o se produjo su suspensión, inicio o cambio de dosis del mismo durante el seguimiento. No se diferenciaron las causas de mortalidad ni de reingresos, por lo que no se puede especificar entre causas de origen cardiovascular, por otras causas, o por hiperpotasemia secundaria al uso de espironolactona. Finalmente, se debe comentar que se trata de un estudio observacional, en el que el uso de espironolactona no fue controlado, por lo que sus resultados deberían confirmarse mediante un ensayo clínico aleatorizado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro reconocimiento a todos los investigadores del Registro RICA. Agradecemos al Centro Coordinador del Registro RICA «S & H Medical Science Service» el control de calidad de los datos, su apoyo logístico y administrativo.

Apéndice. Miembros del Registro RICA:

Anarte L, Aramburu O, Arévalo-Lorido JC, Bas F, Carrera M, Ceresuela LM, Cerqueiro JM, Conde A, Dávila MF, Díez-Manglano J, Epelde F, Formiga F, Franco J, Gallego J, González-Franco A, Llacer P, López-Castellanos G, Manzano L, Mendoza HF, Montero-Pérez-Barquero M, Murado I, Oropesa R, Pérez-Bocanegra C, Pérez-Calvo JI, Quesada MA, Ruiz-Laiglesia F, Ruiz Ortega R, Sánchez-Martel M, Sánchez-Sánchez C, Satué JA, Soldevila L, Suárez I, Trullás JC.

Bibliografía

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. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
 3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
 4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:147–239.
 5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803–69.
 6. Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanhecho EJ, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*. 2002;106:2967–72.
 7. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005;112:2940–5.
 8. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowly D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2004;110:558–65.
 9. Habibi J, Demarco VG, Ma L, Pulakat L, Rainey WE, Whaley-Connell AT, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves diastolic function independent of blood pressure reduction in a transgenic model of RAAS overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H1484–91.
 10. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al., Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:781–91.
 11. Gradman AH, Wilson JT. Hypertension and diastolic heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:422–9.
 12. Pérez-Calvo JI, Montero-Pérez Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutiérrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM*. 2011;104:325–33.
 13. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:671–7.
 14. Conde-Martel A, Formiga F, Pérez-Bocanegra C, Armengol-Arxé A, Muela-Molinero A, Sánchez-Sánchez C, et al. Clinical characteristics and one-year survival in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger. *Eur J Intern Med*. 2013;24:339–45.
 15. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1527–60.
 16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:378–83.
 17. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
 18. Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW, Aban IB, Love TE, Allman RM, et al. Aldosterone antagonists and outcomes in real-world older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2013;1:40–7.
 19. Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16:98–102.
 20. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–45.
 21. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456–67.
 22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777–81.
 23. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation*. 2010;121:1393–405.
 24. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Chaggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92.