

## Hiperpotasemia grave asociada a tratamiento con espironolactona y candesartán

Lima Rodríguez EM<sup>1</sup>, Calvo Romero JM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área de Salud de Coria

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Ciudad de Coria. Coria

Cáceres

La hiperpotasemia es un efecto adverso potencialmente grave asociado a diversos fármacos<sup>1</sup>. Presentamos el caso de una paciente con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica en tratamiento con espironolactona y candesartán que desarrolló una hiperpotasemia grave amenazante para su vida.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipotiroidismo, agenesia renal derecha, insuficiencia renal crónica (creatinina plasmática 1,4 mg/dl, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD-4: 39 ml/minuto/1,73m<sup>2</sup>) e insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía hipertensiva. Seguía tratamiento con insulina, levotiroxina, furosemida (40 mg/día), espironolactona (25 mg/día) y candesartán (16 mg/día). Es atendida por el servicio de Emergencias Extrahospitalarias por hipotensión y bradiarritmia grave. A su llegada al Servicio de Urgencias Hospitalarias, la paciente se encuentra obnubilada, con una tensión arterial de 70/50 mmHg y una frecuencia cardíaca de aproximadamente 20 latidos por minuto. El electrocardiograma (*figura 1*) reveló una bradiarritmia a aproximadamente 20 latidos por minuto con QRS ancho y ondas T algo picudas. En la analítica destacaron los siguientes resultados: glucosa 340 mg/dl, urea 183 mg/dl, creatinina 2,3 mg/dl y potasio 8,2 mEq/l (confirmado en una segunda determinación). Se le colocó un marcapasos externo y se le administró por vía intravenosa atropina, gluconato cálcico, bicarbonato y una perfusión

de glucosa e insulina; en unas horas recuperó ritmo sinusal a 70 latidos por minuto con un bloqueo completo de rama izquierda en el electrocardiograma. Al alta, 6 días después del ingreso, en la analítica se objetivaron los siguientes resultados: urea 111 mg/dl, creatinina 1,4 mg/dl, potasio 4 mEq/l. Se suspendió definitivamente el tratamiento con espironolactona y candesartán y se mantuvo la furosemida.



Figura 1.

### COMENTARIO

En nuestra paciente confluyeron al menos dos factores para el desarrollo de una hiperpotasemia grave: una insuficiencia renal crónica agudizada y el tratamiento con espironolactona y candesartán. La espironolactona antagoniza la acción de la aldosterona en el túbulo distal; el candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (sobre todo de los receptores AT1) y por tanto bloquea la angiotensina II, una de cuyas acciones es estimular la secreción de la



aldosterona. Así, ambos fármacos tienen una acción antialdosterónica y pueden causar hiperpotasemia, ya que la aldosterona aumenta la excreción renal de potasio.

El estudio RALES, publicado en 1999, demostró que la espironolactona (dosis media de 26 mg/día) asociada a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y un diurético de asa redujo la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior a 35%) con una edad media de 65 años tras un seguimiento medio de 24 meses<sup>2</sup>. En este estudio fueron excluidos los pacientes con creatinina plasmática superior a 2,5 mg/dl y/o potasemia superior a 5 mEq/l. La frecuencia de hiperpotasemia grave en el grupo tratado con espironolactona fue del 2%<sup>2</sup>. La publicación del estudio RALES trajo consigo un aumento considerable de la prescripción de espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca y un aumento considerable de las hospitalizaciones y de las muertes por hiperpotasemia<sup>3</sup>. En la práctica clínica, la aparición de hiperpotasemia asociada a espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca es considerablemente mayor que la descrita en el estudio RALES. En una serie de 125 pacientes, con una edad media de 73 años, con insuficiencia cardíaca, tratados con espironolactona, un 10% presentó una potasemia superior a 6 mEq/l en algún momento durante un seguimiento medio de 11 meses<sup>4</sup>. Otro estudio realizado en pacientes ancianos (edad media de 85 años) con insuficiencia cardíaca y tratamiento con espironolactona e IECA describe una incidencia similar (11%) de potasemia superior a 6 mEq/l<sup>5</sup>. La diabetes mellitus, un aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/minuto y el uso de espironolactona y/o IECA se ha asociado a un mayor riesgo de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>6</sup>.

La hiperpotasemia asociada a candesartán parece ser menos frecuente que la asociada a espironolactona. Por ejemplo, en un grupo del estudio CHARM, de 321 pacientes con insuficiencia cardíaca que no recibían IECA, tratados todos ellos con candesartán y aproximadamente un 25% con espironolactona, sólo

un 3% desarrolló una potasemia superior a 6 mEq/l<sup>7</sup>.

Otra causa frecuente de hiperpotasemia leve en los pacientes diabéticos es el hipoadosteronismo hiporreninémico secundario a nefropatía diabética. No parece que nuestra paciente tuviera un hipoadosteronismo hiporreninémico, ya que la potasemia al alta era normal, si bien estaba recibiendo tratamiento con furosemida que disminuye la potasemia. También conviene recordar que fármacos de uso frecuente, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pueden causar hiperpotasemia por disminución de la síntesis de prostaglandinas y originar un hipoadosteronismo hiporreninémico.

Resulta imprescindible una adherencia estricta a los criterios utilizados en el estudio RALES para prescribir espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca: dosis media de 25 mg/día, creatinina inferior a 2,5 mg/dl y potasemia inferior a 5 mEq/l<sup>2</sup>. Las directrices de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) consideran razonable administrar espironolactona a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave o moderadamente grave con una creatinina inferior a 2-2,5 mg/dl (preferiblemente no superior a 1,6 mg/dl) y una potasemia inferior a 5 mEq/l, en los que se pueda asegurar una adecuada monitorización analítica (nivel de demostración B)<sup>8</sup>. Es inexcusable una vigilancia periódica de la potasemia y de la función renal. Un estudio reciente realizado en Estados Unidos ha demostrado que más de la cuarta parte de los pacientes en tratamiento con espironolactona no tuvo ningún control analítico en un periodo de 13 meses<sup>9</sup>. En el estudio RALES se realizó un control analítico cada 4 semanas durante 12 semanas, posteriormente cada 3 meses hasta el año, y posteriormente cada 6 meses<sup>2</sup>. Las directrices de la ACC/AHA recomiendan que la función renal y la potasemia sean determinadas a los 3 días y a la semana de iniciar tratamiento con espironolactona, posteriormente mensualmente durante los 3 primeros meses y después cada 3 meses<sup>8</sup>. Deben evitarse los suplementos de potasio, los AINE, los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 y la deshidratación<sup>8</sup>. Además, recuerdan que la creatinina plasmática no refleja con seguridad el filtrado glomerular en pacientes ancianos y/o con poca masa

muscular, por lo que en ellos debería confirmarse un filtrado glomerular, estimado mediante fórmulas o aclaramiento de creatinina, superior a 30 ml/minuto antes de iniciar tratamiento con espironolactona<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF. Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006;73: 283-90.
- 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.
- Juurink 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.
- Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004; 10:297-303.
- Dinsdale C, Wani M, Steward J, O'Mahony MS. Tolerability of spironolactone as adjunctive treatment for heart failure in patients over 75 years of age. *Age Ageing* 2005; 34:395-8.
- Ramadan FH, Masoodi N, El-Solh AA. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:233-9.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelsson EL, Olofsson B, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362: 772-6.
- 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-Summary Article. *Circulation* 2005;112:1825-1852.
- Raebel MA, McClure DL, Chan KA, Simon SR, Feldstein AC, Lafata JE, et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia? *Ann Pharmacother* 2007; 41:193-200.