



Papel de la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Solache-Ortiz G¹, Alcocer Díaz-Barreiro L², Cadena-Loces MG³, Uribe-Miranda AV⁴, Aldrete-Velasco J⁵, Rodríguez-García JA⁶

Resumen

Este artículo aporta herramientas útiles para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial resistente. En él, se refieren las recomendaciones de las principales guías internacionales de tratamiento respecto de las cifras meta de presión arterial, la incapacidad o falla del tratamiento triple en un amplio porcentaje de pacientes y los factores para la elección racional del cuarto agente para la institución de un tratamiento cuádruple. Esta elección se basa en la capacidad de la espironolactona –antagonista de los receptores de aldosterona– para inhibir los efectos nocivos de la aldosterona que dificultan el control de la presión arterial e incrementan el riesgo cardiovascular en un alto porcentaje de pacientes.

PALABRAS CLAVE: aldosterona, antagonistas de la aldosterona, espironolactona, hipertensión arterial resistente, monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):797-808.

Role of spironolactone in the treatment of resistant hypertension.

Solache-Ortiz G¹, Alcocer Díaz-Barreiro L², Cadena-Loces MG³, Uribe-Miranda AV⁴, Aldrete-Velasco J⁵, Rodríguez-García JA⁶

Abstract

This article provides useful tools for the diagnosis and differential diagnosis of resistant hypertension. Here, we refer the recommendations of the main international guidelines of management respect to the target goals of the blood pressure, the failure of triple therapy in a large percentage of patients and the factors for the rational choice of the fourth agent for the institution of a quadruple therapy. This choice is based on the ability of spironolactone, antagonist of aldosterone receptors, to inhibit the deleterious effects of aldosterone that difficult the control of blood pressure and increase the cardiovascular risk in a high percentage of patients.

KEYWORDS: aldosterone; aldosterone antagonists; spironolactone; resistant hypertension; ambulatory 24-hour blood pressure monitoring

¹ Cardiólogo ecocardiografista. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General de San Juan del Río, SESEQ. Director Médico e Investigador Principal en Cardiometabólica de San Juan del Río, Querétaro.

² Cardiólogo, Maestro en Salud Pública. Director General, Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular, Presidente de la Sociedad Interamericana de Hipertensión.

³ Médico general adscrito. Cardiometabólica de San Juan del Río, Querétaro.

⁴ Especialista en Medicina Integrada del Adulto. Adscrita al servicio de Cardiología y Clínica de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital General de San Juan del Río. SESEQ. Investigación clínica en Cardiometabólica de San Juan del Río, Querétaro.

⁵ Internista colegiado. Editor e investigador clínico, Paracelsus, SA de CV.

⁶ Internista colegiado adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ciudad Victoria, Tamaulipas. Vicepresidente del Colegio de Medicina Interna de México.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Gustavo Solache Ortiz
gustavosolache@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Solache-Ortiz G, Alcocer Díaz-Barreiro L, Cadena-Loces MG, Uribe-Miranda AV y col. Papel de la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):797-808.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1452>

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Definición y efecto epidemiológico

La hipertensión arterial resistente suele definirse en función de la falla del tratamiento farmacológico para el logro sostenido de una presión arterial < 140/90 mmHg prescribiendo dosis óptimas concurrentes de tres o más fármacos antihipertensivos, uno de los cuales debe ser un diurético.¹⁻⁴

Sin embargo, con el fin de identificar a la hipertensión arterial resistente verdadera y descartar los cuadros de hipertensión arterial pseudo-resistente, es indispensable determinar si la "resistencia" se debe a un apego insuficiente del paciente al tratamiento antihipertensivo farmacológico o al bajo apego a las modificaciones en el estilo de vida usualmente recomendadas para favorecer el control de la presión arterial, entre ellas, la restricción de sodio en la dieta o la reducción del peso corporal y la disminución-abolición de la ingesta alcohólica.² Será también necesario descartar las causas frecuentes de hipertensión arterial secundaria a otras condiciones médicas: nefropatía o renovasculopatía, alteraciones endocrinológicas, apnea-hipopnea del sueño, coartación de la aorta o hipertensión arterial inducida por fármacos y otras sustancias (antiinflamatorios no esteroides [AINE], eritropoyetina, esteroides, estroprogestínicos, inhibidores de la angiogénesis, inmunosupresores).^{5,6}

Hasta el momento, no ha sido posible precisar con exactitud el efecto epidemiológico de la hipertensión arterial resistente. En algunos reportes se consignan prevalencias de 3 a 30%⁷ y en otros de 10 a 30%.¹ Mientras que en algunas investigaciones se asienta que la prevalencia mundial de hipertensión arterial resistente es de incluso 26%,⁴ los resultados de estudios extensos indican que esta enfermedad afecta a 10-15% del total de pacientes hipertensos.³

Etiopatogenia y factores de riesgo

Los factores de riesgo de la hipertensión arterial resistente reconocidos son el endurecimiento progresivo de la vasculatura –más prominente a partir de los 50 años de edad–, la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial descontrolada de larga evolución, el tabaquismo y la alta ingesta dietaria de sodio. Con frecuencia, estos factores de riesgo inducen remodelación vascular y expansión de volumen. En la remodelación vascular están implicados el endurecimiento de las arterias de distribución y de las arteriolas, la disfunción endotelial y los cambios estructurales de la vasculatura; en la expansión de volumen participan la insuficiencia renal crónica y la retención renal de sodio y de agua.⁷

Certeza de los procedimientos diagnósticos

La hipertensión arterial resistente se diagnostica ante una presión arterial persistente > 140/90 mmHg, luego de descartar los cuadros de hipertensión arterial secundaria y la pseudoresistencia relacionada con el bajo apego del paciente al tratamiento no farmacológico y farmacológico.¹⁻⁶ La demostración de una hipertensión arterial resistente persistentemente alta exige no sólo descartar la hipertensión arterial de bata blanca, sino también eliminar los errores en la medición de la presión arterial enumerados en el **Cuadro 1**.⁸

Para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial resistente y orientar el tratamiento, puede ser confiable el automonitoreo de la presión arterial (AMPA), a condición de realizar éste de manera correcta y ajustada a los requisitos indicados en el **Cuadro 2**. Sin embargo, el procedimiento más eficaz es el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), más aún el instituido de manera constante en el transcurso de 24 horas (MAPA_{24h}), con ayuda de dispositivos automáticos diseñados especialmente para este propósito.^{7,9,10} Cuando en una o dos medicio-



Cuadro 1. Errores frecuentes al medir la presión arterial que pueden conducir a un diagnóstico falso de hipertensión arterial resistente⁸

- Ausencia de reposo previo a la medición de la presión arterial: ésta debe medirse con el paciente sentado y tranquilo, después de por lo menos cinco minutos de reposo.
- Posición inadecuada del paciente, sin relajación suficiente y hablando mientras se mide la presión arterial.
- Basar la evaluación en una sola medición y no en el promedio de los resultados de dos o tres mediciones distintas.
- Uso de un manguito pequeño en relación con la circunferencia del brazo (el manguito inflable debe cubrir 80% del perímetro del brazo); por ejemplo, en un paciente obeso, la utilización de un manguito corto o estrecho puede resultar en elevación falsa de 5 a 15 mmHg en la presión arterial sistólica.
- Efectuar la medición cuando el paciente ha fumado 15 a 30 minutos previos a la medición de la presión arterial, lo que puede elevar ésta en 5 a 20 mmHg.
- Maniobra de Osler positiva (al oprimir con el brazaletes, cuando se alcanza el nivel de la presión sistólica la arteria dejará de pulsar, pero la arteria se seguirá palpando); esto sucede en pacientes añosos, en los que la esclerosis y la calcificación arteriales exigen una presión arterial más elevada para comprimir con el manguito del esfigmomanómetro la arteria braquial y ello conduce a registros de presión arterial falsamente elevados.

Cuadro 2. Requisitos para la realización correcta del automonitoreo de la presión arterial (AMPA)^{9,10}

- Las mediciones deben realizarse por la mañana y por la noche (por ejemplo, a las 8:00 y a las 22:00), durante por lo menos tres a cuatro días (de preferencia durante siete días, con el fin de contar, por lo menos, con 14 mediciones distintas).
- Estas mediciones deben efectuarse en una habitación tranquila, con el paciente sentado y en reposo, y la espalda y el brazo apoyados, después de cinco minutos de reposo.
- El procedimiento requiere dos mediciones a la vez, con intervalo de uno a dos minutos entre ambas.
- Los resultados deben anotarse inmediatamente después de cada medición, en un diario con formato estandarizado (para una medición más precisa que evite sesgos cuando el paciente realiza la medición pueden usarse dispositivos electrónicos de automonitoreo de la presión arterial dotados de una memoria para el registro).
- Resulta recomendable descartar las mediciones realizadas en el primer día del AMPA, y tomar como valor válido para la presión arterial (y, en su caso, confirmar la hipertensión arterial resistente) el promedio de los valores obtenidos entre el segundo y el último día de las mediciones.

nes aisladas se identifica una presión arterial > 140/90 mmHg, proceden el automonitoreo de la presión arterial o el monitoreo ambulatorio de la presión arterial.^{9,10}

En la actualidad, sólo se acepta el diagnóstico de hipertensión arterial resistente cuando éste se ha corroborado mediante automonitoreo de la presión arterial o monitoreo ambulatorio de la presión arterial, en tal caso el punto de corte cambia de > 140/90 a > 130/85 mmHg, determinado por automonitoreo de la presión arterial o por la presión diurna del monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

Metas del tratamiento

Aun cuando en las principales guías internacionales para el tratamiento del paciente

hipertenso se consideran aceptables metas del tratamiento el logro y el mantenimiento de una presión arterial sistólica < 140 mmHg y presión arterial diastólica < 90 mmHg, estas mismas guías estipulan cifras meta más flexibles para algunas poblaciones especiales, por ejemplo, en pacientes añosos o afectados por diabetes mellitus o por insuficiencia renal crónica (**Cuadro 3**).⁹⁻¹²

Pronóstico y factores predictores de riesgo

Pese a que aún no existen estudios enfocados *ex profeso* al pronóstico del paciente con hipertensión arterial resistente, los estudios poblacionales han revelado que –respecto del paciente con hipertensión arterial controlada– el paciente resistente enfrenta un pronóstico desfavorable en función de los siguientes factores:^{8,13,14}

Cuadro 3. Metas del tratamiento de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en las principales guías internacionales de tratamiento del paciente hipertenso⁹⁻¹²

Guía (año de publicación)	Cifras meta para la presión arterial sistólica (mmHg)	Cifras meta para la presión arterial diastólica (mmHg)
NICE (2011) ¹⁰	< 140 en pacientes menores de 80 años de edad. < 150 en pacientes de 80 años de edad o más	< 90 independientemente de la edad
ESH/ESC (2013) ⁹	< 140 independientemente de que el riesgo cardiovascular del paciente sea alto o bajo	< 90 para adultos de la población general. 80 a 85, en pacientes con diabetes mellitus
JNC-8 (2014) ¹¹	< 140 en pacientes de menos de 60 años de edad, incluso si padecen diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica no diabética. < 150 en pacientes de 60 años de edad o más	< 90 en pacientes menores de 60 años de edad, incluso si padecen diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica no diabética
ASH/ISH (2014) ¹²	< 140 para la mayoría de los pacientes, incluso sujetos con insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus. < 130 en pacientes con insuficiencia renal crónica y albuminuria concomitante. < 150 en pacientes de 80 años de edad o más (excepto en sujetos con insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus)	< 90 para la mayoría de los pacientes, incluso ancianos (≥ 80 años de edad) < 80 en pacientes con insuficiencia renal crónica y albuminuria concomitante

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*; ESH: *European Society of Hypertension*; ESC: *European Society of Cardiology*; JNC-8: *Eighth Joint National Committee*; ASH: *American Society of Hypertension*; ISH: *International Society of Hypertension*.

- Existencia habitual de comorbilidades en pacientes con hipertensión arterial resistente: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Prevalencias mayores de lesión de órgano blanco y complicaciones vasculares en este tipo de pacientes: insuficiencia renal complicada (5%), insuficiencia cardiaca (7%), enfermedad vascular periférica (8%), evento vascular cerebral (8%), cardiopatía isquémica (10%), afectación orgánica de tipo cardiovascular, renal o ambas (34%).
- Incremento del riesgo de episodios cardiovasculares (evento vascular cerebral, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca) y factores de riesgo cardiovascular (aumento del grosor de la íntima-media

en la carótida, insuficiencia renal crónica, albuminuria clínicamente significativa, hipertrofia ventricular izquierda): la incidencia de este tipo de eventos en pacientes con hipertensión arterial resistente es acumulativa, porque en tanto que alcanza un valor de ~10% a los 5 años se eleva hasta ~24% a los 10 años.

Ante tal panorama, resultan pertinentes todos los esfuerzos terapéuticos tendientes al control de los predictores de riesgo modificables de hipertensión arterial resistente identificados en el Estudio de Framingham (diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, ingesta excesiva de sal, insuficiencia renal crónica, obesidad), habida cuenta de que existen factores no modificables referidos también en ese estudio (edad, grado de elevación de la presión arterial basal, pertenencia a la etnia negra, sexo femenino).¹⁴



Tratamiento farmacológico y papel de los antagonistas de la aldosterona en la hipertensión arterial resistente

Esquema A+C+D

Existe consenso en la bibliografía en cuanto a que el tratamiento farmacológico inicial de un paciente con hipertensión arterial resistente consiste en la combinación de dosis óptimas –las dosis máximas toleradas– de tres antihipertensivos pertenecientes a distintas clases farmacológicas, uno de ellos debe ser un diurético que pueda ajustarse a la depuración de creatinina o a la creatininemia, en la medida en que el control del volumen es decisivo para el tratamiento eficaz de la hipertensión arterial resistente en un contexto clínico en el que la hipervolemia es un hallazgo característico en incluso 90% de los pacientes.^{7,8}

El esquema inicial recomendado es el A+C+D,^{7,11-14} así denominado en atención a las iniciales de los nombres de las tres clases farmacológicas que intervienen en la combinación terapéutica; este recurso mnemotécnico, creado en inglés, coincide con los términos utilizados en español para designar a estos grupos terapéuticos:

- A, por **A**ngiotensina (por bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina y por bloqueo del receptor 1 de la angiotensina 2).
- C, por **C**alcio-bloqueador.
- D, por **D**iurético.

El tratamiento mediante el esquema A+C+D es aplicable a todo paciente de 18 años de edad o más, independientemente de su origen étnico o de que padezca o no diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica.¹¹ En los casos en los que el paciente permanece hipertenso, no obstante un

correcto apego al esquema A+C+D y a un estilo de vida saludable, se recomienda la evaluación dirigida tendiente a la determinación del efecto específico de otros mecanismos potencialmente patógenos que dificultan el control de la presión arterial, sobre todo, la expansión de volumen, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y el incremento de la rigidez arterial, con el fin de agregar un cuarto fármaco al manejo del paciente resistente.⁷

Aldosterona: mecanismo de acción y efectos en la hipertensión arterial

A la aldosterona se le clasifica como una hormona mineralocorticoide debido a sus efectos en las células epiteliales renales y otras localizaciones epiteliales, entre ellas los túbulos distales convolutos/conectivos, las glándulas salivales y el aparato gastrointestinal.^{15,16} La unión de la aldosterona a los receptores mineralocorticoides de las células epiteliales renales tiene como efectos la reabsorción de sodio (Na^+), la excreción de potasio (K^+) y la absorción pasiva de agua en un ambiente saturado por Na^+ ,¹⁶ proceso que también puede entenderse como el incremento en el transporte de Na^+ a través de la célula acompañado por el intercambio de K^+ y iones de hidrógeno (H^+),¹⁷ o simplemente como un mecanismo mediante el cual la aldosterona regula el transporte de Na^+ y de K^+ (**Figura 1**).^{15,16}

La síntesis de aldosterona ocurre principalmente en la zona glomerulosa exterior de la corteza adrenal –y, en menor grado, en el corazón y la vasculatura– a través de un proceso enzimático que puede resumirse en la conversión de colesterol en aldosterona; la existencia de factores, como el K^+ y la angiotensina de tipo II (Ang-II, el producto final del sistema renina-angiotensina [RAS]), puede modificar la secreción de aldosterona.^{16,17} Las sustancias que estimulan la liberación de aldosterona son el K^+ , la Ang-II y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); en

contraste, inhiben su síntesis sustancias como la dopamina, el factor natriurético atrial, la heparina y la somatostatina.¹⁶

Como se esquematiza en la **Figura 1**, la aldosterona desarrolla efectos epiteliales y no epiteliales, de manera que el exceso de aldosterona circulante activa los receptores mineralocorticoides renales y extrarrenales, y los efectos fisiopatológicos de tal activación son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad renal terminal, el evento vascular cerebral y la isquemia.^{15,16} En pacientes con hipertensión arterial resistente, se han documentado un exceso de aldosterona y fallas en la regulación de esta hormona o en los canales epiteliales de Na⁺ (*epithelial sodium channels*) e,

incluso, una discreta elevación en las concentraciones de aldosterona circulante contribuye a la expansión de volumen.¹⁸ También es claro en la actualidad que la inhibición de los efectos nocivos de la aldosterona –mediante la administración oral de antagonistas de los receptores mineralocorticoides – disminuye las cifras de presión arterial y contribuye con el restablecimiento fisiológico sano de las relaciones entre estructura y función en el corazón, los riñones y los lechos vasculares.¹⁶

El desarrollo de las funciones primarias de la aldosterona –la retención renal de Na⁺ y la excreción de K⁺ desde los riñones–¹⁹ se produce cuando la hormona se une a los receptores mineralocorticoides, lo que desencadena la

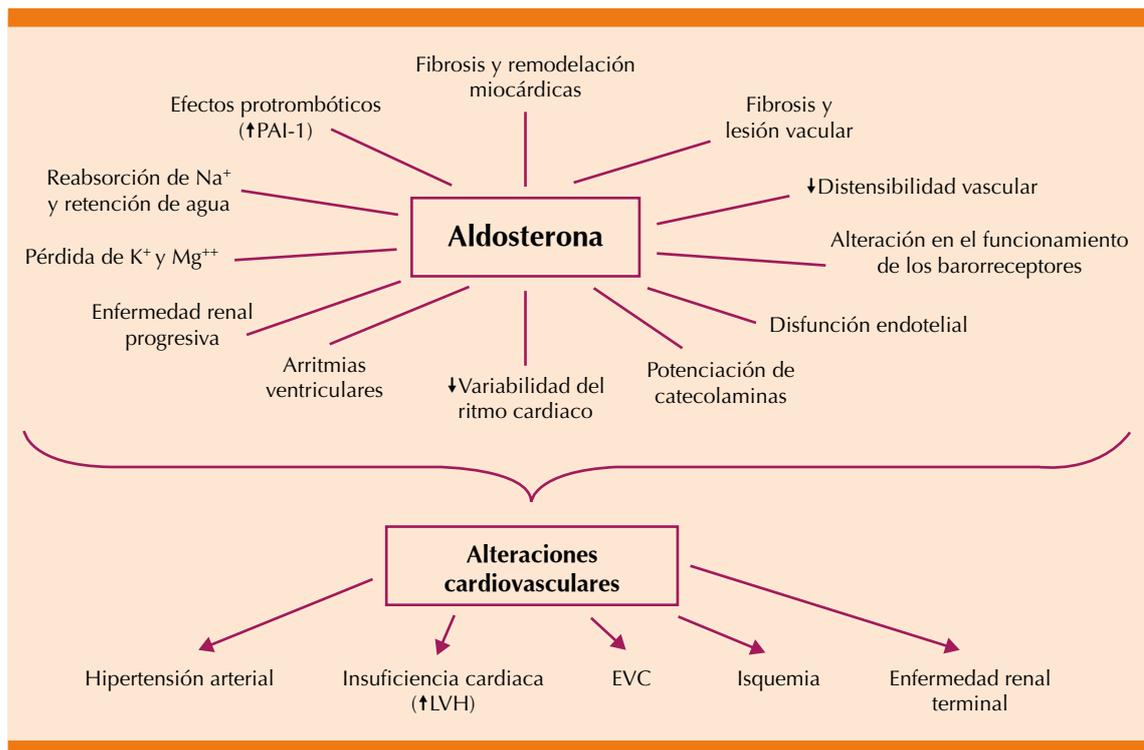


Figura 1. Mecanismos mediante los cuales la aldosterona contribuye con la aparición de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.¹⁶

PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1* (inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1); Na⁺: sodio; K⁺: potasio; Mg⁺⁺: magnesio; LVH: *left ventricular hypertrophy* (hipertrofia ventricular izquierda); EVC: evento vascular cerebral.



regulación transcripcional de genes implicados en la homeostasia del agua y el Na^+ que interactúan con los canales epiteliales de Na^+ para inducir la reabsorción de Na^+ y agua, y elevar la presión arterial.⁴ Los antagonistas de la aldosterona, como espironolactona, denominados también bloqueadores de los receptores mineralocorticoides, actúan precisamente en el sitio en el que el Na^+ es reabsorbido por los canales epiteliales de Na^+ , es decir, el túbulo contorneado distal y colector, en el que el Na^+ es intercambiado por K^+ mediante la bomba Na^+/K^+ ATPasa dependiente de la activación de los receptores mineralocorticoides.⁴ Este mecanismo explica la utilidad clínica de los antagonistas de la aldosterona para el tratamiento de la hipertensión arterial, sobre todo resistente, en quienes la expansión de volumen constituye un reto clínico considerable.⁸

Efectos del antagonismo de los receptores de aldosterona por parte de la espironolactona

La unión de espironolactona a los receptores mineralocorticoides inhibe los efectos de la aldosterona en la regulación transcripcional de los genes implicados en la homeostasia del agua y el Na^+ ; en ese sentido, la espironolactona es un antagonista de la aldosterona específico que actúa principalmente mediante la unión competitiva a los receptores mineralocorticoides en los sitios de intercambio de Na^+/K^+ dependientes de aldosterona en los túbulos renales distales convolutos. Por medio de estos efectos, la espironolactona incrementa la retención de K^+ y la excreción de Na^+ y agua, por lo que actúa al mismo tiempo como diurético y como antihipertensivo.¹⁹

Por sí sola, la espironolactona dispone de un efecto antidiurético relativamente débil, pero puede combinarse con otros diuréticos para potenciar este efecto. La espironolactona se absorbe con rapidez a partir del aparato gastrointestinal y la existencia de alimentos incrementa

en prácticamente 100% la biodisponibilidad de espironolactona no metabolizada. La espironolactona y sus metabolitos muestran unión mayor de 90% a proteínas plasmáticas. El metabolismo de este antagonista de la aldosterona, aunque rápido y extenso, es complejo y consta de dos pasos, uno en el que la fracción sulfuro es retenida y otro en el que esta fracción es eliminada mediante detioacetilación. Entonces, la espironolactona se transforma en un metabolito reactivo que puede inactivar las enzimas adrenales y testiculares del complejo P-450. La vida media ($t_{1/2}$) de la espironolactona es de ~10 min y su excreción ocurre en forma primaria en orina y secundariamente en bilis.¹⁹

Insuficiencia del esquema A+C+D y elección racional del cuarto antihipertensivo

En un estudio con distribución al azar y controlado con placebo realizado con 161 pacientes afectados por hipertensión arterial resistente y publicado en 2014, el tratamiento con espironolactona (25 mg/día) durante ocho semanas indujo el logro de una presión arterial sistólica < 140 mmHg en 73% de pacientes (vs 41% con placebo; $p = 0.001$) y diastólica < 90 mmHg también en 73% de los participantes tratados con espironolactona (vs 63% con placebo; $p = 0.223$). Asimismo, los estudios controlados contra comparador activo demostraron que los pacientes tratados con espironolactona durante 12 semanas obtienen mayores reducciones en la presión arterial sistólica (-14.4 mmHg; intervalo de confianza [IC_{95}]: -15.6 a -13.1) que los que reciben tratamiento con doxazosina (-9.1 mmHg; IC_{95} : -10.3 a -7.8) o con bisoprolol (-8.4 mmHg; IC_{95} : -9.7 a -7.1).²⁰

Al tomar como base los resultados obtenidos con espironolactona en estudios como los referidos, se ha planteado que, cuando el esquema A+C+D es insuficiente para el logro sostenido de las cifras meta de presión arterial, la elección racional

del cuarto antihipertensivo para la institución de la terapia cuádruple se dirige al antagonista de la aldosterona espironolactona.²⁰

Espironolactona: evidencia clínica en pacientes con hipertensión arterial resistente

En estudios controlados con placebo en los que se utilizó como método de medición de la presión arterial el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas (MAPA_{24h}), la dosis de 25 mg/día de espironolactona produjo reducciones notables en la presión arterial sistólica y diastólica diurnas y nocturnas favorables para este antagonista de la aldosterona (Figura 2).¹

Espironolactona vs placebo en pacientes con hipertensión arterial resistente

Se distribuyó al azar a 161 pacientes con hipertensión arterial resistente adscritos a seis centros de la República Checa para agregar a su tratamiento antihipertensivo basal dosis únicas diarias de 25 mg de espironolactona durante ocho semanas. Al término del estudio, 73% de

los participantes tratados con espironolactona lograron la meta de presión arterial sistólica < 140 mmHg vs 41% de los que recibieron placebo (p = 0.001). Las reducciones en los valores de la presión arterial sistólica fueron más prominentes entre quienes recibieron tratamiento con espironolactona, con diferencias favorables para este antagonista de la aldosterona: -9.8 mmHg (presión arterial sistólica diurna), -13.0 mmHg (presión arterial sistólica nocturna), -10.5 mmHg (MAPA_{24h}) y -9.9 mmHg (presión arterial sistólica medida en el consultorio, p < 0.001 en todos los casos); las reducciones en la presión arterial diastólica también fueron más notables al administrar espironolactona, con diferencias favorables para este antagonista de la aldosterona: -3.2 mmHg (presión arterial diastólica diurna; p = 0.013), -6.4 mmHg (presión arterial diastólica nocturna; p < 0.001), -3.5 mmHg (MAPA_{24h}; p = 0.005) y -3.0 mmHg (presión arterial diastólica medida en el consultorio; p = 0.003).²¹

La frecuencia de eventos adversos con importancia clínica relacionados con la intervención fue menor entre los tratados con espironolactona (n = 9) respecto de quienes recibieron placebo

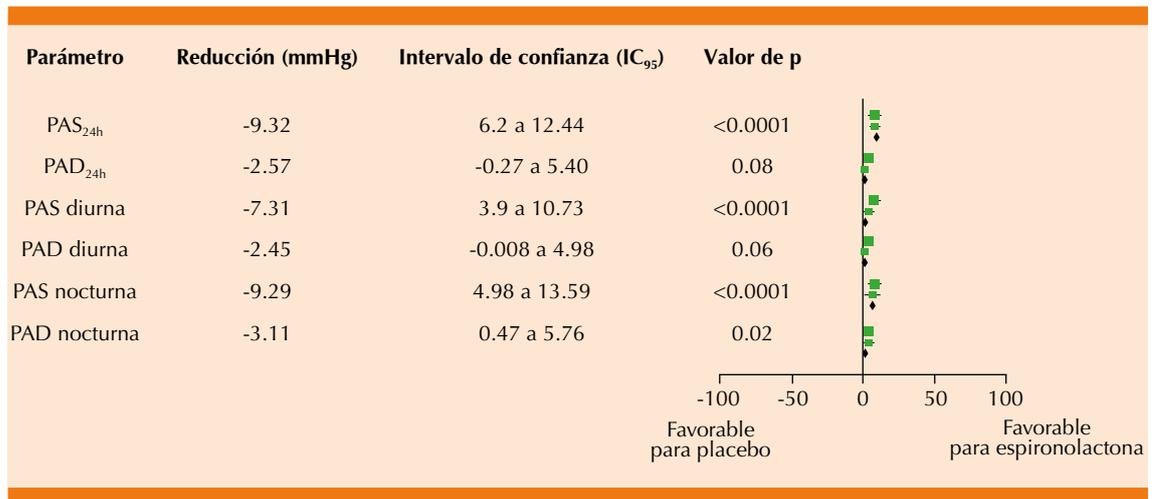


Figura 2. Reducciones en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) asociadas con la administración de espironolactona a dosis de 25 mg/día, utilizando el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 h (MAPA_{24h}).¹



(n = 13); no hubo casos de ginecomastia y los eventos adversos más comunes fueron ataques de gota (uno con espironolactona), diarrea transitoria (uno con espironolactona), fatiga (uno con espironolactona y dos con placebo) y episodios de vértigo (6 con espironolactona y 11 con placebo).²¹

Efectos de espironolactona en pacientes con hipertensión arterial resistente como componente del síndrome metabólico

El estudio se efectuó con 29 pacientes en dos fases; durante la primera fase (con duración de dos semanas) se suspendió todo tratamiento antihipertensivo para a continuación, en la segunda fase (16 semanas), tratar a los participantes con espironolactona (25 a 50 mg una vez al día). En la evaluación de resultados utilizando el MAPA_{24h}, el tratamiento con espironolactona redujo la presión arterial sistólica basal desde 143.5 ± 15.17 hasta 133.2 ± 17.34 mmHg ($p = 0.025$) y la presión arterial diastólica basal desde 85.2 ± 11.10 hasta 79.3 ± 11.78 mmHg ($p = 0.026$).²²

Al mismo tiempo este tratamiento produjo elevaciones en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) desde un valor basal de 44.0 ± 8.67 mg/dL hasta un valor adjudicable al tratamiento de 49.0 ± 6.75 mg/dL ($p = 0.0001$) y se registraron disminuciones significativas en las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) desde una cifra basal de 6.3 ± 7.54 hasta 4.6 ± 6.3 mg/L ($p = 0.009$) después del tratamiento. Si bien el valor logarítmico de la albuminuria disminuyó de 2.5 ± 0.92 a 2.0 ± 0.9 ($p = 0.028$), no se observaron cambios significativos en las concentraciones de triglicéridos, la glucosa plasmática de ayuno (GPA), el índice HOMA (útil para cuantificar el grado de resistencia/sensibilidad a la insulina y de función de la célula β -pancreática) y la tasa de filtración glomerular (TFG).²²

Efectos de la espironolactona en pacientes con hipertensión arterial resistente que reciben diálisis

En un protocolo prospectivo, aleatorizado y doble ciego se distribuyeron al azar 82 pacientes para recibir durante 12 semanas placebo o tratamiento con espironolactona (25 mg una vez al día) como agente agregado al tratamiento antihipertensivo de base; las evaluaciones se realizaron en la situación basal y al final del tratamiento utilizando como instrumento el MAPA_{24h}. Al corregir respecto de placebo las reducciones en la presión arterial diurna, se registraron disminuciones favorables para espironolactona de $-16.7/-7.6$ mmHg; las disminuciones en los valores de la presión arterial nocturna favorecieron también a espironolactona ($-10.9/-5.8$ mmHg). No se documentaron efectos adversos de importancia clínica, aun cuando entre los participantes tratados con espironolactona se observaron aumentos discretos, sin significado estadístico, de las concentraciones plasmáticas de K^+ y de Na^+ .²³

Espironolactona vs denervación renal en pacientes con hipertensión arterial resistente

Participaron en este estudio 24 pacientes con hipertensión arterial resistente que no habían obtenido beneficios significativos al utilizar como tratamiento antihipertensivo el esquema A+C+D, puesto que su PAS, medida en el consultorio, se mantenía en un valor de ~ 150 mmHg y su PAS evaluada mediante MAPA_{24h} aún era de ~ 140 mmHg. Estos pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos para ser sometidos a denervación renal o recibir tratamiento con espironolactona (50 mg una vez al día) durante seis meses.¹⁸

En las mediciones efectuadas en el consultorio y en las obtenidas mediante MAPA_{24h}, el tratamiento oral con el antagonista de la aldosterona espironolactona fue más eficaz que la interven-

ción mediante denervación renal para un mejor control de la presión arterial, pues respecto de la denervación renal fueron significativas las diferencias favorables para el tratamiento oral. En las mediciones realizadas en el consultorio, la diferencia de reducción en la presión arterial sistémica favorable para espironolactona fue de -12.1 mmHg (IC₉₅: -29.1 a 5.1; $p = 0.158$) y en la presión arterial diastólica de -5.3 mmHg (IC₉₅: -16.3 a 5.8; $p = 0.332$).¹⁸

La diferencia favorable para el antagonista de la aldosterona oral al usar el MAPA_{24h} fue de -17.9 mmHg en la presión arterial sistólica (IC₉₅: -30.9 a -4.9; $p = 0.010$) y de -6.6 mmHg en la presión arterial diastólica (IC₉₅: -12.9 a -0.3; $p = 0.041$). Al tomar como base estos resultados, los autores concluyeron que el tratamiento oral con espironolactona es más eficaz que la denervación renal para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica de 24 h en pacientes con hipertensión arterial resistente, y que, por tanto, en esta población de pacientes el cuarto agente agregado al esquema A+C+D debería ser espironolactona, antes de considerar la opción de denervación renal.¹⁸

Espironolactona vs placebo, bisoprolol o doxazosina: estudio diseñado para determinar el tratamiento óptimo en pacientes con hipertensión arterial resistente

El Estudio PATHWAY-2 (*Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based therapy, number 2*), publicado en 2015, fue el primer estudio controlado con distribución al azar, diseñado para comparar diferentes tratamientos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial resistente rigurosamente evaluados, y también el primero en el que se compararon los efectos del bloqueo de los receptores mineralocorticoides con los de otros agentes que actúan mediante el bloqueo del sistema nervioso simpático, incluidos los bloqueadores α y β .²⁴

El Estudio PATHWAY-2 incluyó a 335 pacientes provenientes de 14 centros del Reino Unido de Gran Bretaña, de 18 a 79 años de edad, afectados por hipertensión arterial resistente persistentemente alta –presión arterial sistólica > 140 mmHg (o ≥ 135 mmHg si el paciente era diabético) en las mediciones efectuadas en el consultorio o ≥ 130 mmHg al promediar los valores de 18 lecturas en el transcurso de cuatro días utilizando el automonitoreo de la presión arterial– a pesar de haber recibido durante por lo menos tres meses tratamiento combinado con las dosis máximas toleradas de tres distintos antihipertensivos.²⁴

Con ayuda de un programa de computadora, se diseñó un protocolo de intervención totalmente aleatorizado en el que los pacientes recibieron durante 12 semanas por ciclo, en orden rotativo sucesivo, dosis únicas diarias de espironolactona (25 o 50 mg), bisoprolol (5 o 10 mg), doxazosina de liberación modificada (4 u 8 mg) y finalmente placebo, en adición a los esquemas antihipertensivos que los pacientes recibían en la situación basal; si bien cada ciclo tuvo duración de 12 semanas, al final de la semana 6 de cada ciclo se duplicaron las dosis de cada uno de los agentes en estudio.²⁴

En tanto que todos los tratamientos activos fueron bien tolerados –con frecuencia relativamente baja de efectos adversos transitorios, como hiperpotasemia o ginecomastia (23% con bisoprolol o doxazosina, 19% con espironolactona y 15% con placebo; $p = 0.036$ para todas las comparaciones)–, un porcentaje muy bajo de pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos atribuibles a la intervención (3% con doxazosina y 1% con bisoprolol, espironolactona o placebo; $p = 0.28$ para todas las comparaciones).²⁴

Sin embargo, el análisis de los resultados de eficacia demostró que la espironolactona fue el agente con mayor potencia antihipertensiva y que, en consecuencia, debe considerársele



antihipertensivo de elección para la institución del tratamiento cuádruple en pacientes con hipertensión arterial resistente que no obtienen beneficios sustanciales al recibir el tratamiento triple convencional.²⁴

En efecto, las reducciones en la presión arterial sistólica evaluadas mediante automonitoreo de la presión arterial fueron más significativas con espironolactona al comparar con placebo (-8.70 mmHg; IC₉₅: -9.72 a -7.69; $p < 0.0001$) y con los dos comparadores activos (-4.26 mmHg; IC₉₅: -5.13 a -3.38; $p < 0.0001$); al confrontar los resultados obtenidos individualmente con cada uno de los dos comparadores activos, quedó también demostrada la superioridad antihipertensiva de espironolactona: -4.03 mmHg favorable para espironolactona vs doxazosina (IC₉₅: -5.04 a -3.02; $p < 0.0001$) y -4.48 mmHg favorable para espironolactona vs bisoprolol (IC₉₅: -5.50 a -3.46; $p < 0.0001$).

CONCLUSIONES Y PUNTOS DESTACADOS

El diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial persistentemente alta (resistente) exige la medición adecuada de las cifras de presión arterial, preferentemente utilizando de manera correcta el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 h (MAPA_{24h}), con el fin de descartar no sólo los cuadros de hipertensión arterial secundarios a otras condiciones clínicas, sino también los casos de pseudoresistencia relacionada con bajo apego del paciente al tratamiento no farmacológico y farmacológico.

Las principales guías internacionales de tratamiento del paciente con hipertensión arterial resistente establecen como meta del tratamiento para la mayoría de los pacientes una presión arterial menor de 140/90 mmHg; estas mismas guías recomiendan como tratamiento inicial de la hipertensión arterial resistente el esquema A+C+D, consistente en la combinación terapéutica de las

dosis máximas toleradas de tres antihipertensivos pertenecientes a distintas clases farmacológicas, uno de los cuales debe ser un diurético, debido a que la hipervolemia es un hallazgo característico en un amplio porcentaje de pacientes.

Aun con lo anterior, el tratamiento de los pacientes afectados por la hipertensión arterial resistente puede ser complicado, en la medida en que esta población usualmente padece comorbilidades y factores de riesgo que dificultan el control de la presión arterial, además de que incrementan el riesgo cardiovascular.

En este tipo de pacientes son comunes las altas concentraciones plasmáticas de aldosterona; al considerar los mecanismos mediante los cuales la aldosterona produce hipertensión arterial y eleva el riesgo cardiovascular (reabsorción de sodio, excreción de potasio y retención pasiva de agua), una conducta racional consiste en inhibir los efectos nocivos de la aldosterona, lo que es posible mediante la administración de antagonistas de esta hormona como la espironolactona, cuyos efectos consisten en el aumento de la retención de potasio y en la excreción de sodio y agua.

Cuando el esquema A+C+D es insuficiente para el logro sostenido de las cifras meta de presión arterial, la espironolactona se perfila como agente de elección para el agregado a este esquema, con el objetivo de intensificar el manejo mediante un tratamiento cuádruple, la que ha demostrado mayor eficacia antihipertensiva que la denervación renal en diferentes poblaciones de pacientes.

La espironolactona dispone de un doble efecto, diurético y antihipertensivo, que favorece el control óptimo de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial resistente, ya sea que padezcan o no diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o síndrome metabólico (la espironolactona mejora el perfil lipídico de estos

pacientes) o que se encuentren o no en un programa de diálisis.

En función de los resultados de eficacia y seguridad-tolerabilidad obtenidos con espironolactona en estudios clínicos controlados con placebo o con comparadores activos, en especial después de la publicación del estudio PATHWAY-2, en la actualidad resulta claro que –cuando el esquema A+C+D es insuficiente para el logro sostenido de las cifras meta de presión arterial– la elección racional del cuarto antihipertensivo para la institución del tratamiento cuádruple, siempre y cuando no existan contraindicaciones, se dirige a espironolactona, antagonista específico de los receptores de aldosterona.

REFERENCIAS

- Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypert* 2015;28(11):1376-85.
- Sternlicht H, Bakris GL. Spironolactone for resistant hypertension: hard to resist? *Lancet* 2015;386(10008):2032-4.
- Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7270-8.
- Mondaca D, Araos P, Yáñez C, et al. Hidroclorotiazida y espironolactona reducen la hipertrofia de la pared aórtica en la hipertensión arterial experimental. *Rev Chil Cardiol* 2011;30:52-8.
- Santamaría R, Gorostidi M. Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse. *NefroPlus* 2015;7(1):11-21.
- Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011;29(12):2295-309.
- Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J* 2015;36:2686-95.
- Alonso J. Hipertensión arterial resistente o refractaria. *Rev Urug Cardiol* 2012;27:431-42.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Hipertens Riesgo Vasc* 2013;30(Supl 3):4-91.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE, London, 2011.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. JNC 8-2014. Directriz basada en la evidencia para el manejo de la HTA en adultos; informe de los miembros del panel nombrado miembro del Comité Octavo Nacional Mixto (JNC 8)-2014. *JAMA* 2014;311(5):507-20.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(1):14-26.
- Armario-García P, Hernández del Rey R. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertensión (Madr)* 2006;23(6):184-94.
- Waisman G. Hipertensión arterial resistente. *Rev Fed Arg Cardiol* 2013;42(3):170-3.
- Sica DA. Mineralocorticoid receptor antagonists for treatment of hypertension and heart failure. *MDCVJ* 2015;XI(4):235-9.
- Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone: and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004;61:663-70.
- Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005;10(1):7-13.
- Oliveras A, Armario P, Clarà A, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study, a randomized controlled trial. *J Hypert* 2016;34:1863-71.
- University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank. Spironolactone. Disponible: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00421>; consultado: febrero 12, 2016.
- Kaysin A, Mounsey A. Resistant hypertension? Time to consider this fourth-line drug. *J Family Practice* 2016;65(4):266-8.
- Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine* 2014; 93 (27); doi: 10.1097/MD.000000000000162.
- Andrade-Ezequiel DG, Baumgratz-De Paula R, Moraes-Lovisi JC, et al. Espironolactona reduz a pressão arterial e a albuminúria de hipertensos obesos com síndrome metabólica. *J Bras Nefrol* 2013;35(1):69-72.
- Ni X, Zhang J, Zhang P, et al. Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: a randomized controlled study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:658-63.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al, for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.