

AVANCES EN MEDICINA

Espironolactona versus placebo, bisoprolol y doxazosina para determinar el tratamiento óptimo de hipertensión resistente a fármacos



Spironolactone versus placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension

J.A. Divisón Garrote^{a,b,*} y C. Escobar Cervantes^c

^a Atención Primaria, Centro de Salud Casas Ibáñez, Casas-Ibáñez, Albacete, España

^b Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-2068.

Resumen

Introducción: El tratamiento farmacológico óptimo para pacientes con hipertensión resistente no está definido.

Objetivo: Evaluar la hipótesis de que la hipertensión resistente es a menudo causada por la excesiva retención de sodio, y que la espironolactona sería superior a fármacos no diuréticos.

Métodos: Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyen pacientes de 18-79 años con

presión arterial (PA) sistólica (PAS), clínica igual o mayor de 140 mmHg y PA domiciliaria (18 lecturas en 4 días) igual o mayor de 130 mmHg, tratados durante al menos 3 meses con dosis máximas toleradas de 3 fármacos. Los pacientes proceden de 12 centros hospitalarios y 2 centros de atención primaria del Reino Unido. Los pacientes fueron asignados a recibir de forma rotatoria durante 12 semanas, una vez al día, espironolactona (25-50 mg) o bisoprolol (5-10 mg) o doxazosina liberación retardada (4-8 mg) o placebo añadidos a su tratamiento farmacológico antihipertensivo. La aleatorización se hizo mediante un sistema centralizado informático. La intervención fue enmascarada para médicos y pacientes. Las dosis se doblaron después de 6 semanas. La variable principal del estudio fue la diferencia en el promedio de PA domiciliaria entre el grupo de espironolactona y placebo, entre el grupo de espironolactona y los otros grupos de fármacos y entre espironolactona y cada uno de los grupos de fármacos del ensayo.

Resultados: Entre mayo de 2009 y julio de 2014 fueron evaluados 436 pacientes, de los que 335 fueron aleatorizados. Después de excluir a 21 pacientes, 285 recibieron tratamiento con espironolactona, 282 con doxazosina, 285 con bisoprolol y 274 placebo; 230 pacientes completaron todos los ciclos del tratamiento. El promedio de reducción de PAS domiciliaria con espironolactona fue superior a placebo (−8,7 mmHg; IC 95%: −9,7 a −7,6; p < 0,0001), también

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jadivison@telefonica.net
(J.A. Divisón Garrote).

superior al promedio de descenso de los otros grupos farmacológicos de doxazosina y bisoprolol ($-4,6$; IC 95%: $-5,1$ a $-3,3$; $p < 0,0001$) y superior cuando se comparó de forma individual con los otros grupos farmacológicos, doxazosina (-4 ; IC 95%: -5 a -3 ; $p < 0,0001$) y bisoprolol ($-4,4$; IC 95%: $-5,5$ a $-3,4$; $p < 0,0001$). Espironolactona fue el tratamiento más efectivo para reducir la PAS. Todos los fármacos fueron bien tolerados. En 6 de los 285 pacientes que recibieron espironolactona, el potasio sérico excedió los 6 mmol/l en alguna ocasión.

Conclusiones: Espironolactona fue el fármaco más efectivo en el tratamiento de la hipertensión resistente. La superioridad de este fármaco apoya la importancia de la retención de sodio como mecanismo etiopatogénico.

Comentario

La hipertensión arterial (HTA) resistente se define como una presión arterial (PA) mal controlada, a pesar del tratamiento con al menos 3 fármacos (uno de ellos un diurético) a dosis plenas, y se ha relacionado con un peor pronóstico del paciente. Su prevalencia se estima entre el 10-12% de los hipertensos tratados, lo que a nivel mundial podría suponer en torno a 100 millones de sujetos hipertensos.

Antes de plantearse cualquier estrategia terapéutica conviene descartar, en estos pacientes hipertensos mal controlados, la posibilidad de una HTA pseudo-resistente (buen control domiciliario o ambulatorio), la falta de adherencia al tratamiento farmacológico por parte del paciente y una hipertensión secundaria.

En cuanto a la elección del 4.º fármaco para el tratamiento de la HTA resistente, actualmente se hace de forma empírica ya que no hay evidencias de ensayos clínicos que comparen diferentes estrategias y, por otra parte, la fisiopatología de la HTA resistente no es bien conocida.

Como propuestas alternativas al tratamiento farmacológico se han sugerido la denervación renal y la estimulación de barorreceptores, pero tampoco aportan evidencias concluyentes.

Una de las hipótesis posibles de la HTA resistente es la retención de sodio, y otra posible hipótesis sería que los mecanismos son heterogéneos. Uno de los marcadores posibles para la elección del tratamiento podría ser el estado sodio/volumen, y los niveles de renina en plasma inversamente relacionados con el sodio. En el caso de la retención de sodio, la espironolactona por su mecanismo de acción (bloqueo del receptor de la aldosterona) sería uno de los fármacos eficaces.

El metaanálisis de Dahal et al. (15 estudios y 1.204 pacientes) y el de Liu et al. (13 estudios y 2.640 pacientes) pusieron de manifiesto la eficacia y seguridad de espironolactona en el tratamiento de la HTA resistente^{1,2}.

En el ensayo clínico de Williams et al. (PATHWAY-2) se valora la retención de sodio como mecanismo etiopatogénico de la HTA resistente, y la eficacia de espironolactona como el 4.º fármaco en estos pacientes, comparada con otras opciones (no diuréticos). Es el primer ensayo clínico que compara espironolactona con otros fármacos en pacientes con HTA resistente. En este ensayo se observó que

espironolactona es más eficaz que placebo y que bisoprolol o doxazosina, y fue bien tolerada. Espironolactona fue más eficaz en cuanto a la magnitud del descenso de la PA y en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos de control. Los hallazgos sugieren que el mecanismo fisiopatológico predominante en la HTA resistente sería la retención de sodio, a pesar de existir una terapia basal con diuréticos. En este ensayo, la espironolactona tuvo una relación inversa con la renina plasmática, y fue especialmente efectiva en los hipertensos con niveles más bajos de renina plasmática. Por otra parte, en este ensayo también se observó que bisoprolol y doxazosina fueron más efectivos que placebo, y también podrían ser empleados en el tratamiento de la HTA resistente, pero con menos eficacia que espironolactona.

Un mecanismo posiblemente relacionado en algunos casos con la hipertensión secundaria, sería un hiperaldos-teronismo secundario en relación con microadenomas de la suprarrenal difíciles de detectar con técnicas habituales de imagen³.

Las dosis utilizadas en este estudio fueron relativamente bajas (25-50 mg) y son similares a las utilizadas en otros estudios que valoran su eficacia en HTA resistente^{1,2}.

En cuanto a los efectos secundarios estos fueron poco frecuentes, la elevación de potasio se observó en solo 6 pacientes, y no se reporta ningún caso de ginecomastia, aunque hay que tener en cuenta la corta duración del estudio.

La espironolactona, sería el 4.º fármaco a utilizar en el tratamiento de la HTA resistente y en el caso de no tolerarla, otras opciones serían bisoprolol o doxazosina.

El PATHWAY-2 utiliza como método de medida la PA domiciliaria, lo cual es importante, porque con ello se reduce la reacción de alerta de la consulta, y así se evitan los pacientes que tienen cifras falsamente elevadas de PA en consulta, y que podrían ser etiquetados de forma errónea como hipertensos resistentes.

Como conclusión, podemos decir que la retención de sodio es probablemente el mecanismo fisiopatológico más frecuentemente relacionado con la HTA resistente y que la espironolactona sería el 4.º fármaco a tener en cuenta en estos pacientes. Siempre recordar monitorizar posibles efectos adversos (elevación de potasio, función renal y ginecomastia).

Es también de interés en atención primaria, insistir a nuestros pacientes hipertensos en disminuir el consumo de sal en la dieta.

Bibliografía

1. Dahal K, Kumwar S, Rijal J, Algatahni F, Panta R, Isha K, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized and non-randomised studies. *Am J Hypertens*. 2015;28:1376-85.
2. Liu G, Zheng X-X, Xu Y-L, Lu J, Hui R-T, Huang X-H. Effect of aldosterone antagonist on blood pressure in patients with resistant hypertension: A meta-analysis. *J of Hum Hypertens*. 2015;29:159-66.
3. Arizan EA, Poulsen H, Tuluc P, Zhou J, Clausen MV, Lieb A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underline a common subtype of adrenal hypertension. *Nat Genet*. 2013;45:1055-60.