

## Hipertensión resistente: ¿Espironolactona siempre debe ser el cuarto fármaco o la cuarta droga debe ser individualizada?

### Dra. Florencia Garavelli

Médica Especialista en Clínica Médica. Miembro de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital Escuela Eva Perón. Miembro de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario.

### Dra. Albertina Ghelfi

Médica Especialista en Clínica Médica e Hipertensión Arterial. Coordinadora de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital Escuela Eva Perón. Presidente de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario.

#### A favor: Dra. Florencia Garavelli

Se define a la hipertensión arterial resistente (HTR) como el fallo en conseguir un objetivo de presión arterial (PA) <140/80 mmHg en pacientes con adherencia al tratamiento farmacológico con 3 drogas, siendo este un esquema racional, a dosis máxima o máxima tolerada, con un diurético formando parte del esquema, cumpliendo con medidas no farmacológicas y habiendo descartado causas de hipertensión secundaria. Teniendo en cuenta que estos pacientes tienen mayor riesgo de daño orgánico, el control de la PA es imperativo, requiriendo en estas ocasiones el uso de una cuarta droga, siendo espironolactona la más conocida y utilizada en estos casos.

Como referencias en tratamiento de HTR, la 2020 *International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines* propone añadir una dosis baja de espironolactona en pacientes con potasio sérico < 4,5 mmol/L y tasa de filtrado glomerular > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, propone como opción terapéutica la adición de espironolactona (25-50 mg/día) así como también una terapia diurética adicional (dosis altas de amilorida, dosis altas de tiazidas o análogos tiazídicos, diuréticos de asa), bloqueantes alfa o fármacos de acción central como la clonidina o el minoxidil. El Consenso Argentino de Hipertensión Arterial publicado en 2018 por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología establece que la evidencia científica es suficiente para recomendar añadir como cuarta droga a la espironolactona a dosis de 25-50 mg/día, ya que ha demostrado ser eficaz y segura aún en pacientes con función renal moderadamente disminuida.

La fundamentación del uso de espironolactona por estas guías surge de la hipótesis que la HTR se debe principalmente a una retención de sodio, debido a una secreción inadecuada de aldosterona. Estudios como el PATHWAY-2 y estudio DENERVHTA, apoyan esta teoría demostrando que el uso de espironolactona como cuarta droga fue superior al bisoprolol

(5-10 mg/día), doxazosina en liberación prolongada (4-8 mg/día) o placebo, y una superioridad en el control de la PA frente a la denervación renal.

Sin embargo, no podemos dejar de mencionar dos puntos importantes. el estudio ReHOT que comparó el uso de espironolactona vs clonidina como cuarta droga no demostró diferencias estadísticamente significativas en el descenso de la PA, pero la espironolactona presentó mejor facilidad en su dosificación, adherencia al tratamiento, menor incidencia de somnolencia y mayor impacto en el MAPA. Además, existen pacientes jóvenes que no se beneficiarían de su uso, a partir de lo evidenciado en estudios no invasivos de cardiografía de impedancia, observándose un aumento de la resistencia vascular periférica como causa de HTR.

Podemos concluir que el uso de espironolactona como cuarta droga en el tratamiento de HTR sería la principal opción terapéutica por su mayor perfil de seguridad y adecuación a la fisiopatología de la HTR en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en casos de ausencia de respuesta, el uso de estudios no invasivos de PA podría optimizar la elección de la cuarta droga a utilizar.

#### En contra: Dra. Albertina Ghelfi

Actualmente existe bastante acuerdo en las guías de práctica clínica respecto de la utilización de espironolactona como fármaco de cuarta línea en el tratamiento de la HTR. Esta postura resulta lógica en vistas que la mayoría de hipertensos resistentes exhiben retención de sodio con diferentes niveles de sobrecarga de volumen, y que experiencias como el PATHWAY-2 (espironolactona vs. bisoprolol vs. doxazosina) y ReHOT (espironolactona vs. clonidina) evidenciaron superioridad al intensificar el efecto diurético utilizando el antialdosterónico. Sin embargo, también debe señalarse que la elección terapéutica y la persecución de objetivos en base a las cifras de PA presenta limitaciones. Ante igualdad de cifras de PA,



los pacientes pueden presentar diferentes perfiles hemodinámicos. De la misma manera, los fármacos antihipertensivos pueden alcanzar similar control de la PA braquial, aunque con diferencias sustanciales en los parámetros de distensibilidad arterial y el pronóstico cardiovascular relacionado.

En este sentido, la cardiografía por impedancia (CPI) actualmente se plantea como una estrategia diagnóstica útil en pacientes con HTR, dado que permite conocer los mencionados perfiles hemodinámicos y, por ende, asiste a la hora de determinar los mecanismos de resistencia implicados. Ahora bien, ¿existe alguna evidencia que indique que seleccionar la estrategia del tratamiento basada en el perfil hemodinámico pueda mejorar el control de la PA? En la experiencia realizada por Taler y cols. (2002) se comparó la evolución de 104 pacientes con HTR, obteniendo un mejor y más rápido control de las cifras de PA en aquellos cuya estrategia de manejo terapéutico fue basada sobre la realización de mediciones hemodinámicas no invasivas comparativamente con el manejo realizado por un especialista. Asimismo, Sharman y cols. (2004) en su evaluación de pacientes con HTR observó que el 57% se hallaba controlado a los 7 meses al utilizar una estrategia terapéutica guiada por CPI. Pese a estos datos, el estudio BEAUTY concluyó sobre 167 pacientes que la monitorización hemodinámica no invasiva asociada con un algoritmo de selección de fármacos indujo reducciones similares en la PA de consultorio (PAC) en comparación con la selección de fármacos convencionales que realiza el médico. Sin embargo, reconocemos la PAC como un parámetro poco reproducible, sujeto a múltiples sesgos y con menor valor pronóstico que la PA medida fuera del consultorio. En consonancia, Talvik y cols. (2018) evaluaron el subgrupo de pacientes con registro de presiones domiciliarias incluidos en el BEAUTY (86 sujetos), observando una mayor disminución de las cifras de PA fuera del consultorio a favor del grupo cuyo tratamiento se encontraba guiado por mediciones hemodinámicas.

Finalmente, cabe recordar que el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial recomienda la realización de una CPI como estudio adicional en la evaluación básica de pacientes con HTR (clase II-B) por tratarse de un método seguro, preciso y reproducible, en consideración que las mediciones hemodinámicas no invasivas se han demostrado útiles para realizar ajustes terapéuticos acordes a la fisiopatología, y que sus alcances van más allá de la optimización de la PA braquial.

## Lecturas recomendadas

- Rahimi Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464-75.
- 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 randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-68.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension the REHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71(4):681-90
- Grupo de Trabajo de Hipertensión Resistente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial Hipertensión Resistente: puesta al día.
- Fadl Elmula M, Reborá P, Talvik A, Salerno S, Miskowska-Nagórna E, Liu X et al. A randomized and controlled study of noninvasive hemodynamic monitoring as a guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015;33(12):2534-45.
- Talvik A, Reborá P, Heinpalu-Kuum M, Salerno S, Miskowska-Nagórna E et al. Non-invasive hemodynamic monitoring as guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients: effects on home blood pressure in the BEAUTY study. *Bood Press.* 2018;27(6):368-375.

