

## Hipertensión arterial refractaria. ¿Cuál es la mejor opción?

**Sr. Editor:**

Recientemente Rodilla et al<sup>1</sup> han publicado un trabajo acerca del uso de espironolactona frente a doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria. Para ello, los autores realizaron un estudio retrospectivo comparativo de 181 pacientes con hipertensión arterial resistente a quienes se añadió espironolactona o doxazosina. Los resultados del estudio mostraron que la presión arterial (PA) se redujo 28/12 mmHg en los tratados con espironolactona frente a 16/7 mmHg con doxazosina, y el descenso fue significativamente mayor con espironolactona. El 39% de los pacientes tratados con espironolactona frente al 23% con doxazosina ( $p = 0,02$ ) alcanzaron los objetivos de control de PA. En el análisis de regresión logística, la diabetes fue predictora de mal control de PA.

La hipertensión arterial resistente es una entidad más prevalente de lo que se piensa. Frecuentemente se infradiagnostica y, en consecuencia, no siempre está bien tratada. Aunque la pregunta acerca de cuál es el mejor fármaco que utilizar en cada situación clínica ha sido motivo de muchas discusiones, dado que la mayoría de los pacientes hipertensos necesitan al menos dos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de PA, esta discusión probablemente carece de sentido en el momento actual. De hecho, cuando se analiza el número medio de antihipertensivos empleados en los ensayos clínicos, la cifra oscila alrededor de los tres fármacos y además en la mayoría de los estudios no se alcanzaron los objetivos de presión arterial deseados<sup>2</sup>. En consecuencia, la pregunta quizá no debería ser qué antihipertensivo utilizar, sino qué combinaciones son las mejores en cada paciente, y en caso de que la PA siga elevada, cuál o cuáles deberían ser los fármacos a añadir.

A pesar de no ser un ensayo clínico aleatorizado, ante la falta de datos suficientes acerca de cuál debe ser el manejo de los pacientes con hipertensión arterial refractaria<sup>3</sup>, los resultados de Rodilla et al aportan algo de luz. Sin embargo, se deben realizar algunas consideraciones. En primer lugar, salvo la presencia de diabetes y síndrome metabólico, los autores no muestran datos sobre la prevalencia de

cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca, entre otras enfermedades relevantes en las que la hipertensión arterial tiene una importancia significativa. Así, el uso de espironolactona se ha asociado a un mejor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>4</sup>, mientras que se ha señalado que el tratamiento con doxazosina se ha relacionado con una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, si bien parece que esto no es así cuando se combina con un inhibidor del sistema renina-angiotensina y un diurético<sup>5</sup>. También es posible que la adición de doxazosina a un inhibidor del sistema renina-angiotensina se asocie con efectos beneficiosos en el paciente diabético<sup>6</sup>. Aunque las reducciones de PA observadas en el trabajo de Rodilla et al son importantes, algo mayores con espironolactona, y esto en teoría debería implicar un mejor pronóstico, sería interesante conocer si ese efecto se acompaña de una reducción paralela en la morbimortalidad cardiovascular. No se debería olvidar los resultados los resultados de los estudios ONTARGET<sup>7</sup> y TRANSCEND<sup>8</sup>, donde a pesar de que todos los pacientes presentaban un elevado riesgo cardiovascular y alrededor del 69% en el ONTARGET y del 76% en el TRANSCEND eran hipertensos, una reducción marcada de la PA no se asoció a los beneficios clínicos esperados.

Vivencio Barrios<sup>a</sup> y Carlos Escobar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Infanta Sofía. Madrid. España.

### BIBLIOGRAFÍA

- Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldo E, González C, Pascual JM. Uso de espironolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:158-66.
- Coca A. Combination therapy under investigation in large-scale trials: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34 Suppl 3:29-35.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:510-26.
- 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.
- Barrios V, Escobar C, Tomás JP, Calderon A, Echarri R. Doxazosin and heart failure: to be or not to be. *J Hypertens*. 2009;27:433-4.
- Barrios V, Escobar C, Tomás JP, Calderon A, Echarri R. Comparison of the effects of doxazosin and atenolol on target organ damage in adults with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the CARDHIAC study: A 9-month, prospective, randomized, open-label, blinded-evaluation trial. *Clin Ther*. 2008;30:98-107.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.

8. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1174-83.

## Respuesta

### Sr. Editor:

Los comentarios planteados por Barrios et al son interesantes y revelan la importancia del manejo de la hipertensión arterial no controlada y la hipertensión arterial refractaria (HTAR). Con respecto a la población estudiada, 25 (14%) de los 181 pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica estable (en todos los casos el episodio isquémico tenía más de 6 meses de antigüedad), 12 en el grupo tratado con espironolactona (14%) y 13 en el grupo que recibió doxazosina (14%) (diferencias sin significación). Este antecedente de cardiopatía isquémica no se incluyó en el posterior análisis de regresión múltiple. Los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca habían sido excluidos del análisis según el criterio «c» (padecer una enfermedad sistémica que pudiera interferir en la valoración de los cambios evolutivos de la presión arterial), ya que la valoración del cambio de la presión arterial era el parámetro más cuantificable en el seguimiento. Hay que destacar que, de una población potencial de 687 pacientes con HTA mal controlada, finalmente sólo se analizó la respuesta de 181 (26%)<sup>1</sup>.

Los resultados de los estudios ONTARGET y TRANSCEND han sido muy importantes para la práctica clínica pero, como señalan acertadamente Barrios et al, no todos los pacientes eran hipertensos y los valores medios de la presión arterial clínica al inicio del estudio antes de recibir telmisartán o ramipril eran de 141/82 mmHg. Habrá que esperar el análisis definitivo y la publicación de las complicaciones cardiovasculares en relación con los cambios de presión arterial, para conocer realmente

el impacto de su reducción en esos estudios. Es posible que el descenso de la presión arterial haya sido muy beneficioso en los pacientes con presión arterial elevada (no controlada) y que los mayores efectos secundarios se hayan presentado en los pacientes normotensos o con presión arterial baja, ya que fueron tratados todos por igual, dado que el control de la presión arterial no era un objetivo primario de los estudios.

Es evidente que un ensayo clínico aleatorizado es el único método para valorar la eficacia de dos alternativas terapéuticas; sin embargo, la falta de evidencias concluyentes y la dificultad para realizar un estudio de estas características son algo bien conocido en el caso de HTAR<sup>2</sup>. Con frecuencia, además, los pacientes con HTAR sufren efectos secundarios que obligan a cambios terapéuticos<sup>3</sup>, lo que también dificulta tal evaluación. Mientras obtenemos evidencias, reducir la presión arterial, independientemente del método empleado, probablemente sea la mejor maniobra terapéutica para prevenir complicaciones, por lo que valorar datos como los de nuestro estudio puede tener utilidad en la práctica clínica.

José M. Pascual<sup>a</sup>, José A. Costa<sup>a</sup>, Francisco Pérez-Lahiguera<sup>a</sup>, Enrique Rodilla<sup>a</sup> y Emilio Baldó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

<sup>b</sup>Unidad de Cardiología. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldo E, González C, Pascual JM. Uso de espironolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:158-66.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:510-26.
3. Costa JA, Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Pascual JM. Eplerenona en hipertensión arterial resistente con intolerancia previa a espironolactona. *Med Clin (Barc)*. 2009 [en prensa]. DOI:10.1016/j.medcli.2008.11.015.