

Uso de espironolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria

Enrique Rodilla^{a,b}, José A. Costa^b, Francisco Pérez-Lahiguera^{a,b}, Emilio Baldó^c, Carmen González^d y José M. Pascual^{a,b,e}

^aCIBER 03/06 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. ISC III. Madrid. España.

^bUnidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Agencia Valenciana de Salud. Valencia. España.

^cUnidad de Cardiología. Hospital de Sagunto. Agencia Valenciana de Salud. Valencia. España.

^dServicio de Medicina Preventiva. Hospital de Sagunto. Agencia Valenciana de Salud. Valencia. España.

^eDepartamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Valorar el uso de espironolactona o doxazosina en el tratamiento de pacientes con hipertensión refractaria (HTAR).

Métodos. Estudio retrospectivo comparativo de 181 pacientes con HTAR (pacientes tratados con tres fármacos, uno de ellos diurético, sin alcanzar el control de la presión arterial [PA] a quienes se añadió espironolactona (88 casos) o doxazosina (93 casos).

Resultados. La PA sistólica (PAS) se redujo 28 mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95%, 24-32 mmHg; $p < 0,001$), y la PA diastólica (PAD), 12 mmHg (IC del 95%, 9-14 mmHg; $p < 0,001$) en los tratados con espironolactona, y 16 mmHg (IC del 95%, 13-20 mmHg; $p < 0,001$) y 7 mmHg (IC del 95%, 5-9 mmHg; $p < 0,001$), respectivamente con doxazosina. La espironolactona causó mayor descenso de la PAS ($p < 0,001$) y la PAD ($p = 0,003$). Al final del periodo de seguimiento, el 30% de todos los pacientes consiguieron el control de la PA; el control fue mayor con espironolactona (39%) que con doxazosina (23%) ($p = 0,02$). Al realizar un análisis de regresión logística, sólo la diabetes mellitus (*odds ratio* multivariable [ORm] = 0,17; IC del 95%, 0,08-0,39; $p < 0,001$), y la PAS inicial < 165 mmHg (ORm = 2,56; IC del 95%, 1,11-5,90; $p = 0,03$) tenían influencia significativa en alcanzar el control de la PA.

Conclusiones. En los pacientes con hipertensión refractaria, tanto al añadir espironolactona como doxazosina se consigue un significativo descenso de la PA, que parece ser mayor con espironolactona. La diabetes dificulta el control de la PA.

Palabras clave: Espironolactona. Doxazosina. Hipertensión resistente. Hipertensión refractaria.

Spirolactone and Doxazosin Treatment in Patients With Resistant Hypertension

Introduction and objectives. The aim of this study was to evaluate the use of spironolactone and doxazosin as treatment for patients with resistant hypertension.

Methods. This retrospective study involved 181 outpatients with resistant hypertension (defined as a failure of blood pressure [BP] control despite treatment with three drugs, one of which was a diuretic) who received additional spironolactone ($n=88$) or doxazosin ($n=93$).

Results. Mean systolic BP in the spironolactone group fell by 28 mmHg (95% confidence interval [CI], 24-32 mmHg; $P<.001$) and mean diastolic BP fell by 12 mmHg (95% CI, 9-14 mmHg; $P<.001$). The corresponding falls in the doxazosin group were 16 mmHg (95% CI, 13-20 mmHg; $P<.001$) and 7 mmHg (95% CI, 5-9 mmHg; $P<.001$), respectively. The decrease was significantly greater with spironolactone for both systolic ($P<.001$) and diastolic ($P=.003$) pressures. At the end of follow-up, 30% of all patients had achieved BP control, with control being more frequent with spironolactone (39%) than doxazosin (23%; $P=.02$). Multivariate logistic regression analysis showed that the only factors that significantly influenced the achievement of BP control were diabetes (odds ratio=0.17; 95% CI, 0.08-0.39; $P<.001$) and baseline systolic BP < 165 mmHg (odds ratio=2.56; 95% CI, 1.11-5.90; $P=.03$).

Conclusions. In patients with resistant hypertension, the addition of either spironolactone or doxazosin resulted in a significant decrease in BP, though the decrease appeared to be greater with spironolactone. The presence of diabetes complicated BP control.

Key words: Spirolactone. Doxazosin. Resistant hypertension. Refractory hypertension.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.M. Pascual.
Correo electrónico: pascual_jma@gva.es

Recibido el 8 de junio de 2008.
Aceptado para su publicación el 27 de octubre de 2008.

ABREVIATURAS

HTA: hipertensión arterial.
 HTAR: hipertensión arterial refractaria.
 PA: presión arterial.
 PAD: presión arterial diastólica.
 PAS: presión arterial sistólica.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) resistente al tratamiento o refractaria (HTAR) se define habitualmente cuando la presión arterial (PA) persiste con valores $> 140/90$ mmHg ($> 130/80$ mmHg en el caso de pacientes con diabetes mellitus o nefropatía clínica establecida), a pesar del uso de medidas higiénico-dietéticas y de la administración de al menos tres fármacos, entre los cuales se incluye un diurético, a las dosis apropiadas^{1,2}. La prevalencia exacta de la entidad no es bien conocida y puede variar desde sólo un 5% de los pacientes no seleccionados, atendidos por un médico general, hasta alcanzar el 50% en ciertos servicios de referencia³. No hay directrices claras acerca del tipo de pruebas diagnósticas y terapéuticas que se deben emplear en el tratamiento de la HTAR, ya que no hay estudios prospectivos que indiquen cuál es la mejor secuencia diagnóstica y terapéutica para administrar o añadir un tercer, cuarto o quinto fármaco en el manejo de un paciente con HTA no controlada o HTAR², y las opiniones de expertos⁴⁻⁷ no son siempre coincidentes. No obstante, estudios recientes indican que la espironolactona (antagonista de la aldosterona) proporciona un efecto antihipertensivo añadido cuando se utiliza en el manejo de la HTAR⁸⁻¹¹. También es conocido el efecto añadido antihipertensivo de doxazosina utilizado en pacientes con hipertensión arterial no controlada con uno o varios fármacos¹²⁻¹⁵. El objetivo del presente estudio es valorar la utilidad de la espironolactona o la doxazosina añadidas al tratamiento convencional de la HTAR, comparar las posibles diferencias en la respuesta antihipertensiva y en determinados parámetros clínicos y bioquímicos entre ambas opciones terapéuticas e intentar identificar las características clínicas de los pacientes que pueden indicar una buena respuesta terapéutica a uno u otro fármaco.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de observación retrospectivo en pacientes con HTAR, atendidos en una unidad de hipertensión y riesgo vascular de un servicio de medicina interna hospitalario.

Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes hipertensos atendidos de forma consecutiva desde el 1 de marzo de 2005 al 30 de junio de 2007, que reunían los siguientes requisitos: *a)* edad > 18 años y haber recibido un tratamiento estable con medidas higiénico-dietéticas (dieta pobre en grasas y sal) y/o el mismo tratamiento farmacológico, durante los 3 meses previos a la evaluación inicial de inclusión; *b)* estar tratados con al menos tres fármacos a las dosis clínicas apropiadas (uno de los cuales era un diurético) y mantener valores de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg, en el caso de los pacientes diabéticos los valores fueron > 130 mmHg para la PAS y/o > 80 mmHg para la PAD; *c)* creatinina plasmática $< 1,6$ mg/dl para los varones y $< 1,4$ mg/dl para las mujeres, y *d)* completar el periodo de tratamiento previsto con espironolactona o doxazosina para obtener los datos clínicos y analíticos establecidos. Los valores de PA clínica elevados en la consulta se comprobaron en todos los casos mediante automedida domiciliaria y/o monitorización ambulatoria. En el caso de la automedida domiciliaria de la PA los criterios de inclusión fueron: PAS > 135 mmHg y/o PAD > 85 mmHg, y en el caso de la monitorización ambulatoria de la PA: PAS 24 h > 130 mmHg y/o PAD 24 h > 80 mmHg.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: *a)* estar diagnosticado de HTA secundaria de cualquier tipo; *b)* valores de K sérico al inicio del estudio $< 3,5$ mmol/l o $> 5,5$ mmol/l; *b)* tener dudas razonables del cumplimiento terapéutico, y *c)* presentar una enfermedad sistémica que pudiera interferir en la valoración de los cambios evolutivos de la PA. Tras la valoración inicial, en que se añadió al tratamiento previo con tres o más fármacos bien espironolactona o bien doxazosina, se siguió al paciente con visitas periódicas hasta la estabilización de sus valores de PA y/o modificación del tratamiento antihipertensivo. Se consideró la visita final del estudio cuando: *a)* se modificaba el tratamiento al añadir un fármaco y/o aumentar las dosis de los que estaba tomando el paciente por mal control de la PA, o *b)* se consideraba su PA controlada al alcanzar los objetivos previstos (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg, o PAS < 130 mmHg y PAD < 80 mmHg para los diabéticos) y se remitía a seguimiento a medio plazo con tratamiento de mantenimiento que incluía espironolactona o doxazosina.

Examen clínico y métodos

Además del examen clínico habitual, se pesó (kg), y se midió la altura (cm) y el perímetro de cintura

(cm) a todos los pacientes. La PA clínica se midió con un esfigmomanómetro de mercurio con el paciente sentado tras 5 min de reposo, siguiendo las indicaciones de la British Hypertension Society¹⁶.

Determinaciones analíticas

Se realizó una determinación analítica a todos los pacientes, que permitió valorar los principales parámetros bioquímicos. La excreción urinaria de albúmina se cuantificó en orina de 24 h con un método inmunofelométrico (Behring Institute).

La tasa de filtrado glomerular se estimó por una fórmula derivada de los valores de creatinina sérica¹⁷. Se diagnosticó de síndrome metabólico a los pacientes que cumplían los criterios del National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)¹⁸. El diagnóstico de diabetes se realizó según los criterios de la American Diabetes Association¹⁹.

Se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad marcada por la Ley, los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos, junto con el tratamiento farmacológico que llevaban los pacientes. El estudio se realizó de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y el Comité de Investigación del hospital lo aprobó y controló. Todos los pacientes dieron su consentimiento al inicio del estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico (RIQ) si no lo hacen. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. La normalidad de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para analizar la variación de las distintas variables tras el tratamiento se utilizó la prueba de la t de Student para medidas repetidas si la distribución era normal, y la de Wilcoxon en caso contrario. Para la comparación entre grupos se utilizó la t de Student en las variables de distribución normal y el test de la U de Mann-Whitney en las que no.

La homogeneidad de varianzas se comprobó mediante la prueba de Levene. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de la χ^2 . La asociación entre variables con el descenso de la PA se analizó mediante regresión lineal múltiple. Para estimar el riesgo de obtener una buena respuesta al tratamiento se calculó la razón de ventaja (*odds ratio*) multivariante mediante regresión logística. Se fijó un valor de significación $\alpha = 0,05$. Los cálculos se han realizado con el paquete estadístico SPSS 11.0 para Windows.

RESULTADOS

De un total de 2.958 pacientes atendidos en la unidad de hipertensión y riesgo vascular durante el periodo de estudio, se valoró inicialmente a 687 que estaban recibiendo tres o más fármacos, con mal control de la PA. De éstos se descartó a 490; 82 por sospecha de falta de cumplimiento terapéutico, 125 por sospecha de HTA secundaria o afección de la función renal, 151 por presentar valores de automedida de PA o monitorización de la PA en 24 h indicativas de pseudohipertensión y 122 por enfermedades sistémicas concomitantes y/o toma de otros fármacos diversos que podrían interferir en la valoración final. Tras la selección inicial de 198 pacientes, se descartó a 17 por no completar el tratamiento previsto con espironolactona o doxazosina, o carecer de datos clínicos o analíticos evolutivos para ser valorados. El análisis final se realizó en 181 pacientes, 88 tratados con espironolactona y 93 con doxazosina, cuyas características principales se muestran en la tabla 1. No hubo diferencias entre ambos grupos en relación con edad, distribución por sexo, índice de masa corporal, perímetro de cintura, datos de valores lipídicos, glucosa ni proporción de pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, hábito tabáquico, toma de antihipertensivos o fármacos hipolipemiantes. No hubo diferencias en la PAD, pero rozaba la significación en la PAS ($p = 0,06$). Los pacientes que recibieron espironolactona tenían valores más bajos de urato ($6,1 \pm 1,5$ frente a $6,7 \pm 1,5$ mg/dl; $p = 0,01$), creatinina ($0,9 \pm 0,2$ frente a $1,1 \pm 0,4$ md/dl; $p < 0,001$), excreción urinaria de albúmina (13 ± 13 frente a 33 ± 153 mg/24 h; $p < 0,001$) y mayor filtrado glomerular ($83,9 \pm 23,4$ frente a $68,7 \pm 20,3$ ml/min/1,73 m²) que los que recibieron doxazosina.

Del total, 179 (99%) pacientes cumplían el criterio de PAS elevada, 96 (53%), el de la PAD elevada, y 94 (52%), cumplían ambas. En 74 casos, 33 en el grupo de espironolactona y 41 en el grupo de doxazosina, se confirmó la HTAR por monitorización ambulatoria de la PA, y en el resto por automedida domiciliaria.

De los 181 pacientes que formaron parte del estudio, 103 (57%) recibían tres fármacos antihipertensivos; 65 (36%), cuatro y 13 (7%), cinco. No hubo ningún protocolo previo de secuenciación de fármacos, cuya indicación se realizó según las características clínicas del paciente, pero la combinación más extendida fue inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II combinados con antagonista del calcio más el diurético. Respecto al uso de diuréticos hubo una tendencia a usar más diuréticos tiazídicos y menos de asa en el grupo de espironolactona comparado con el que recibió doxazosina ($p = 0,06$).

TABLA 1. Características de los pacientes con hipertensión arterial resistente al inicio del estudio

Características	Espironolactona (n = 88)	Doxazosina (n = 93)	p
Edad, media ± DE, años	66 ± 10	65 ± 10	0,58 ^a
Mujeres, n (%)	26 (29)	27 (29)	0,54 ^b
IMC, media ± DE	32,4 ± 4,9	32,5 ± 5,6	0,89 ^a
Perímetro de cintura, media ± DE, cm	102 ± 10	103 ± 15	0,26 ^a
PAS, media ± DE, mmHg	168 ± 18	163 ± 15	0,06 ^a
PAD, media ± DE, mmHg	85 ± 14	85 ± 13	0,92 ^a
PAS 24 h, media ± DE, mmHg ^c	146 ± 15	145 ± 14	0,89 ^a
PAD 24 h, media ± DE, mmHg ^c	83 ± 10	82 ± 9,5	0,66 ^a
Colesterol total, media ± DE, mg/dl	196 ± 39	205 ± 38	0,15 ^a
cHDL, mediana (RIQ), mg/dl	50 (19)	48 (19)	0,58 ^d
cLDL, media ± DE, mg/dl	114 ± 32	122 ± 35	0,11 ^a
Triglicéridos, mediana (RIQ), mg/dl	138 (81)	140 (76)	0,35 ^d
Glucosa, mediana (RIQ), mg/dl	117 (53)	136 (74)	0,10 ^d
Urato, media ± DE, mg/dl	6,1 ± 1,5	6,7 ± 1,5	0,01 ^a
Creatinina, media ± DE, mg/dl	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	< 0,001 ^a
Filtrado glomerular, media ± DE, ml/min/1,73 m ²	83,9 ± 23,4	68,7 ± 20,3	< 0,001 ^a
PCR, mediana (RIQ), mg/l	4,5 (5,2)	4,2 (4,9)	0,82 ^d
EUA, mediana (RIQ), mg/24 h	13 (13)	33 (153)	< 0,001 ^d
Pacientes con EUA ≥ 30 mg/24 h, n (%)	10 (16,9)	28 (50,9)	< 0,001 ^b
Fumadores, n (%)	8 (9,1)	9 (9,7)	0,55 ^b
SM según ATP-III, n (%)	71 (80,7)	75 (80,6)	0,57 ^b
Diabetes, n (%)	41 (46,6)	54 (58,1)	0,08 ^b
Fármacos antihipertensivos, n (%)			
IECA y/o ARA-II	88 (100)	92 (99)	0,95
AC	82 (93)	79 (85)	0,12
BB	53 (60)	59 (63)	0,94
Tipo de diurético, n (%)			
Tiacídicos	72 (82)	65 (70)	0,06 ^b
De asa	16 (18)	28 (30)	0,06 ^b
Tratamiento con hipolipemiantes (estatinas), n (%)	37 (42)	35 (38)	0,33 ^b

AC: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ATP-III: Adult Treatment Panel III; BB: bloqueadores beta; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; EUA: excreción urinaria de albúmina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartilico; SM: síndrome metabólico.

^aPrueba de la t de Student.

^bPrueba de la χ^2 .

^cLos datos corresponden sólo a 33 pacientes en el grupo de espironolactona y 41 en el grupo doxazosina en los que se realizó la MAPA.

^dPrueba de la U de Mann-Whitney.

Variaciones tras el tratamiento

Tras añadir espironolactona los valores de PAS y PAD disminuyeron claramente: la PAS se redujo 28 mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95%, 24-32 mmHg; $p < 0,001$), y la PAD, 12 mmHg (IC del 95%, 9-14 mmHg; $p < 0,001$) (fig. 1). Con el tratamiento se evidenció un leve, aunque significativo, deterioro de los parámetros de función renal: incremento de urato, creatinina y K sérico, con disminución del filtrado glomerular (tabla 2). También se observó una disminución significativa del Na plasmático. La dosis mediana de espironolactona utilizada fue de 32 ± 14 mg y la duración del tratamiento antes de la evaluación final fue 3 (1-6) meses.

Al añadir doxazosina también se observó una clara disminución de los valores de PA. La PAS se redujo 16 mmHg (IC del 95%, 13-20 mmHg; $p <$

0,001), y la PAD, 7 mmHg (IC del 95%, 5-9 mmHg; $p < 0,001$) (fig. 1). Tras el tratamiento con doxazosina se observó un descenso de la excreción urinaria de albúmina (tabla 2). No hubo variación en los valores de urato, creatinina, filtrado glomerular, Na ni K séricos. La dosis de doxazosina utilizada fue $4 \pm 1,3$ mg y la duración media del tratamiento antes de la evaluación final fue 6 (3-12) meses.

Al comparar los dos grupos entre sí, se apreció que el descenso de la PAS fue mayor en el grupo que recibió espironolactona frente al tratado con doxazosina ($p = 0,001$) y lo mismo sucedió con la PAD ($p = 0,003$). Los parámetros de función renal, creatinina, K y filtrado glomerular y la excreción urinaria de albúmina empeoraron más en el grupo tratado con espironolactona que en el tratado con doxazosina (tabla 2). No hubo diferencias entre los grupos en los datos de urato y Na séricos y sí en los

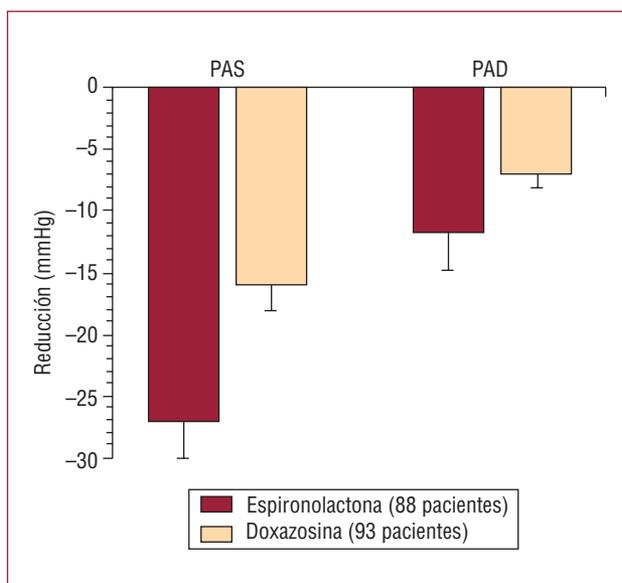


Fig. 1. Descenso de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) tras añadir al tratamiento espironolactona o doxazosina.

referentes al índice de masa corporal, con una tendencia a su disminución en el grupo de pacientes que recibió espironolactona y a su aumento en el que recibió doxazosina.

Factores relacionados con el descenso de la PA

Al valorar por un análisis de regresión múltiple qué factores se relacionaban con el descenso de la PA, se observó que la disminución de la PAS tras el tratamiento se asoció de forma independiente con los valores iniciales de la PAS ($\beta = 0,6$, IC del 95%,

0,4-0,9; $p < 0,001$), con ser varón ($\beta = 12,4$, IC del 95%, 1,8-23; $p = 0,02$), con la edad ($\beta = -0,5$, IC del 95%, $-0,9$ a $-0,1$; $p = 0,02$) y con haber sido tratado con espironolactona ($p = 0,02$); el descenso medio ajustado por estas variables y por concentraciones de creatinina, filtrado glomerular, glucosa y excreción urinaria de albúmina fue 8 mmHg (IC del 95%, 1-14,6 mmHg) mayor en este grupo que en el tratado con doxazosina. La disminución de la PAD sólo se asoció de forma independiente con los valores iniciales de PAD ($\beta = 0,5$, IC del 95%, 0,3-0,7; $p \leq 0,001$) y el tratamiento con espironolactona ($p = 0,04$), con un descenso medio ajustado por todas las variables 3,8 mmHg (IC del 95%, 0,2-7,4 mmHg) mayor en el grupo tratado con espironolactona que en el de doxazosina.

Control de la presión arterial

Al finalizar el periodo de seguimiento 61 (34%) pacientes alcanzaron el objetivo de PAS y 135 (75%) el de la PAD; sólo 55 (30%) tenían ambas controladas. El control fue mayor en el grupo de espironolactona (39%) que en el grupo de doxazosina (23%) ($p = 0,02$). Las características iniciales de los pacientes que alcanzaron un buen control de la PA, comparados con los que no la alcanzaron, se muestran en la tabla 3. Los pacientes que controlaron su PA eran más jóvenes 63 ± 10 frente a 67 ± 10 años ($p = 0,04$), con valores más bajos de glucosa (106 ± 24 frente a 138 ± 71) y con una menor proporción de síndrome metabólico ($p = 0,03$) y diabetes ($p = 0,001$). No hubo diferencia entre los valores iniciales de la PAS ni la PAD entre ambos grupos.

Al realizar un análisis de regresión logística para calcular los factores relacionados de forma inde-

TABLA 2. Variación en los valores de presión arterial y parámetros bioquímicos tras el tratamiento

Variables	Tratados con espironolactona,		Tratados con doxazosina		Diferencias de variaciones entre grupos, media (IC del 95%)	p^b , entre grupos
	V_i-V_f , media (IC del 95%)	p^a	V_i-V_f , media (IC del 95%)	p^a		
PAS, mmHg	28 (24-32)	< 0,001	16 (13-20)	< 0,001	12 (7-17)	< 0,001
PAD, mmHg	12 (9-14)	< 0,001	7 (5-9)	< 0,001	4 (1-7)	0,003
IMC	0,19 (-0,01-0,4)	0,067	-0,2 (-0,51 a -0,1)	0,19	0,4 (0,03-0,77)	0,035
Urato, mg/dl	-0,37 (-0,02 a -0,72)	0,035	-0,02 (-0,32-0,28)	0,89	-0,35 (-0,81-0,1)	0,13
Creatinina, mg/dl	-0,09 (-0,14 a -0,06)	< 0,001	-0,01 (-0,05-0,04)	0,75	-0,09 (-0,15 a -0,03)	0,003
Na, mmol/l	0,8 (0,01-1,5)	0,049	-2 (-5,9-1,9)	0,31	2,8 (-1,2-6,8)	0,169
K, mmol/l	-0,41(-0,51 a -0,31)	< 0,001	-0,11 (-0,26-0,04)	0,15	-0,3 (-0,5 a -0,1)	0,001
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	7,5 (4,5-10,6)	< 0,001	0 (-2,9-2,9)	0,99	7,6 (3,3-11,8)	0,001
EUA, mg/24 h	0 (-1-10,5) ^e	0,08 ^d	4 (-2,3-99) ^c	0,01 ^d		0,21 ^e

EUA: excreción urinaria de albúmina; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; V_i-V_f : valor inicial-valor final.

^a p entre grupos, prueba de la t de Student para datos apareados.

^b p entre grupos, prueba de la t de Student para grupos independientes.

^cLos datos muestran mediana (intervalo intercuartílico).

^dPrueba de Wilcoxon.

^ePrueba U de Mann-Whitney.

TABLA 3. Características iniciales de los pacientes con hipertensión arterial resistente que alcanzaron buen control de la presión arterial

Características	Sin buen control (n = 126)	Buen control (n = 55)	p
Edad, media ± DE, años	67 ± 10	63 ± 10	0,04 ^a
Varones, n (%)	94 (75,2)	34 (61,8)	0,07 ^b
IMC, media ± DE	31,9 ± 4,9	33,5 ± 5,8	0,06 ^a
Perímetro de cintura, media ± DE, cm	102 ± 11	105 ± 10	0,24 ^a
PAS, media ± DE, mmHg	167 ± 17	163 ± 14	0,09 ^a
PAD, media ± DE, mmHg	84 ± 13	86 ± 13	0,32 ^a
Colesterol total, media ± DE, mg/dl	201 ± 35	199 ± 47	0,78 ^a
cHDL, mediana (RIQ), mg/dl	50 (19)	48 (16)	0,17 ^c
cLDL, media ± DE, mg/dl	117 ± 31	120 ± 38	0,59 ^a
Triglicéridos, mediana (RIQ), mg/dl	139 (81)	131 (78)	0,09 ^c
Glucosa, mediana (RIQ), mg/dl	138 (71)	106 (24)	< 0,001 ^c
Na, media ± DE, mmol/l	141 ± 2	141 ± 3	0,68 ^a
K, media ± DE, mmol/l	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,3	0,27 ^a
Urato, media ± DE, mg/dl	6,4 ± 1,5	6,5 ± 1,5	0,70 ^a
Creatinina, mediana (RIQ), mg/dl	1 (0,4)	1 (0,2)	0,98 ^c
Filtrado glomerular, media ± DE, ml/min/1,73 m ²	77 ± 24	76 ± 19	0,82 ^a
PCR, mediana (RIQ), mg/l	4,2 (5,1)	4,9 (8,4)	0,61 ^c
EUA, mediana (RIQ), mg/24 h	20 (76)	13 (26)	0,28 ^c
Fumadores, n (%)	11 (8,7)	6 (10,9)	0,66 ^b
SM según ATP-III, n (%)	106 (84,1)	39 (70,9)	0,03 ^b
Diabetes, n (%)	81 (64,3)	14 (25,5)	< 0,001 ^b
Tratamiento con hipolipemiantes, n (%)	76 (60,3)	27 (49,1)	0,75 ^b

ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; EUA: excreción urinaria de albúmina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; RIQ: intervalo intercuartílico; SM: síndrome metabólico.

^aPrueba de la t de Student.

^bPrueba de la χ^2 .

^cPrueba de la U de Mann-Whitney.

pendiente con el buen control de la PA, se observó que únicamente la diabetes mellitus (*odds ratio* multivariable [ORM] = 0,17; IC del 95%, 0,08-0,38; p < 0,001) fue un factor independiente significativo con influencia negativa para alcanzar el control (tabla 4). Asimismo, al categorizar la PAS inicial tomando como punto de corte 165 mmHg, se observó que los pacientes con PAS inicial < 165 mmHg conseguían el control de la PA dos veces más (ORM = 2,56; IC del 95%, 1,11-5,90; p = 0,03) que los que presentaban una PAS inicial ≥ 165 mmHg, con independencia de edad, sexo, parámetros de función renal y tratamiento recibido.

DISCUSIÓN

En el presente estudio en una población con HTAR, al añadir al tratamiento antihipertensivo previo espironolactona o doxazosina, se obtuvo una clara disminución de la PAS y la PAD con un control eficaz de la PA en el 39% de los pacientes que recibieron espironolactona y en el 23% de los que recibieron doxazosina. La magnitud de reducción de la PA se correlacionó principalmente, y en ambos grupos, con los valores de la PA al inicio del tratamiento, y se beneficiaron de una mayor reduc-

ción aquellos que parten de cifras más elevadas de PA. Sin embargo, las probabilidades de conseguir un control de la PA es casi 2 veces más en los pacientes con valores iniciales de PAS < 165 mmHg, con independencia de que los pacientes sean diabéticos, circunstancia que, a su vez, disminuye la posibilidad de control. El descenso de la PA fue mayor con el tratamiento con espironolactona que en los pacientes que recibieron doxazosina. Sin embargo, los pacientes tratados con doxazosina tuvieron menor deterioro de la función renal y alteraciones electrolíticas que los tratados con espironolactona, aunque partían de datos iniciales diferentes, con peor función renal los que recibieron doxazosina. Ambas opciones terapéuticas son útiles bajo el punto de vista clínico y ayudan al disminuir la PA de los pacientes con HTAR.

Comparación con estudios previos

Nuestros resultados confirman datos previos del impacto que causa la espironolactona en la disminución de la PA, en el tratamiento de la HTAR en algunas series cortas de pacientes⁸⁻¹⁰ y en una serie de nuestro propio grupo¹¹. Recientemente se han publicado los datos de un amplio subgrupo de pa-

TABLA 4. Factores relacionados con el buen control de la presión arterial. Todos los pacientes con hipertensión arterial resistente (con doxazosina o espironolactona añadidos)

Variable	n	Alcanzan objetivo de control, %	ORm	IC del 95%	p
Tratamiento				0,85-4,54	0,11
Doxazosina	93	22,6	1		
Espironolactona	87	39,1	1,97		
Sexo				0,52-18,50	0,21
Varones	128	26,6	1		
Mujeres	52	40,4	3,11		
Diabetes				0,08-0,39	< 0,001
No	85	48,2	1		
Sí	95	14,7	0,17		
PAS inicial				1,11-5,9	0,03
≥ 165 mmHg	81	21	1		
< 165 mmHg	99	38,4	2,56		
Edad			0,97	0,92-1,02	0,26
Urato			1,18	0,88-1,58	0,27
Creatinina			0,01	0-1,58	0,07
Filtrado glomerular			0,94	0,89-1,01	0,08

IC: intervalo de confianza; ORm: *odds ratio* multivariable; PAS: presión arterial sistólica.

cientes del estudio ASCOT²⁰, en los que durante la evolución fueron considerados como HTAR (aunque no todos recibían diuréticos en las combinaciones de fármacos) y tratados con la adición de espironolactona al tratamiento previo, se observó una reducción de 22 mmHg para la PAS y 9,5 mmHg para la PAD, valores similares a los de la presente serie. Del mismo modo, nuestros resultados confirman datos previos del efecto que causa la doxazosina añadida al tratamiento en la disminución de la PA en otras series de pacientes. Pessina et al¹⁴, en 264 pacientes, observaron que la reducción fue de 15 mmHg para la PAS y 9 mmHg para la PAD, valores muy similares a los de nuestra serie, aunque sólo un 15% de sus casos estaban tratados con más de un fármaco antihipertensivo. En otra serie¹³ de 89 pacientes con HTA no controlada el 36% de los pacientes a los que se les añadió doxazosina controlaron sus cifras tensionales al final del estudio, aunque tampoco eran pacientes con HTAR, ya que tomaban 2 o más fármacos antihipertensivos. Los datos de eficacia de la doxazosina en una población de hipertensos severos, como los de la presente serie, son muy escasos. La única serie que conocemos de HTAR de 27 pacientes es la publicada por Mediavilla et al²¹, en que se consiguió el control en el 38% de ellos tras añadir doxazosina. Todas las series destacan la ausencia de modificaciones en la función renal o de los datos bioquímicos de los pacientes que la recibieron, circunstancia que se confirma en nuestro caso. No conocemos estudios comparativos de la posible eficacia de los dos fármacos en pacientes con HTAR.

Los datos de nuestro estudio indican que la adición tanto de espironolactona como de doxazosina

al tratamiento estándar con diversos fármacos en la HTAR es una medida útil que ayuda a un mayor control de la PA. Aunque en los resultados obtenidos, tanto en el descenso de los valores de la PAS y la PAD como en el grado de control de la PA, se observa la superioridad de la combinación con espironolactona frente a la combinación con doxazosina, el diseño del estudio no permite sacar conclusiones definitivas sobre la superioridad de un fármaco sobre otro. Las diferencias iniciales entre ambos grupos en los valores de PAS y en los parámetros de función renal se han tenido en cuenta en el análisis multivariable, y aunque no se puede descartar que hayan influido en la respuesta antihipertensiva de ambos grupos, los datos son indicativos de una mayor respuesta con la espironolactona. Tampoco se han podido identificar factores específicos que indiquen una respuesta favorable a uno u otro fármaco; sólo la PAS inicial (de forma directa) y la diabetes (inversa) fueron factores que se relacionaron con una buena respuesta en los dos grupos. De igual forma, no se encontraron diferencias entre los datos iniciales clínicos o bioquímicos de los pacientes que respondieron a uno u otro fármaco, lo que indica que el uso combinado de los dos podría ser útil en el manejo de estos pacientes y abre nuevas vías de investigación, siempre basadas en ensayos clínicos.

Es conveniente mencionar que la indicación del uso de espironolactona o doxazosina como cuarto fármaco en el tratamiento de la HTA no controlada sólo se contempla como una posible opción terapéutica, entre otras, en las directrices de tratamiento de la HTA europea² y, especialmente, en la británica²². Otros autores de gran prestigio ni siquiera la

consideran de primera elección en sus algoritmos terapéuticos⁶, lo que resalta la falta de consenso al respecto y la importancia de aportar nuevos datos de su uso clínico.

Nuestros datos destacan la mayor dificultad del control de los diabéticos con HTAR con el uso tanto de espironolactona como de doxazosina. Dado que los objetivos de PAS y PAD son más bajos en diabéticos, no es de extrañar esa mayor dificultad. A pesar de ello el significativo descenso de la PA es siempre muy beneficioso en cualquier paciente de alto riesgo, como los diabéticos hipertensos.

Un dato importante a considerar es la posible prevalencia de hiperaldosteronismo primario (HAP) oculto en nuestra serie y en general en la HTAR^{23,24}. En nuestros pacientes, y en todas las series de HTAR, la búsqueda de hipertensión secundaria es necesaria, pero se basa siempre en datos clínicos indicativos (hipercorticismos, sospecha de HTA vascularrenal, etc.) y no se realiza de forma sistemática³⁻⁶, por lo que no se puede descartar por completo su presencia.

Tanto el uso de la espironolactona como de la doxazosina no está exento de efectos secundarios. El presente estudio no fue diseñado para esta valoración, ya que se descartó al inicio a los pacientes con insuficiencia renal significativa, y además sólo se analizó el descenso de la PA en los que finalizaron el estudio, o hasta que se modificó el tratamiento con un seguimiento variable, por lo que no se puede extraer ninguna conclusión al respecto.

Limitaciones

El presente estudio tiene claras limitaciones. La principal, que es un estudio retrospectivo, y la distribución para recibir espironolactona o doxazosina se realizó de forma no aleatoria, con un probable sesgo clínico, por lo que no se puede concluir el mayor beneficio de un fármaco sobre el otro. Sin embargo, es necesario destacar que en una revisión reciente de la AHA resalta la ausencia de datos prospectivos de ensayos similares²⁵ ya que no es necesario resaltar la tremenda dificultad y la complejidad que tendría un estudio prospectivo, aleatorizado y a doble ciego de un número de pacientes similar con HTAR, ensayo aún por realizar, por lo que la utilidad clínica de series retrospectivas como la presente es manifiesta. Tampoco las consideraciones éticas permiten realizar, en pacientes con HTAR, un estudio controlado de un fármaco determinado frente a placebo, por su alta morbilidad. Otra posible limitación es que no en todos los casos se comprobó la existencia de HTAR por MAPA (aunque ésta se realizó en el 41% de los casos) y en los restantes se comprobó por la automedida domiciliar de la PA, por lo que se han descartado razo-

nablemente los casos con seudoresistencia. Tampoco se puede descartar una variación en la adherencia al tratamiento o el efecto placebo al añadir un nuevo fármaco, circunstancias que sólo pueden aclararse en un estudio aleatorizado y prospectivo. Como la selección de los pacientes fue cuidadosa, los datos iniciales de ambos grupos similares en PA y los descensos de la PAS y la PAD de ambos grupos se relacionaron con los mismos factores, parece razonable considerar que sus conclusiones son relevantes y con gran importancia en la práctica diaria relacionada con el tratamiento antihipertensivo de los pacientes con HTA no controlada y HTAR. Es evidente que su aplicación generalizada sólo puede plantearse tras ensayos clínicos controlados que es el futuro camino a seguir, y que deben basar sus premisas previas en series como ésta.

CONCLUSIONES

Ya que una gran proporción de hipertensos no se controla con las medidas higiénico-dietéticas habituales²⁶ ni tras añadir tratamiento farmacológico²⁷, conocer las características de la disminución de la PA al añadir al tratamiento habitual espironolactona o doxazosina puede ayudar a controlar a un número significativo de pacientes con hipertensión no controlada o HTAR. Creemos que los resultados de la presente serie aportan datos clínicos apreciables que permiten reducir los valores de PA y mejorar el control de nuestros pacientes. De cualquier forma, es necesario no olvidar que en el caso de la HTAR cualquier disminución añadida de la PA es beneficiosa, ya que la PA mantenida a lo largo del tiempo es el factor más importante en la presencia de daño orgánico²⁸ y progresión²⁹ o regresión³⁰ del daño vascular en la hipertensión y señala las complicaciones clínicas en la HTAR³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
2. Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
3. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:1441-4.
4. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9 Suppl 1:7-12.

5. Papadopoulos DP, Papademetriou V. Resistant hypertension: diagnosis and management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006;11:113-8.
6. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006;355:385-92.
7. Taler SJ. Treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7:323-9.
8. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:333-9.
9. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16:925-30.
10. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens.* 2007;9 Suppl 1:19-24.
11. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, González C, Pascual JM. Respuesta antihipertensiva a la espironolactona en pacientes con hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc).* 2008;131:406-11.
12. Black HR, Solins JS, Garofalo JL. The addition of doxazosin to the therapeutic regimen of hypertensive patients inadequately controlled with other antihypertensive medications: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Hypertens.* 2000;13:468-74.
13. Black HR, Keck M, Meredith P, Bullen K, Quinn Sheila, Kornen A. Controlled-Release Doxazosin as Combination Therapy in Hypertension: The GATES Study. *J Clin Hypertens.* 2006;8:159-66.
14. Pessina AC, Ciccariello L, Perrone F, Stoico V, Gussoni G, Scotti A, et al. Clinical efficacy and tolerability of alpha-blocker doxazosin as add-on therapy in patients with hypertension and impaired glucose metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:137-47.
15. Robles NR, Gómez Campderá F, Ocón I, Manjón M, Pastors L, Herrera J, et al. Doxazosina asociada a la combinación bloqueante del eje-renina-angiotensina y calcioantagonista en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología.* 2005;25:515-20.
16. Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, De Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:611-5.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
18. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:5-20.
20. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839-45.
21. Mediavilla García JD, Sabio JM, Fernández-Torres C, Aliaga Martínez L, Jiménez-Alonso J. Efecto de la doxazosina de liberación modificada en la presión arterial, la resistencia a la insulina y la secreción de catecolaminas en pacientes con hipertensión arterial resistente verdadera. *Med Clin (Barc).* 2004;123:297-9.
22. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens.* 2004;18:139-85.
23. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortes P, Soto J, Gómez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1863-7.
24. Plouin PF, Jeunemaitre X. Would wider screening for primary aldosteronism give any health benefits? *Eur J Endocrinol.* 2004;151:305-8.
25. 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.
26. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc).* 2005;125:24-34.
27. Rodilla E, García L, Merino C, Costa JA, González C, Pascual JM. Importancia del síndrome metabólico en el control de la presión arterial y de la dislipemia. *Med Clin (Barc).* 2004;123:601-5.
28. Pascual JM, Baldó E, Bertolín V, Rovira E, Gonzalvo F, González C, et al. Presión arterial ambulatoria e hipertrofia ventricular izquierda en hipertensos no tratados. *Med Clin (Barc).* 1999;112:166-70.
29. Pascual JM, Rodilla E, Miralles A, González C, Redón J. Determinants of urinary albumin excretion reduction in essential hypertension: A long-term follow-up study. *J Hypertens.* 2006;24:2277-84.
30. Pascual JM, Rodilla E, González C, Pérez-Hoyos S, Redón J. Long-term impact of systolic blood pressure and glycemia on the development of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension.* 2005;45:1125-30.
31. Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 1998;31:712-8.