

## ORIGINAL

# Evolución de la lesión orgánica mediada por hipertensión en pacientes con hipertensión arterial resistente tras añadir espironolactona

Isabel Galceran<sup>a,b,\*</sup>, Susana Vázquez<sup>a,b</sup>, Marta Crespo<sup>a,b</sup>, Julio Pascual<sup>a,b</sup> y Anna Oliveras<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Institut Hospital del Mar d' Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Historia del artículo:**

Recibido el 5 de marzo de 2021

Aceptado el 28 de diciembre de 2021

On-line el 10 de enero de 2022

**Palabras clave:**

Espironolactona

Hipertensión arterial resistente

Presión arterial ambulatoria de 24 h

Albuminuria

Ecocardiograma

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial resistente (HTAR) supone un importante impacto a nivel multiorgánico e incrementa la morbimortalidad. Este trabajo evalúa la evolución de la lesión orgánica mediada por hipertensión en pacientes con HTAR tras añadir espironolactona.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 58 pacientes con HTAR a quienes se añadió espironolactona (12,5-25 mg/día). Se obtuvieron parámetros de presión arterial clínica y MAPA-24 h, cociente albúmina/creatinina y datos ecocardiográficos previos a iniciar espironolactona y tras 12 meses de tratamiento.

**Resultados:** El 36,2% de los pacientes eran mujeres y la edad media de  $67,3 \pm 10,1$  años. Se objetivó un descenso en albuminuria (mediana [RIC<sub>25-75</sub>]) de 27,0 (7,5-255,4) a 11,3 (3,1-37,8) mg/g ( $p = 0,009$ ), siendo más marcado en pacientes con albuminuria grado A2 y A3: de 371,2 (139,5-797,4) a 68,4 (26,5-186,5) mg/g,  $p = 0,02$ . A nivel ecocardiográfico se evidenció: pared posterior:  $-1,0 \pm 0,4$  mm ( $p < 0,001$ ), tabique interventricular:  $-0,6 \pm 0,5$  mm ( $p = 0,01$ ), índice de masa del ventrículo izquierdo (VI):  $-14,7 \pm 10,2$  g/m<sup>2</sup> ( $p = 0,006$ ), índice de remodelado del VI:  $-0,04 \pm 0,036$  ( $p = 0,03$ ), sin cambios estadísticamente significativos en fracción de eyección VI, diámetro diastólico VI, diámetro sistólico VI, diámetro de aurícula izquierda, relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular ni en índice de presión llenado VI.

La presión arterial clínica sistólica/diastólica presentó un descenso de  $-12,5 \pm 4,9/-4,9 \pm 3,0$  mmHg,  $p < 0,001$ . En los MAPA-24 h se observó un descenso significativo de presión arterial sistólica y diastólica en los períodos diurno y nocturno, y un cambio favorable en el patrón circadiano en el 38,1% de los pacientes,  $p < 0,001$ .

**Conclusiones:** Añadir espironolactona en HTAR contribuye a la reducción de la lesión orgánica mediada por hipertensión a nivel de albuminuria y de parámetros ecocardiográficos de cardiopatía hipertensiva.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [bel.galceran@gmail.com](mailto:bel.galceran@gmail.com) (I. Galceran).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.12.004>

0211-6995/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Hypertensive mediated organ damage evolution in resistant hypertension patients after adding spironolactone

### ABSTRACT

#### Keywords:

Spironolactone  
Resistant hypertension  
24-h ambulatory blood pressure monitoring  
Albuminuria  
Echocardiography

**Introduction:** Resistant hypertension (RH) represents an important multi-organic impact and increases the morbi-mortality. We aimed to evaluate the evolution of hypertensive mediated organ damage in patients with RH after adding spironolactone.

**Material and methods:** Retrospective study of 58 patients with RH who started spironolactone (12.5–25 mg daily). Office blood pressure, 24-h ambulatory blood pressure monitoring (24h-ABPM), urine albumin-to-creatinine ratio and echocardiographic parameters were analyzed prior to initiation of spironolactone and after 12 months of treatment.

**Results:** Thirty-six percent of patients were women and mean age was  $67.3 \pm 10.1$  years. We observed a decrease in urine albumin-to-creatinine ratio (median [RIQ<sub>25-75</sub>]) of 27.0 (7.5–255.4) to 11.3 (3.1–37.8) mg/g,  $P = .009$ . This was more relevant in patients with albuminuria grade A2 and A3: 371.2 (139.5–797.4) to 68.4 (26.5–186.5) mg/g,  $P = .02$ . The echocardiographic changes were: posterior wall thickness:  $-1.0 \pm 0.4$  mm ( $P < .001$ ), interventricular septal thickness:  $-0.6 \pm 0.5$  mm ( $P = .01$ ), left ventricular (LV) mass index:  $-14.7 \pm 10.2$  g/m<sup>2</sup> ( $P = .006$ ), LV remodeling index:  $-0.04 \pm 0.036$  ( $P = .03$ ), without statistically significant changes in LV ejection fraction, LV end-diastolic diameter, LV end-systolic diameter, left atrial diameter, relationship between early ventricular filling wave and atrial contraction and LV filling pressure index.

Systolic/diastolic office blood pressure decreased  $-12.5 \pm 4.9/-4.9 \pm 3.0$  mmHg,  $P < .001$ . In 24h-ABPM, systolic and diastolic BP had a significant decrease in diurnal and nocturnal periods and 38.1% of patients presented a favorable change in the circadian pattern,  $P < .001$ .

**Conclusions:** Adding spironolactone to patients with RH contributes to improve hypertensive mediated organ damage by reducing albuminuria levels and echocardiographic parameters of hypertensive heart disease.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La hipertensión arterial resistente (HTAR) supone un importante problema de salud pública en la actualidad, tanto para médicos de atención primaria como para especialistas. Su prevalencia se estima entre un 10-20% de la población hipertensa tratada<sup>1-3</sup> y estos pacientes presentan un riesgo más elevado de sufrir eventos cardiovasculares mayores causantes de morbimortalidad<sup>3,4</sup>.

Las guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de espironolactona, antagonista del receptor de la aldosterona, como cuarto fármaco en pacientes con HTAR<sup>2</sup>. La eficacia antihipertensiva de espironolactona en pacientes con HTAR ha sido ampliamente confirmada en el control tanto de la presión arterial (PA) clínica como de la PA automedida en domicilio y de la monitorización ambulatoria de PA de 24 h (MAPA-24h)<sup>5-7</sup>, aunque en pocos estudios se detalla la variación del patrón circadiano de la PA tras la introducción de espironolactona. Además, espironolactona tiene una acción beneficiosa en la reducción de la fibrosis miocárdica y del remodelado ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)<sup>8-10</sup>, y en la reducción de la proteinuria en pacientes con hipertensión y albuminuria patológica o nefropatía diabética<sup>11-13</sup>. La evidencia científica en cuanto a

los beneficios cardíacos tras añadir espironolactona se centra sobre todo en pacientes con IC<sup>8-10</sup>. En concreto, los estudios en pacientes hipertensos se limitan a reportar la reducción de la masa ventricular izquierda<sup>14,15</sup> siendo escasos o con muestras más reducidas los estudios centrados en pacientes con HTAR y que aporten más datos ecocardiográficos<sup>16</sup>. El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución de la lesión orgánica mediada por la hipertensión (LOMH) a nivel cardíaco y renal en pacientes con HTAR tras añadir espironolactona al tratamiento antihipertensivo.

## Métodos

### Población

Estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de HTAR a los que se añadió espironolactona al tratamiento antihipertensivo (dosis inicial de 12,5-25 mg/día), atendidos en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del Servicio de Nefrología del Hospital del Mar de Barcelona, desde abril 2016 a septiembre 2018 y con seguimiento posterior hasta enero 2020. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional local de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Los objetivos específicos fueron: (i) evaluar el efecto de espironolactona en la LOMH, de acuerdo con los parámetros ecocardiográficos y la albuminuria, a los 12 meses de su adición al tratamiento antihipertensivo; (ii) evaluar la eficacia de espironolactona en el control de la PA clínica y MAPA-24 h, así como los cambios en el patrón circadiano de la PA; (iii) analizar si existen asociaciones entre los cambios de PA y los cambios en la LOMH tras añadir espironolactona.

Se incluyeron pacientes de edad igual o superior a los 18 años, diagnosticados de HTAR, definida de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>3</sup> como PA > 140/90 mmHg a pesar de recibir tratamiento con al menos 3 fármacos antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas incluido un diurético. Se confirmó el diagnóstico de HTAR mediante MAPA-24 h (PA 24 h > 130/80 mmHg).

### Variables estudiadas

Se evaluaron datos clínicos y de laboratorio en el momento inicial y a los 12 meses del comienzo de espironolactona. Se recogieron datos demográficos y de la historia clínica de los pacientes, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal y perímetro abdominal, presencia o ausencia de patologías concomitantes (enfermedad cardiovascular [cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica], diabetes mellitus tipo 2 [DM2], dislipidemia, enfermedad renal crónica [ERC] y síndrome de apnea obstructiva del sueño) y parámetros de laboratorio (filtrado glomerular estimado<sup>17</sup>, potasio y hemoglobina glucosilada [HbA1c] en plasma y excreción urinaria de albúmina [EUA] medida mediante cociente albúmina/creatinina en orina), antes de iniciar espironolactona y tras 12 meses de tratamiento. Se definieron los grados de albuminuria como A1 a la EUA inferior a 30 mg/g, A2 la EUA entre 30-300 mg/g y A3 la EUA superior a 300 mg/g<sup>18</sup>.

### Parámetros ecocardiográficos

Mediante ecocardiograma transtorácico validado utilizando transductores 2,0-4,0 MHz mediante un sistema Vivid E9 (GE Healthcare) en modo bidimensional y Doppler color, con el paciente en decúbito supino y sin inclinación, se analizaron los siguientes parámetros: grosor de la pared posterior (PP), grosor del tabique interventricular (TIV), fracción de eyección del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular izquierda (IMVI), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, índice de remodelado ventricular izquierdo (IRVI = 2 x PP/DDVI), diámetro de la aurícula izquierda, relación entre la onda de llenado ventricular temprano y la contracción auricular (E/A) e índice de presión de llenado ventricular izquierdo (Ee'). Estas determinaciones se llevaron a cabo en el momento basal y tras 12 meses de tratamiento con espironolactona, aproximadamente. Además, también se valoraron los patrones geométricos del ventrículo izquierdo (VI).

### Albuminuria

Se evaluó por método inmunonefelométrico, siendo expresada mediante el cociente albúmina/creatinina determinado en orina reciente de primera hora de la mañana. Los parámetros bioquímicos se obtuvieron con autoanalizadores

utilizando métodos estándares. De nuevo, estas determinaciones se realizaron antes de empezar tratamiento con espironolactona y tras 12 meses.

### Presión arterial

Se determinó la PA clínica mediante un dispositivo semiautomático validado (Omron<sup>®</sup> 705IT) con manguito de tamaño adecuado al perímetro braquial de cada sujeto. En cada visita se realizaron 3 medidas de PA, espaciadas 1-2 min, iniciadas tras 5 min de reposo con el paciente sentado y se consideró como valor definitivo el promedio de las 3 medidas.

La PA mediante MAPA-24 h se determinó por medio de un dispositivo semiautomático validado (Spacelabs 90207-5Q) con manguito de tamaño adecuado a cada paciente. La monitorización de PA se inició entre las 8-10 h de un día laborable, con valores de PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) obtenidos cada 20 min a lo largo de los períodos de vigilia y sueño. Estos períodos fueron definidos según las horas de sueño y despertar informadas por los pacientes durante el día de la prueba. Se requirió un mínimo del 80% de lecturas válidas para considerar el registro de buena calidad y aceptarse como válido.

Se recogieron datos referentes a los fármacos antihipertensivos prescritos en el momento basal y tras 12 meses del inicio de espironolactona. La adherencia al tratamiento fue evaluada por los datos autorreportados por el paciente, con revisión sistemática del mismo en cada visita.

### Análisis estadístico

Se utilizaron medidas estadísticas de tendencia central, media aritmética (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]) para las variables continuas y distribución de frecuencias para las variables discretas. Se utilizó la mediana (percentiles 25 y 75) para las variables continuas que no seguían una distribución normal. La variación de los parámetros de interés a los 12 meses del seguimiento se estudió mediante modelos lineales mixtos. Para evaluar el cambio experimentado por la albuminuria, parámetro de distribución no normal, se utilizó el test de Wilcoxon. Las correlaciones entre la diferencia en el tiempo de las PAS y PAD y los cambios en la LOMH se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Todos los análisis se ajustaron por las variables edad, sexo, índice de masa corporal, DM2 y filtrado glomerular estimado. Se consideraron resultados estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 15.1 (StataCorp, CollegeStation, TX, EE. UU.).

## Resultados

Se incluyeron un total de 58 pacientes, con edad media de 67 años, la mayoría varones de raza caucásica, con alta prevalencia de dislipidemia y obesidad (tabla 1).

Antes de iniciar espironolactona, los pacientes recibían un promedio de  $3,8 \pm 1,2$  fármacos antihipertensivos: 100% un diurético (71,3% tiazídico y 28,7% de asa); 94,2% un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona (84,5% ARA-II y 15,5% IECA); 87,9% un calcioantagonista; 60,7% un betabloqueante; 35,4% un alfabloqueante; 10,2% un simpaticolítico

**Tabla 1 – Características basales de los pacientes con hipertensión arterial resistente**

	HTAR (n = 58)
Edad, años (media ± DE)	67,3 ± 10,1
Sexo varón, N (%)	37 (63,8%)
Raza caucásica, N (%)	54 (93,1%)
IMC, kg/m <sup>2</sup> (media ± DE)	31,6 (4,8)
Perímetro abdominal, cm (media ± DE)	111,3 ± 12,6
Diabetes mellitus tipo 2, N (%)	28 (48,3%)
Dislipidemia, N (%)	41 (70,7%)
ERC grado 1, N (%)	18 (31,0%)
ERC grado 2, N (%)	24 (41,4%)
ERC grado 3A, N (%)	8 (13,8%)
ERC grado 3B, N (%)	8 (13,8%)
Albuminuria total, mg/g, mediana (RIC <sub>25-75</sub> )	27,0 (7,5 - 255,4)
Albuminuria A2, N (%)	10 (17,2%)
Albuminuria A3, N (%)	10 (17,2%)
SAOS, N (%)	23 (39,7%)
Cardiopatía isquémica, N (%)	9 (15,5%)
Enfermedad cerebrovascular, N (%)	7 (12,1%)
Vasculopatía periférica, N (%)	4 (6,9%)

Albuminuria A2: excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/g; Albuminuria A3: excreción urinaria de albúmina > 300 mg/g; DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; SAOS: síndrome apnea obstructiva del sueño.

(clonidina o moxonidina); 3,4% un inhibidor directo de renina (aliskiren) y 2,4% un vasodilatador arterial (hidralazina).

La dosis diaria de espironolactona inicial (mediana [RIC<sub>25-75</sub>]) fue de 25 mg (12,5-25) y de 25 mg (12,5-37,5) a los 12 meses.

A nivel de seguridad renal se detectó una elevación significativa de potasio en  $0,36 \pm 0,02$  mmol/l y un descenso del filtrado glomerular estimado en  $-6,0 \pm 1,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 12 meses de tratamiento,  $p < 0,05$  en ambos casos.

### Cambios en la lesión orgánica mediada por hipertensión

La albuminuria presentó un descenso desde una mediana (RIC<sub>25-75</sub>) inicial de 27,0 mg/g (7,5 a 255,4) hasta 11,3 mg/g (3,1-37,8) a los 12 meses,  $p = 0,009$ . En pacientes que basalmente presentaban albuminuria A2 o A3, esta reducción fue especialmente marcada: de 371,2 mg/g (139,5-797,4) inicial a 68,4 mg/g (26,5-186,5) final,  $p = 0,02$ . El descenso de albuminuria no se correlacionó con un cambio de peso en los pacientes (variación de índice de masa corporal de  $+0,3$  kg/m<sup>2</sup> tras 12 meses de seguimiento, correlación  $r = -0,20$ ;  $p = 0,2$ ), ni con la variación de la HbA1c en pacientes con DM2 (variación de HbA1c de  $-0,05\%$  tras 12 meses, correlación  $r = 0,14$ ,  $p = 0,5$ ). Ningún paciente se diagnosticó de nueva aparición de DM2 durante el estudio.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos (tabla 2), se objetivó una reducción en el grosor de la PP (media [IC 95%]) de  $-1,0$  mm ( $-1,4$  a  $-0,6$ ),  $p < 0,001$ , del TIV en  $-0,6$  mm ( $-1,1$  a  $-0,1$ ),  $p = 0,01$ , del IMVI de  $-14,7$  g/m<sup>2</sup> ( $-24,9$  a  $-4,4$ ),  $p = 0,006$ , y del IRVI en  $-0,04$  ( $-0,08$  a  $-0,004$ ),  $p = 0,03$ ; sin hallarse cambios estadísticamente significativos en la variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el DDVI, el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, el DAE, la E/A y el E/e'. Además, la proporción de pacientes con IMVI patológico ( $> 95$  g/m<sup>2</sup> en mujeres o  $> 115$  g/m<sup>2</sup> en hombres) se redujo del 72,4% en el

**Tabla 2 – Variación de los parámetros ecocardiográficos tras 12 meses de tratamiento con espironolactona**

Parámetro	Basal	12 Meses	p
PP (mm)	12,4 ± 2,0	11,4 ± 1,7	< 0,001
TIV (mm)	13,0 ± 2,1	12,4 ± 1,8	0,01
FEVI (%)	63,6 ± 9,0	62,8 ± 7,5	0,4
DDVI (mm)	48,9 ± 6,3	47,3 ± 6,1	0,07
DSVI (mm)	29,3 ± 6,1	28,2 ± 4,5	0,2
IMVI (g/m <sup>2</sup> )	133,1 ± 37,9	118,4 ± 39,3	0,006
IRVI	0,53 ± 0,10	0,49 ± 0,10	0,03
DAI (mm)	39,8 ± 5,8	41,3 ± 5,8	0,05
E/A	0,88 ± 0,22	0,91 ± 0,36	0,5
E/e'	9,5 ± 4,5	9,9 ± 5,4	0,6

DAI: diámetro de la aurícula izquierda; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; E/A: relación entre la onda de llenado ventricular temprano y la contracción auricular; E/e': índice de presión de llenado ventricular izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; IRVI: índice de remodelado ventricular izquierdo; PP: grosor de la pared posterior; TIV: grosor del tabique interventricular.

**Tabla 3 – Variación de presión arterial por MAPA-24 h tras 12 meses de tratamiento con espironolactona**

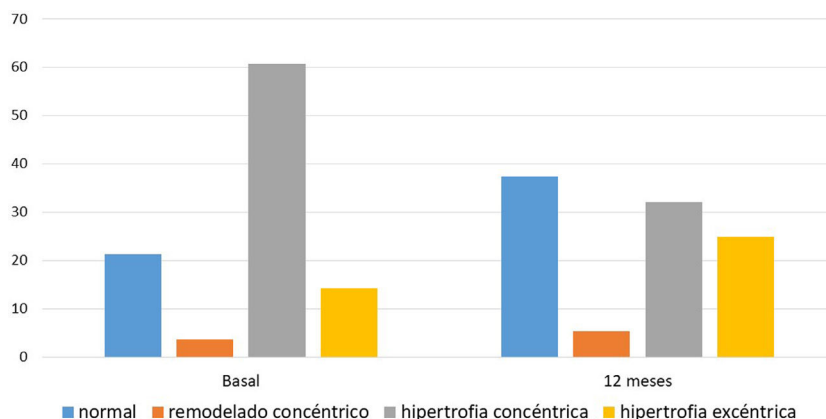
Pa	Basal	12 Meses	p
PAS-24 h (mmHg)	147,1 ± 14,3	135,0 ± 17,4	< 0,001
PAD-24 h (mmHg)	77,7 ± 11,1	71,2 ± 8,7	0,001
PAS diurna (mmHg)	150,3 ± 13,7	138,2 ± 18,2	0,001
PAD diurna (mmHg)	80,5 ± 11,2	74,2 ± 9,5	0,001
PAS nocturna (mmHg)	140,7 ± 17,6	128,7 ± 16,8	0,002
pad nocturna (mmHg)	71,5 ± 11,2	65,1 ± 8,2	0,002

MAPA-24 h: monitorización ambulatoria de PA de 24 h; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

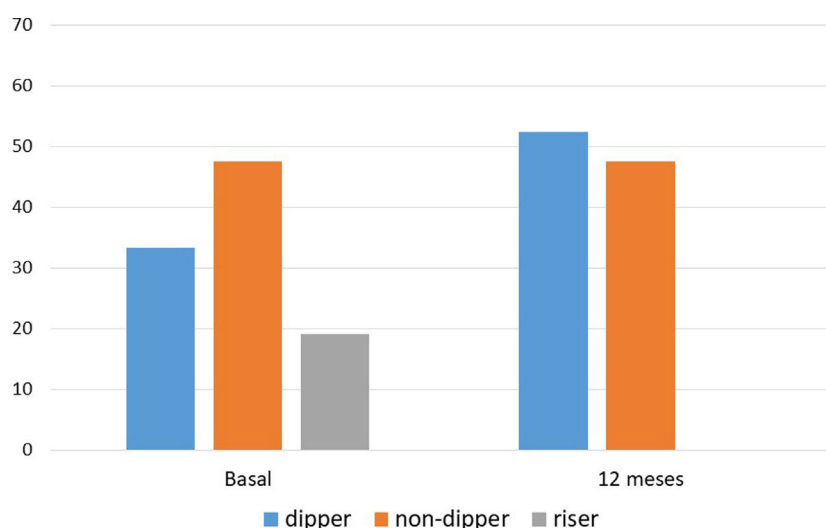
momento inicial al 56,9% tras 12 meses de tratamiento con espironolactona ( $p < 0,001$ ). Respecto a los patrones geométricos del VI (fig. 1), inicialmente predominaba el patrón de hipertrofia concéntrica, presente en el 60,7% de los pacientes, prevalencia que disminuyó al 32,1% tras 12 meses de tratamiento ( $p < 0,001$ ). El patrón ecocardiográfico de VI normal fue el mayoritario a los 12 meses de tratamiento con espironolactona (37,5% de los pacientes), mientras que previamente al mismo era del 21,4%. Globalmente, el 21,4% de los pacientes presentó una mejoría en su patrón geométrico del VI inicial,  $p = 0,001$ .

### Cambios en la presión arterial

Respecto a la PA clínica, a los 12 meses de añadir espironolactona se observó una reducción significativa de la PAS de  $152,0 \pm 16,0$  mmHg a  $139,5 \pm 14,4$  mmHg y de la PAD de  $83,1 \pm 13,4$  mmHg a  $78,2 \pm 10,7$  mmHg,  $p < 0,001$  en ambos casos. Un 60,4% de los pacientes con control insuficiente de la PA clínica previo al inicio de espironolactona alcanzaron un control correcto (PAS  $\leq 140$  mmHg y PAD  $\leq 90$  mmHg) tras 12 meses de tratamiento. Este porcentaje resultó superior al analizar los cambios de PA de acuerdo con la MAPA-24 h (se disponía de MAPA-24 h inicial y final en 36 de los 58 pacientes). Así, en la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos



**Figura 1 – Variación del patrón geométrico del ventrículo izquierdo tras 12 meses de tratamiento con espironolactona. VI: ventrículo izquierdo.**



**Figura 2 – Variación del patrón circadiano de la presión arterial tras 12 meses de tratamiento con espironolactona.**

en los registros de MAPA-24 h, observándose un descenso de PAS y de PAD tanto en el período diurno como en el nocturno. El 66,7% de los pacientes normalizaron la presión arterial (PAS 24 h  $\leq$  130 mmHg y PAD 24 h  $\leq$  80 mmHg) tras 12 meses de tratamiento. Referente a los patrones circadianos de la MAPA-24 h (fig. 2), inicialmente predominaba el patrón non-dipper, en el 47,6% de los pacientes. Tras 12 meses de tratamiento, el patrón predominante fue el dipper (52,4%) y desapareció el patrón riser,  $p < 0,001$ . El 38,1% de los pacientes presentó un cambio favorable en el patrón circadiano de PA (entendido como el cambio de riser a non-dipper, de riser a dipper o de non-dipper a dipper),  $p = 0,002$ .

Cuatro pacientes (6,9%) presentaron inicialmente albuminuria A2 o A3, hipertrofia concéntrica del VI y patrón riser en el MAPA-24 h. Tres de ellos mejoraron en los 3 parámetros de LOMH tras 12 meses con espironolactona, el cuarto presentó mejoría exclusivamente en el nivel de albuminuria.

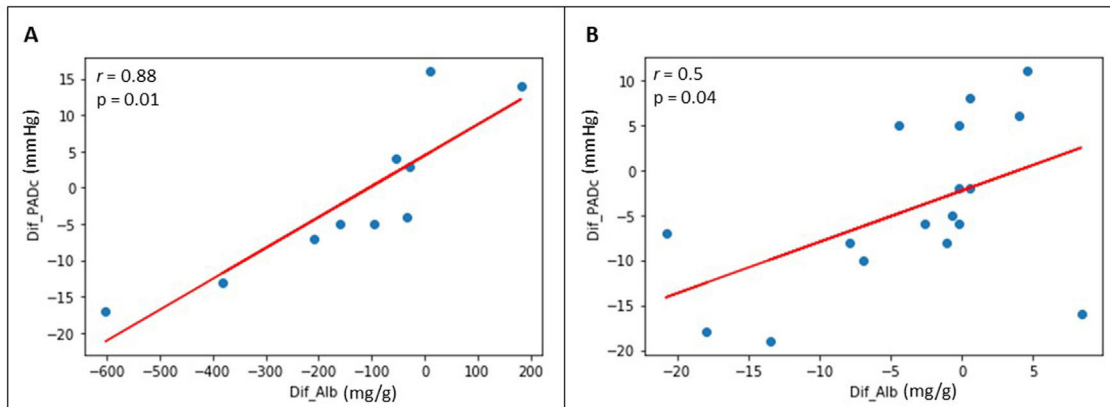
#### **Asociación entre los cambios de PA y los cambios en la LOMH**

La reducción de albuminuria se correlacionó con el descenso de la PAD clínica obtenido tras la introducción de espironolac-

tona:  $r = 0,46$ ;  $p = 0,02$ . Al analizar por separado a los pacientes con albuminuria A1 y los que presentaban albuminuria A2 o A3 (fig. 3), se evidenció una correlación con la PAD con mayor poder estadístico:  $r = 0,50$  en el grupo con albuminuria A1 inicial ( $p = 0,04$ ) y  $r = 0,88$  en el grupo con albuminuria A2 o A3 inicial ( $p = 0,01$ ). No hallamos correlaciones entre la reducción de la albuminuria y el descenso de PAS clínica. Tampoco objetivamos correlaciones entre los cambios ecocardiográficos (PP, TIV, IMVI e IRVI) y el descenso de PAS o PAD clínicas. En los pacientes con albuminuria A2 o A3 en el momento inicial, la reducción de albuminuria se correlacionó con la reducción del grosor de la PP tras la introducción de espironolactona ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,04$ ), pero no se halló correlación entre la reducción de albuminuria y los cambios del TIV, IMVI o IRVI.

#### **Discusión**

El hallazgo principal de este estudio es la confirmación de que el uso de espironolactona en pacientes con HTAR reduce la LOMH a nivel cardíaco y renal. Los beneficios ecocardiográficos se han reproducido en la literatura sobre todo en pacientes



**Figura 3 – Correlación entre la reducción de albuminuria y la reducción de PAD tras 12 meses de tratamiento con espironolactona en pacientes con albuminuria A2 o A3 inicial (A) y albuminuria A1 inicial (B).**

**Dif Alb:** diferencia entre albuminuria final e inicial; **Dif PADc:** diferencia entre PAD clínica final e inicial; **PAD:** presión arterial diastólica.

con IC<sup>8-10</sup>, aunque los datos son más limitados en pacientes sin IC. Edwards et al.<sup>14</sup> objetivaron una reducción de la masa ventricular izquierda en pacientes con ERC, y Pitt et al.<sup>15</sup> demostraron también una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos con eplerenona 200 mg/día, pero los estudios centrados en pacientes con HTAR tratados con espironolactona son escasos. Gaddam et al.<sup>16</sup> observaron una reducción de la masa ventricular izquierda, el TIV y el DDVI en pacientes con HTAR tras 6 meses de tratamiento con espironolactona 25-50 mg/día, aunque la cohorte analizada era de tamaño muestral reducido ( $n = 11$ ) y siendo el seguimiento de 6 meses. Todos los estudios anteriores se centraron en la reducción en el porcentaje de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, sin aportar otros datos respecto a cambios en los parámetros ecocardiográficos. Por el contrario, en nuestro estudio se analizan los cambios en cada uno de los parámetros ecocardiográficos, y, de forma novedosa, se muestran los distintos patrones geométricos del VI y los cambios que experimentan tras el tratamiento con espironolactona (así, un 21,4% de los pacientes presentó una mejoría respecto al patrón geométrico del VI inicial).

En cuanto a la acción antiproteinúrica, el efecto beneficioso de espironolactona es similar al objetivado sobre todo en pacientes diabéticos o con ERC e hipertensión arterial<sup>11-13</sup>. En nuestro estudio se objetiva una mejoría de la albuminuria tras 12 meses de tratamiento con espironolactona en pacientes con HTAR en los que la prevalencia de DM2 y de ERC eran del 48% y del 27%, respectivamente, menores que en los estudios referenciados. Descartamos que la mejoría de la albuminuria estuviera relacionada con una pérdida de peso de los pacientes durante el estudio o con una mejoría significativa de la HbA1c en pacientes diabéticos. Además, objetivamos una correlación entre el descenso de la PAD conseguido tras introducir espironolactona y la reducción de la albuminuria, sugiriendo que el efecto antiproteinúrico de espironolactona debe estar relacionado con la eficacia antihipertensiva. Por el contrario, la mejora de los parámetros ecocardiográficos no se correlacionó con el descenso de la PA, por lo que podría tratarse de un efecto intrínseco del propio fármaco o a través de otros meca-

nismos no analizados aquí, como las modificaciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona. Estos datos serían consistentes con la información previamente publicada respecto a los beneficios a nivel cardiológico y renal obtenidos al utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II<sup>19,20</sup>, fármacos que también interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En todos los estudios citados anteriormente, la reducción de la LOMH se consiguió con una dosis inicial de espironolactona de 25-50 mg/día y una posterior escalada de dosis hasta 50-100 mg/día. En nuestro estudio, la dosis inicial de espironolactona fue de 12,5-25 mg/día y la mediana final de 25 mg/día, con lo que los beneficios de protección cardiovascular y renal de espironolactona se consiguieron con dosis aparentemente inferiores a las de estudios previos.

La eficacia antihipertensiva de espironolactona observada en este estudio es superponible a la de estudios previos<sup>5-7</sup>. Con relación al registro MAPA-24 h, la reducción de la PAS y PAD en ambos períodos, diurno y nocturno, ya ha sido reportada<sup>6,7</sup> con anterioridad, pero son escasos los estudios que detallan cómo varía el patrón circadiano de la PA tras añadir espironolactona. Nuestro estudio aporta datos sobre dichos cambios, observándose la conversión del 100% de pacientes con patrón riser a perfiles circadianos de menor riesgo cardiovascular tras 12 meses de tratamiento, así como una mejoría significativa del patrón circadiano según la MAPA-24 h inicial en el 38,1% de los pacientes. Estos hallazgos contribuyen a una mejoría del perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Las limitaciones principales del estudio incluyen el hecho de que se trata de un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico. Además, la muestra queda limitada por el requerimiento de un ecocardiograma inicial y otro tras 12 meses de tratamiento con espironolactona, no siempre realizados en todos los pacientes de nuestra consulta a los que se añade este fármaco, por lo que solo se ha podido analizar un número de pacientes inferior al que realmente recibe espironolactona en nuestra práctica clínica real.

En conclusión, espironolactona es un fármaco eficaz en la reducción de la LOMH, esto es, cardiopatía hipertensiva y albuminuria, así como en la mejoría del patrón circadiano de PA en pacientes con HTAR, lo que contribuye a la mejora del perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes.

### Conceptos clave

- En HTAR, añadir espironolactona reduce la LOMH.
- Espironolactona es eficaz en la reducción de la cardiopatía hipertensiva y la albuminuria.
- El uso de espironolactona se relacionó con mejoría del patrón circadiano del MAPA24 h.

### Financiación

Este estudio ha contado con financiación parcial del proyecto ISCIH - Subprograma RETICS, fondos FEDER y REDinREN RD16/0009/0013.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionado con el contenido de este artículo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Azizi M, Burnier M, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
- Calhoun DA, Booth JN III, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-8.
- De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902.
- Williams B, McDonals T, Morant S, Webb D, 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;386:2059-68.
- Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, Kociánová E, Táborský M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension; A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*. 2014;93:e162.
- Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer A, Vázquez S, Pascual J, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016;1863-71.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
- Korkmaz ME, Müderrisoğlu H, Uluçam M, Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;86:649-53.
- Shuali L, Xinling Z, Mei D, Shu G, Zhi S, Xu J, et al. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018;35(e11942):1-7.
- Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens*. 2006;24:2285-92.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70:2116-23.
- Ha Yeon K, Hui Bae E, Seong Kwon M, Soo Wan K. Effects of spironolactone in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with proteinuria. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:573-80.
- Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:505-12.
- Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation*. 2003;108:1831-8.
- Gaddam KK, Pimenta E, Seidu I, Himanshu G, Lloyd SG, Oparil S, et al. Spironolactone improves blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension. *Hypertens*. 2007;50:e75-155.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al., LIFE Study Group et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
- Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, et al. LIFE Study Investigators Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: The LIFE study. *J Hypertens*. 2006;24:775-81.