

Rol del bloqueo aldosterónico en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria y estados de hiperaldosteronismo

Coordinadores

Álvaro Sosa Liprandi¹, María Inés Sosa Liprandi², Melina Huerín³, Felipe Martínez⁴

Panelistas

Carol Kotliar⁵, Ezequiel Berlante⁶, Claudio Majul⁷, Alberto Villamil⁸, Martín Koretzky⁹, Eduardo D. Epstein¹⁰, Edgard Perasso¹¹, Pablo D. Rodríguez¹², Juan Carlos Pereira Redondo¹³, Rolando Mónaco¹⁴

Resumen

El bloqueo de los efectos adversos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ha sido un foco importante en el desarrollo de drogas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los últimos 30 años. Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen en forma transitoria luego del inicio del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y se ha demostrado que la aldosterona ejerce efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en forma independiente de la angiotensina II. En dos reuniones consecutivas 50 líderes de opinión se reunieron para discutir en forma crítica la evidencia actualmente disponible. El presente documento sintetiza las conclusiones que surgieron por consenso de la mesa: “*Rol del bloqueo aldosterónico en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria y estados de hiperaldosteronismo*”. El interés clínico en el bloqueo aldosterónico en pacientes tratados con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) fue estimulado por el Estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), que demostró que el antagonista de los receptores mineralocorticoides (RMC), espironolactona, redujo el riesgo de mortalidad de toda causa así como de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC), en pacientes con IC severa (clase funcional III-IV, NYHA) y fracción de eyección disminuida. La hipertensión arterial refractaria (HTAR) es un problema médico común que afecta entre el 10% al 30% de los pacientes hipertensos, según la población evaluada. Los estudios en HTAR se ven limitados por el alto riesgo cardiovascular de estos pacientes. El rol de la aldosterona en perpetuar la refractariedad a través de su conocido efecto de retención de sodio y agua y la producción de disfunción endotelial han motivado el uso de bloqueantes de receptores mineralocorticoides, demostrándose una drástica reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, por lo que actualmente su empleo es recomendado como cuarta línea de tratamiento en pacientes con HTAR que no respondieron a una terapia adecuada previamente (Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología 2007).

Insuf Card 2013;(Vol 8) 1: 15-19

Palabras clave: Bloqueo aldosterónico - Hipertensión arterial refractaria - Espironolactona - Eplerenona

Correspondencia: Dra. María Inés Sosa Liprandi.

Investigación Cardiovascular. Sanatorio Güemes. Francisco Acuña de Figueroa 1240.

CP: C1180AAX. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: misosaliprandi@arnet.com.ar Teléfono: (54-11) 49598200- interno 8652.

¹ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Director Médico. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

² Médica cardióloga. Coordinadora de Investigación Cardiovascular. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

³ Médica cardióloga. Jefa de Cardiología del Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico cardiólogo. Director del Instituto DAMIC/Fundación Ruscalleda. Córdoba. República Argentina.

⁵ Médica cardióloga. Servicio de Cardiología. Jefa del Centro de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario Austral (HUA). Universidad Austral. Pilar. Buenos Aires. República Argentina.

⁶ Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁷ Médico cardiólogo. Jefe de la Sección Hipertensión Arterial del Hospital Santojanni. GCBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Médico de planta del Servicio de Cardiología. Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁸ Médico cardiólogo. Jefe de Hipertensión Arterial en Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁹ Médico cardiólogo. Coordinador de Internación Cardiovascular. Sanatorio Trinidad. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

¹⁰ Médico. Director Estratégico. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

¹¹ Médico cardiólogo. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

¹² Médico cardiólogo. Jefe Sección Hipertensión Arterial. Sanatorio “Dr. Julio Méndez” (ObSBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹³ Médico cardiólogo. Jefe Sección Hipertensión Arterial. CEMIC. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹⁴ Médico cardiólogo. Luján. Buenos Aires. República Argentina.

Recibido: 08/02/2013

Aceptado: 07/04/2013

Summary

Role of aldosterone blockade in the treatment of refractory arterial hypertension and hyperaldosteronism

Blocking the adverse effects of the rennin-angiotensin system has been a major focus of drug development for the treatment of cardiovascular disease over the last 30 years. Plasma aldosterone levels are only transiently decreased suppressed after the initiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors treatment and has been shown that aldosterone causes adverse effects on the cardiovascular system independent of angiotensin II. In two consecutive meetings, 50 experts critically reviewed the available evidence. The present document reflects the consensus of the subject: "Role of aldosterone blockade in the treatment of refractory arterial hypertension and hyperaldosteronism". Clinical interest in blocking aldosterone in patients treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) was stimulated by the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), which demonstrated that the mineralocorticoid (MC) antagonist spironolactone reduced the risk of all-cause mortality as well as hospitalizations for heart failure (HF) in patients with severe NYHA Class III-IV HF and a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). The refractory arterial hypertension (RAH) is a common medical problem that affects from 10% to 30% of hypertensive patients, according to the study population. Studies in RAH are limited by the high cardiovascular risk of these patients. The role of aldosterone perpetuate refractoriness through its known effect of sodium and water retention and production of endothelial dysfunction have motivated the use of mineralocorticoid receptor blockers, demonstrating a dramatic reduction in the systolic and diastolic blood pressure, by what use is currently recommended as a fourth-line treatment in patients with RAH who did not respond to appropriate therapy previously (Guide to the European Society of Hypertension / European Society of Cardiology 2007).

Keywords: Blocking aldosterone - Refractory arterial hypertension - Spironolactone - Eplerenone

Resumo

Papel do bloqueio da aldosterona no tratamento da hipertensão arterial refratária e hiperaldosteronismo

O bloqueio dos efeitos adversos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sido o foco principal no desenvolvimento de drogas para o tratamento de doença cardiovascular nos últimos 30 anos. Os níveis plasmáticos da aldosterona temporariamente diminuem depois de início do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e tem mostrado-se que a aldosterona ter efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular independente da angiotensina II. Em duas reuniões consecutivas, 50 líderes de opinião se reuniram para discutir criticamente as evidências atuais. O presente documento reflete o consenso sobre o assunto: "Papel do bloqueio da aldosterona no tratamento da hipertensão arterial refratária e hiperaldosteronismo". Interesse clínico no bloqueio da aldosterona em pacientes tratados com IECA ou antagonistas do receptor de angiotensina (ARA) foi estimulado pelo estudo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), que demonstrou que o antagonista receptor mineralocorticóide (RMC), espironolactona, reduziu o risco de mortalidade por qualquer causa e hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com IC severa (classe funcional III-IV, NYHA) e fração de ejeção diminuída. A hipertensão arterial refratária (HTAR) é um problema médico comum que afeta entre 10% a 30% dos pacientes hipertensos, de acordo com a população em estudo. Os estudos em HTAR são limitados pelo elevado risco cardiovascular desses pacientes. O papel da aldosterona em perpetuar a refratariedade através do seu efeito conhecido de retenção e produção de disfunção endotelial de sódio e água tem motivado o uso de bloqueadores dos receptores mineralocorticóides, demonstrando uma redução drástica na pressão arterial sistólica e diastólica, por o uso é atualmente recomendada como quarta linha de tratamento em pacientes com HTAR, que não respondem à terapia apropriada anteriormente (Guia da Sociedade Europeia de Hipertensão/Sociedade Europeia de Cardiologia 2007).

Palavras-chave: Bloqueio da aldosterona - Hipertensão arterial refratária - Espironolactona - Eplerenona

Introducción

La creciente información disponible acerca del rol de la inhibición de la aldosterona en diferentes escenarios clínicos motivó la realización del presente consenso. Con este objetivo, cincuenta líderes de opinión fueron convocados y participaron activamente. La primera reunión se realizó el 24 de noviembre de 2010 en el Instituto Cardiovascular Lezica de Buenos Aires, siendo coorganizada por esta Institución junto al Instituto DAMIC de Córdoba e Idea Médica de Buenos Aires. Los participantes revisaron y discutieron en forma crítica la información disponible, distribuyéndose en 5 mesas que abordaron los siguientes temas: a) rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio, b) en la insuficiencia cardíaca crónica, c) en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria y en estados de hiperaldosteronismo, d) con qué drogas conviene asociar los antialdosterónicos y, finalmente, e) cómo monitorear el bloqueo antialdosterónico en forma crónica.

Cada coordinador de mesa presentó las conclusiones discutiéndose las mismas en forma abierta con el objeto de alcanzar un consenso de opinión de todos los participantes. Con posterioridad se elaboró un documento preliminar, el cual fue presentado para su aprobación en una segunda reunión llevada a cabo el 15 de Julio de 2011. En esa oportunidad, se incorporó al documento nueva información de aparición reciente.

Fisiopatología de la aldosterona

La utilización de los agentes bloqueantes de la aldosterona han conducido a la apreciación de la aldosterona como un mediador esencial de los efectos adversos cardiovasculares (CV) y ha implicado al bloqueo de los receptores mineralocorticoides como una estrategia importante en el tratamiento de una variedad de enfermedades dentro del continuo CV, entre ellas, la hipertensión arterial (HTA).

La hipertensión arterial refractaria (HTAR) es definida como la presión arterial que persiste elevada a pesar del tratamiento adecuado con el uso concomitante de tres drogas antihipertensivas de diferente clase, empleadas en sus dosis óptimas. Idealmente, uno de los fármacos debe ser un diurético¹. Algunos autores consideran, además, que son hipertensos refractarios los pacientes que requieren el uso de cuatro clases de drogas antihipertensivas, tengan o no la presión controlada².

Según diferentes reportes tanto de estudios observacionales como de ensayos clínicos controlados, la prevalencia de la HTAR oscila entre el 10% y el 30% de los individuos hipertensos. Es sabido que la incidencia es más elevada en pacientes añosos, obesos, diabéticos, como así también, en quienes presentan insuficiencia renal y lesión de órgano blanco. Además, la HTAR suele asociarse con hiperaldosteronismo, sobrecarga de volumen refractaria y apnea obstructiva del sueño.

La evaluación de los pacientes con HTAR incluye la con-

firación de HTAR verdadera. Para ello se debe descartar el fenómeno de guardapolvo blanco, a través del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), identificar y revertir la falta de adherencia tanto a la medicina del estilo de vida como a la terapia farmacológica indicada y evaluar si el tratamiento instituido es el adecuado a las condiciones y mecanismos fisiopatológicos del individuo. Deben estudiarse causas de HTA secundaria y entre los análisis bioquímicos se incluye la realización de: ionograma, función renal, glucemia, orina completa, aldosterona plasmática, renina plasmática, actividad de renina plasmática, razón aldosterona plasmática/actividad de renina, catecolaminas en sangre y en orina³.

En la actualidad, las herramientas terapéuticas empleadas apuntan a maximizar el tratamiento diurético y combinar agentes con diferente mecanismo de acción. Lo cierto es que la evidencia publicada sobre el tratamiento de estos enfermos con HTAR es débil, por lo que el estudio de nuevos esquemas terapéuticos resulta una temática de creciente interés, más aún considerando que el número de individuos afectados aumenta conforme el incremento en la edad de la población general.

En este contexto, surge como interrogante: ¿cuál es el rol del bloqueo aldosterónico en la HTAR?

Entre los *fundamentos fisiopatológicos* que subyacen a la hipótesis de que los pacientes con HTAR se beneficiarían del bloqueo aldosterónico, debe recordarse que el 20% de estos enfermos tienen concentraciones inapropiadamente elevadas de aldosterona plasmática respecto a las de renina y que existe producción extrasuprarrenal de aldosterona, la cual puede no estar reflejada en los niveles en sangre^{4,5}. En estos pacientes, la sobrecarga de sodio o la expansión de volumen no suprimen a la aldosterona como normalmente ocurriría. En consecuencia, las tasas de hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares (*stroke*, infarto de miocardio, fibrilación auricular y muerte) son más elevadas en pacientes con hiperaldosteronismo primario que en aquellos con niveles de aldosterona normal⁶⁻⁸.

La aldosterona, además de promover la reabsorción de agua y sodio a nivel renal, tiene efectos tróficos que promueven el remodelado vascular, con mayor depósito de colágeno y consiguiente aumento de la rigidez arterial y disfunción endotelial. Así, la inhibición de los receptores de mineralocorticoides sería beneficiosa inicialmente por su efecto diurético y en etapas más tardías por su capacidad de atenuar los efectos tróficos y de disfunción endotelial de la aldosterona.

Rol del bloqueo de la aldosterona

La evidencia que avala el uso de espirolactona en la HTAR proviene de ensayos de distintas características metodológicas que en su mayoría emplearon el uso de estos agentes adicionados al tratamiento existente convencional. Los resultados de dichos estudios coinciden en señalar que el agregado de bloqueantes aldosterónicos, en especial de la espirolactona, a un esquema de tratamiento compuesto

por tres o más drogas es seguro y se asocia a una reducción adicional de la presión arterial sistólica y diastólica en enfermos con HTAR, tengan o no hiperaldosteronismo primario (Clase I, nivel de evidencia B)⁹⁻¹¹.

El empleo de la eplerenona en pacientes con HTA no refractaria, ha demostrado ser útil especialmente en los casos de aldosteronismo inadecuado, tanto como monoterapia como en asociación con otros fármacos. En los pacientes con HTA esencial la eficacia de la eplerenona para reducir la presión arterial ha demostrado ser similar a la alcanzada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueantes cálcicos¹²⁻¹⁴. Resultados iniciales sobre el bloqueo completo del eje renina-angiotensina-aldosterona, tanto con la combinación de IECA y bloqueantes de angiotensina, así como con aliskiren-losartán, parecen ser promisorios en pacientes con nefropatía diabética, al reducir la proteinuria¹⁵⁻¹⁶.

Tanto en los pacientes con HTAR, como en aquellos hipertensos con aldosteronismo inadecuado, ha sido descrito que la *respuesta favorable al bloqueo aldosterónico* es directamente proporcional al perímetro de cintura y al incremento de los niveles de potasio durante el tratamiento, y está inversamente asociada con la velocidad de onda de pulso arterial (rigidez) y con las concentraciones basales de potasio y de colesterol HDL¹⁰⁻¹¹.

La utilización de la *relación aldosterona/renina* para predecir una respuesta favorable al empleo de espironolactona en estos pacientes es controvertida. Mientras que no demostró utilidad en el estudio RENALDO¹⁷, en otro estudio publicado recientemente resultó ser el único parámetro predictor de respuesta favorable al empleo de espironolactona en 117 pacientes con HTAR¹⁸.

Por su parte, el rol de la cardiografía por impedancia para decidir el tratamiento de los pacientes con HTAR, no ha sido completamente dilucidado. Un estudio realizado en pacientes hipertensos no controlados bajo tratamiento con una a tres drogas demostró que la terapia guiada por la información aportada por los parámetros hemodinámicos fue más efectiva que el tratamiento médico habitual, por lo que podría inferirse que, de estar disponible, la cardiografía por impedancia contribuiría a un mejor control de pacientes con HTA refractaria¹⁹.

En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentemente reportados han sido el dolor mamario con o sin ginecomastia, con una incidencia de entre el 6% al 20% y efecto dosis dependiente (hasta el 50% con 150 mg de espironolactona), la hiperkalemia reportada en el 2% al 5% de los casos y más común en los pacientes añosos, diabéticos, con fallo renal o en tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina o AINE (antiinflamatorios no esteroideo) (en quienes se recomienda el uso de dosis de 12,5 mg) y por último, la disfunción renal.

Conclusión

La HTAR es un problema médico común que afecta entre el 10% al 30% de los pacientes hipertensos, según la po-

blación evaluada²⁰⁻²¹. De etiología multifactorial, el correcto tratamiento depende de la identificación y modificación de aquellos factores que contribuyen a la resistencia como así del uso de un esquema de múltiples drogas. Los estudios en HTAR se ven limitados por el alto riesgo cardiovascular de estos pacientes. El rol de la aldosterona en perpetuar la refractariedad a través de su conocido efecto de retención de sodio y agua y la producción de disfunción endotelial han motivado el uso de bloqueantes de receptores mineralocorticoides, demostrándose una drástica reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, por lo que actualmente su empleo es recomendado como cuarta línea de tratamiento en pacientes con HTAR que no respondieron a una terapia adecuada previamente (Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología 2007). La utilización de agentes bloqueantes de la aldosterona es bajo en la mayoría de los países. Futuros esfuerzos para mejorar las tasas de control de la presión arterial a nivel poblacional y más estudios que demuestren protección de órgano blanco en poblaciones de pacientes hipertensos podrán allanar el camino para una indicación más amplia de los bloqueantes de la aldosterona, aunque los efectos colaterales pueden interferir con un uso más frecuente. En este sentido, se están desarrollando actualmente estudios con estos agentes para evaluar su eficacia en pacientes con HTAR (*ClinicalTrials.gov identifiers* NCT00709137, NCT00430794, NCT00524615).

Referencias bibliográficas

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
2. Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1803-1817.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Hypertension* 2008; 51:1403-19.
4. Goodfriend TL, Calhoun D. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43:518-524.
5. Kotliar C, Forcada P, Obregon S, et al. Age related renine and aldosterone status in 430 essential hypertensives. *Circulation* 2008; 117(19):67-68.
6. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-1045.
7. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increase rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248.
8. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, Marz W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1237-1247.
9. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:925-930.

10. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spiro lactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49:839-845.
11. De Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, et al. Efficacy of spironolactone therapy in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 55:147-152.
12. White BW, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021-1026.
13. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am. J Cardiol* 2004; 93:990-6.
14. Flack JM, Oparil S, Pratt H, et al. . Efficacy and Tolerability of Eplerenone and Losartan in Hypertensive Black and White Patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1148-1155.
15. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of Eplerenone Added to Renin-Angiotensin Blockade in Hypertensive Patients *Hypertension* 2002; 40:117-123.
16. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA. 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.Pitt. (4-E Left Ventricular Hypertrophy) *Circulation* 2003; 108:1831-1838.
17. Parthasarathy HK, Alhashmi K, McMahon AD, et al. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficacy of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *Journal of Hypertension* 2010, 28:170-177.
18. Vaclavík J, Sedlák R, Plachý M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension ASPIRANT. *Hypertension* 2011;57:1069 1075
19. Smith RD, Levy P, Ferrario CM, et al. Value of Noninvasive Hemodynamics to Achieve Blood Pressure Control in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2006; 47:771-777.
20. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertension* 2005; 23:1441-1444.
21. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57:1076-1080.