

# Hipertension arterial resistente o de difícil control

---

**Francisco Fernández Montero**

*Médico Internista*

---

*Resumen:* La hipertensión arterial refractaria al tratamiento antihipertensivo es aquella en la que no se obtiene un adecuado control de la presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg o cifras inferiores (<130/80 mmHg) en determinadas situaciones clínicas, como la diabetes o la insuficiencia renal crónica. Son factores asociados la edad avanzada, la obesidad, la ingesta excesiva de sal y la presencia de síndrome de apnea del sueño o de hipertensión arterial secundaria. El pronóstico de estos pacientes está directamente relacionado con la presión arterial obtenida durante el tratamiento. Su tratamiento incluye un plan terapéutico con múltiples fármacos.

*Palabras clave:* Hipertensión arterial refractaria, tratamiento de la hipertensión arterial, pronóstico de la hipertensión arterial refractaria.

*Abstract:* Hypertension refractory to antihypertensive treatment is one in which adequate control of blood pressure is not obtained below 140/90 mm Hg or lower (<130/80 mmHg) in certain clinical situations, such as diabetes or chronic renal insufficiency. Associated factors are advanced age, obesity, excessive salt intake, and the presence of sleep apnea syndrome or secondary arterial hypertension. The prognosis of these patients is directly related to the blood pressure obtained during treatment. Your treatment includes a multi-drug treatment plan.

*Key words:* Refractory arterial hypertension, treatment of arterial hypertension, prognosis of refractory arterial hypertension.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de morbimortalidad en los países desarrollados. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más prevalente y siendo el primero para las enfermedades cardiovasculares, relacionándose con

el 46% de las muertes por enfermedad cerebrovascular, con el 42% de las muertes por cardiopatía isquémica y con el 25% de las muertes totales.

En los últimos 50 años los ensayos clínicos llevados a cabo han puesto de manifiesto que el diagnóstico precoz y el tratamiento se asocia a un mejor pronóstico de los pacientes hipertensos, y que ello es directamente proporcional a la reducción alcanzada en la presión arterial, con el tipo de tratamiento o los cambios de hábitos. De ello se desprende la necesidad de aunar esfuerzos para detectar hipertensos de difícil control, conocer su situación clínica y buscar el tratamiento más adecuado.

### **Definición**

Se considera hipertensión arterial resistente o refractaria (HTR) aquella situación en la que la presión arterial en la consulta (PA) no disminuye por debajo de 140/90 mmHg. o cifras inferiores (<130/80mmHg.) en indeterminadas situaciones, como diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, a pesar de un tratamiento correcto con dosis adecuada y triple terapia incluyendo diuréticos, con un buen cumplimiento de la medicación antihipertensiva y cambios adecuados en el estilo de vida.

En esta definición oficial nos encontramos con varios problemas en su definición ya que especifica que unos de los tres fármacos debe de ser un diurético pero no especifica si es aplicable a todos los diuréticos, o sólo a las tiazidas o también a los del asa; ¿y los antialdosterónicos? Los hipertensos que no toleren los diuréticos por intolerancia (lesiones cutáneas por hipersensibilidad) o contraindicación (gota úrica) o sus médicos tienen duda respecto por su capacidad diabetogénica e inductora de trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia, hiponatremia); en estos casos ¿ pueden ser diagnosticados de HTA resistente si no reciben diuréticos ?. También refieren que los fármacos deben de prescribirse en dosis óptimas. ¿que dosis son las óptimas?.

Un documento de consenso de la *American Heart Association* (ACC/AHA) recientemente publicado, ha incluido, otro elemento que define también refractariedad; son los paciente bien controlados que precisan más de tres fármacos para su control. Esta definición aún no ha sido aceptada unánimemente y son obvias sus limitaciones; así podemos conocer, que el número de fármacos necesarios para considerar una HTAR es arbitrario, ya que podría haberse considerado la inclusión de cuatro o cinco fármacos con distintos mecanismos de acción a dosis más bajas. También nos encontramos con las limitaciones de

basar la definición en cifras de PA medidas en consulta y no tener en cuenta la MAPA.

La utilización de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) es una técnica que permite realizar múltiples medidas durante las actividades normales del paciente, y proporciona más información para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, así como sobre los valores medios de TA en los distintos periodos de monitorización y objetivar los perfiles circadianos.

La MAPA está indicada para el diagnóstico de la HTA de “bata blanca,” que es una situación de aparente HTA resistente al tratamiento, en casos de amplia variabilidad de presión arterial, pacientes con síntomas indicativos de hipotensión y en la valoración de la respuesta al tratamiento. Se consideran valores de presión arterial normales para esta prueba los inferiores a 135/85mmHg en el periodo diurno e inferiores a 125/75mmHg en el periodo nocturno.

La importancia de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en el manejo de la HTAR la basamos en 3 puntos: a) la confirmación de la HTA resistente clínica mediante la MAPA permite descartar un 25-35% de los casos de HTA pseudorefractaria, por lo que estos pacientes no precisan añadir un nuevo fármaco antihipertensivo ni realizar nuevos estudios más complejos para descartar HTA secundaria; b) el pronóstico de los pacientes con HTA refractaria se relaciona con los valores de PA obtenidos durante la MAPA, como se ha comprobado en varios estudios prospectivos; c) el patrón circadiano non Dipper o no reductor de la PA durante la noche se asocia a un peor pronóstico. También se ha demostrado una mayor relación entre las medidas determinadas por MAPA con el grado de afectación visceral y con la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

El diagnóstico de HTA refractaria debe de llevarse a cabo tras la confirmación razonable en la práctica clínica del cumplimiento de la medicación antihipertensiva y medidas higiénico dietéticas; afortunadamente la prevalencia del incumplimiento en España ha descendido en los últimos años, pero sigue siendo elevada a pesar de la mejor educación sanitaria, simplificación del tratamiento y mejor relación médico - paciente.

### **Prevalencia, epidemiología y características clínicas**

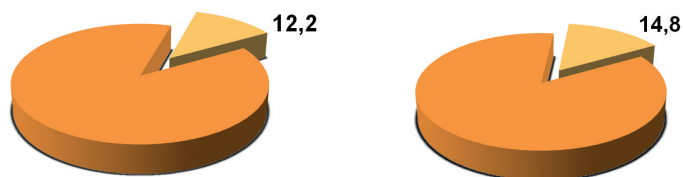
Existen muchos aspectos desconocidos referentes a la HTAR de gran interés, como es la prevalencia real de la HTA refractaria que parece que oscila entre el 10-30%.y que está asociada al envejecimiento de la

población y a la creciente asociación de otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica. Datos de los estudios ALLHAT, INVEST o ASCOT muestran como alrededor de una tercera parte no alcanzan los objetivos tarapéuticos adecuado, probablemente por un sesgo en la selección de los pacientes reclutados que provienen en general de poblaciones de riesgo elevado, muchos de ellos con enfermedad cardiovascular manifiesta y que tienden a mostrar mayor resistencia al tratamiento.

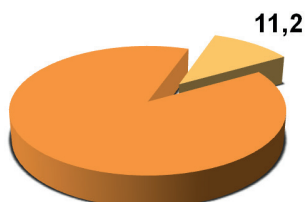
Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes realizados en España sobre 68.045 pacientes hipertensos no seleccionados, en los que he colaborado, que representan mejor a la población general del hipertenso; son datos del Registro español de MAPA donde se observó una prevalencia de HTA resistente del 12.2% si nos referimos a la definición clásica de 3 fármacos o del 14.8% en la definición nueva con control con 4 ó más fármacos; similares resultados se han publicado algo más tarde en la población de EEUU.

Mi aportación personal a este tema, es un trabajo realizado con 843 pacientes hipertensos seguidos durante 5 años, de ellos 84 con HTAR y que fue premiado en la XVIII Convocatoria Premios a Trabajos Científicos e Inéditos 2013 “Dr. José María Sillero Fernández de Cañete con el título “Valoración Global del Riesgo Cardiovascular y de Ritmo Circadiano de ha HTA Refractaria en Consulta Especializada,” siendo su prevalencia del 11.2%.en la línea de las de las Unidades de HTA y RCV de España.”

### Definición clásica 3 ó más fármacos sin control



### De la Sierra A. et al. Hypertens 2011



## **Mecanismo fisiopatológico**

No está clarificado como se llega a situaciones avanzadas de resistencia al tratamiento. La hipertensión arterial sostenida implica el fracaso de más de un mecanismo regulador que abarca múltiples sistemas fisiológicos, los principales son:

### **1.º *El riñón, que regula la excreción de sal y el volumen***

Además del sistema renina-angiotensina, existe un sistema intrarrenal que regula el sodio y que genera angiotensina en el túbulo proximal. El 90% de los pacientes con HTA resistente tiene un volumen plasmático expandido, es decir, su sistema renina angiotensina está activado; dos tercios tienen niveles bajos de renina y un consumo de sal más elevado que la población general.

### **2.º *Procesos contráctiles en la vasculatura***

Existen múltiples hormonas que actúan a nivel vascular regulando el tono vascular y que suelen estar relacionadas con receptores de la proteína C que, por diferentes mediadores, producen vasoconstricción del músculo liso dependiente de la sal. Actualmente se ha descubierto otro reservorio hídrico, el tejido subcutáneo, que contiene sal, atrae agua, lo cual aumenta la presencia de macrófagos, que a su vez liberan factores de crecimiento linfáticos dilatándolos; esos vasos linfáticos podrían ser protectores del exceso de volumen. También, la disfunción endotelial altera la sensibilidad a la sal, además de reducir la secreción de ON y producir vasoconstricción, y que el estrés oxidativo acentúa la hipertensión a través de su acción sobre la disfunción endotelial y aumento de la inflamación y secreción de endotelina y angiotensina II.

### **3.º *Actividad del SNC y SNS.***

El aumento de la actividad del sistema simpático está relacionado con la obesidad, con el estrés mental y con el sistema nervioso renal. Los nervios renales aferentes estimulan el sistema nervioso central en ciertas condiciones, como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, y enfermedad renal crónica o terminal, y cuya respuesta es el aumento de la actividad simpática a nivel cardíaco y renal, y en este último, de la vasoconstricción renal con disminución del filtrado glomerular y aumento de renina sodio y agua. Recientes estudios sobre inhibición simpática renal por radiofrecuencia han demostrado su eficacia en la reducción sostenida de la PA, como veremos más adelante.

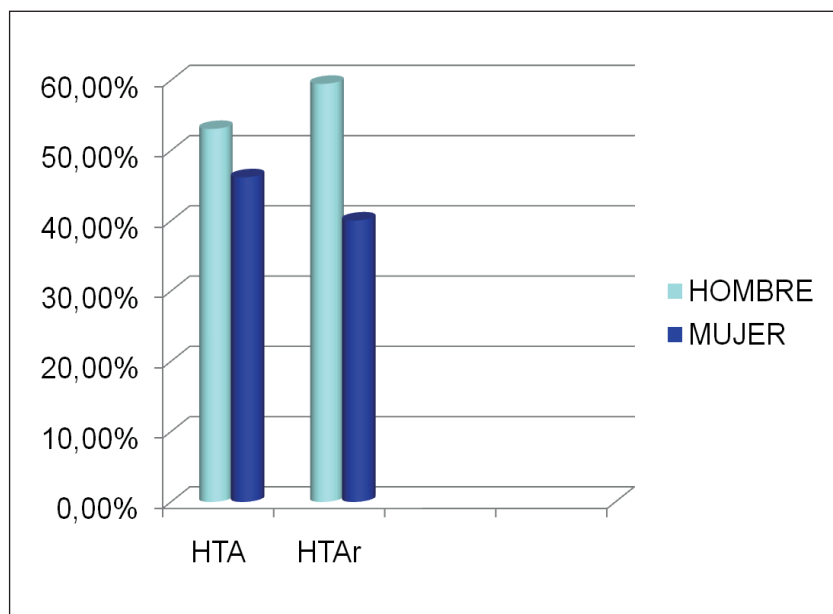
#### 4.º *Las vías de respuesta inmune e inflamatoria.*

Todos los mecanismos mencionados involucrados en el desarrollo de la hipertensión tienen una vía común que es el remodelado vascular. Estas alteraciones estructurales de los vasos son los responsables de la HTA resistente.

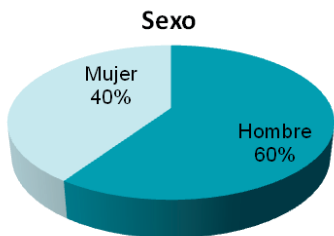
#### **Comorbilidad**

En un estudio sobre 14.000 hipertensos del grupo español de la MAPA donde se manifiestan los diversos factores de riesgo vascular y determinadas patologías, nos encontramos que los hipertensos resistentes tienen más edad, son más obesos, diabéticos, dislipémicos pero son menos fumadores con respecto al grupo control. Lo mismo ocurre con respecto a la lesión de órgano diana (LOD) y perfil de riesgo CV donde predomina el Riesgo Moderado, Alto y Muy Alto en los hipertensos resistentes.

En mi trabajo los datos también coinciden con respecto a tener edad más avanzada, de predominio masculino, ser más obesos, diabéticos y dislipémicos, de forma significativa con respecto al grupo control, como se observa en la gráfica que acompaña al estudio; también son menos fumadores aunque no de forma significativa. La mayoría presentan dos o más factores de RCV asociado y un 23.8% presentan lesión de órgano diana.

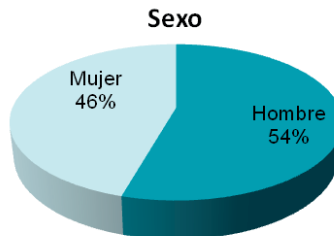


**Edad media**  
54,94 ( $\pm 13,47$ )



HTAR

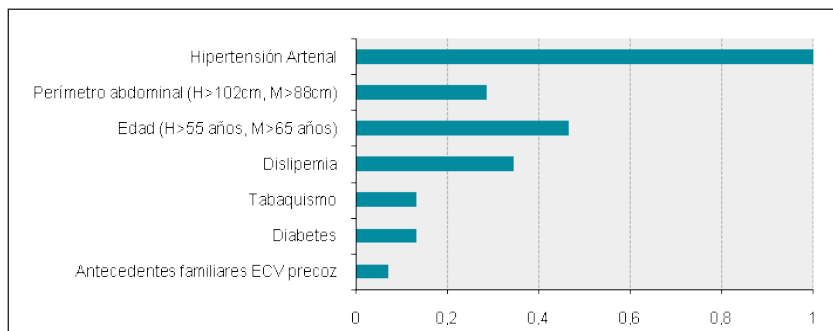
**Edad media**  
54,94 ( $\pm 13,47$ )



HTA

Descriptiva	HTA (n° 664)		HTAr (n° 84)		P
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Media total de la PAS de la MAPA	127,92	13,73	135,20	17,98	0,0003
Media total de la PAD de la MAPA	78,74	9,62	79,21	12,63	0,8847
Media de la PAS del periodo de actividad de la MAPA	131,83	14,06	138,52	18,07	0,0008
Media de la PAD del periodo de actividad de la MAPA	82,09	10,20	82,25	12,92	0,7462
Media de la PAS del periodo de descanso de la MAPA	117,82	15,49	126,45	19,96	0,0001
Media de la PAD del periodo de descanso de la MAPA	70,11	9,61	71,21	13,33	0,6828
Media PAS clínica	144,29	17,15	135,20	17,98	0,0000
Media PAD clínica	89,81	8,18	79,21	12,63	0,0138

### Descripción de los FR

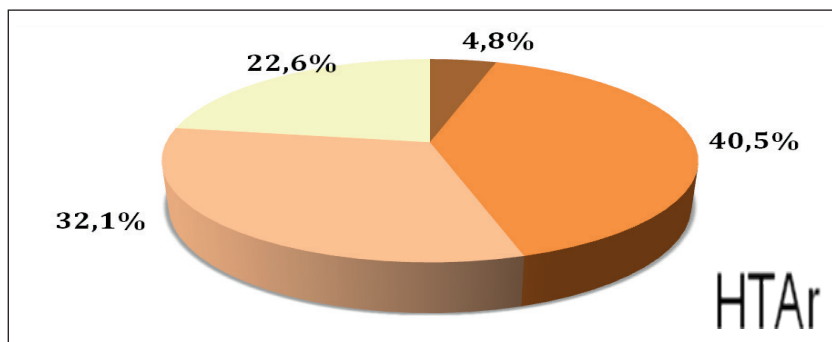
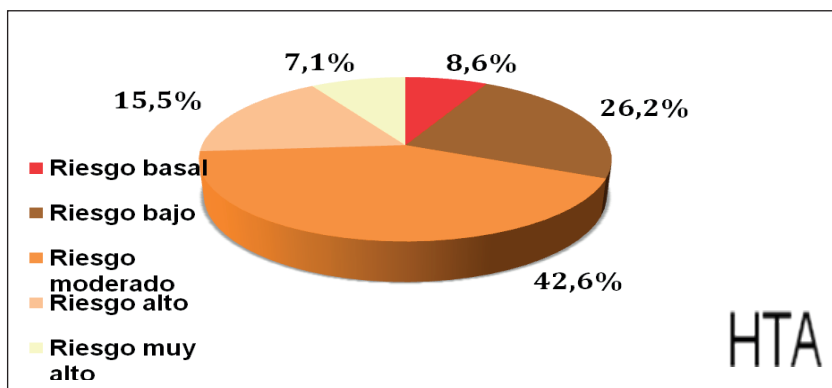


Descriptiva	HTA				HTAr				P
	Media	Desviación Estándar	n	% de Columna	Media	Desviación Estándar	n	% de Columna	
IMC	28,12	4,76			30,07	4,36			0,0000
Factor de riesgo: Diabetes	Diabético		59	8.9%			24	28,6%	0,0000
	No diabético		605	91.1%			60	71,4%	
Factor de riesgo: Dislipemia	Sí		147	22.1%			29	34,5%	0,0117
	No		517	77.9%			55	65,5%	
Factor de riesgo: Tabaquismo	No		565	85,1%			73	83,3%	0,6582
	Sí		99	14,9%			11	16,7%	



Descriptiva	HTA		HTAr		P
	n	% de Columna	n	% de Columna	
Lesión del órgano diana	44	6,6%	20	23,8%	
Hipertrofia ventricular izquierda	17	2,6%	7	8,3%	
Insuficiencia cardiaca	1	0,2%			0,7219
ictus	22	3,3%	5	6,0%	0,2218
Insuficiencia renal	14	2,1%	5	6,0%	0,0349
Placa aterosclerótica	5	,8%	2	2,4%	0,1443

Estudiado el Riesgo Cardiovascular, predomina el Riesgo Alto con un 32.15% y Muy Alto con un 22% con respecto a HTA no resistente.



Existen determinadas condiciones clínicas que potencian la activación de una o varias de estas vías, tales como la enfermedad renal crónica, la obesidad, el hiperaldosteronismo, la expansión de volumen y la apnea del sueño.

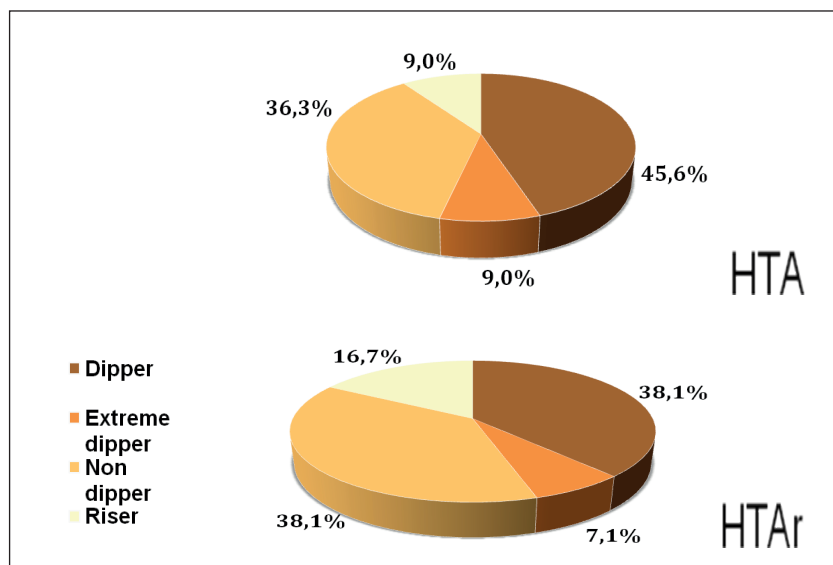
### Hipertension arterial resistente verdadera y falsa

Un 25-40% de los pacientes con una presunta HTAR tienen un HTAR de Bata Blanca o Pseudoresistente, tienen una tensión normal durante la MAPA de 24 horas pero elevada en la consulta. Son pacientes con una hipertensión de difícil control “falsa” y cuyas características principales son edad avanzada, el sexo femenino y una hipertensión de reciente diagnóstico.

Estos datos tienen implicaciones pronósticas muy importantes. La HTAR verdadera se asocia con una mayor proporción de pacientes diabéticos, mayor daño orgánico, mayor disfunción endotelial, niveles más elevados de biomarcadores inflamatorios y un perfil circadiano con descenso nocturno atenuado de la PA (perfil *non dipper*).

Un estudio longitudinal de una cohorte de pacientes con HTAR reveló igualmente una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en aquellos con valores de PA elevados en la MAPA.

En mi colaboración un 26,19% de los HTAR presentaban una Posible HTA de BATA Blanca y un 2.38% Posible HTA Enmascarada, una alteración de la PA nocturna con un Perfil Non Dipper atenuado (38.1%)



y aumento de los Riser a un 16.7%, con el consiguiente mayor riesgo cardiovascular.

	CONTROL PA clínica	NO CONTROL PA clínica	
CONTROL MAPA 24H	13,64%	22,59%	HTA
NO CONTROL MAPA 24H	10,70%	53,07%	

Possible bata blanca (pointing to NO CONTROL PA clínica)

	CONTROL PA clínica	NO CONTROL PA clínica	
CONTROL MAPA 24H	3,57%	26,19%	HTAR
NO CONTROL MAPA 24H	2,38%	67,86%	

Possible HTA enmarcada (pointing to CONTROL PA clínica)

Possible bata blanca (pointing to NO CONTROL PA clínica)

Possible HTA enmarcada

En este grupo de HTAR los médicos debemos tener presente que, en algunos casos, la hipertensión de difícil control puede deberse a causas secundarias que no han sido diagnosticadas. Entre las causas más frecuentes de hipertensión secundaria se encuentran las enfermedades renales parenquimatosas o vasculorenales, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS); así mismo cada vez son más frecuentes las causas relacionadas con fármacos o sustancias tóxicas prescritas como los analgésicos no narcóticos (AINE, Inhibidores de COX-2), Agentes simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, anorexígenos, cocaína), Estimulantes (anfetaminas y derivados), Corticosteroides /esteroides anabolizantes, Anticonceptivos orales, eritropoyetina, ciclosporina, tacrolimus, regaliz, agentes serotoninérgicos (incluidos los medicamentos para la migraña). En todos estos casos la indicación principal es siempre la supresión o la reducción del agente responsable de la presión arterial elevada, si es posible.

## Estrategias terapéuticas

La hipertensión mal controlada puede deberse, en parte, a una falta de esfuerzo por parte del paciente o del médico, por alcanzar los objetivos de PA. A veces un paciente que, en opinión de su médico, presenta una hipertensión difícil de controlar es, en realidad, un paciente hipertenso con una mala adherencia al tratamiento, ya sea a causa de los efectos secundarios del antihipertensivo prescrito, ya por el coste de los fármacos o el empleo de una pauta de tratamiento complicado. Dos estudios retrospectivos llevados a cabo en cohortes de miles de pacientes mostraron unos porcentajes de interrupción del tratamiento antihipertensivo tanto a medio como a largo plazo de alrededor del 40%. En otras ocasiones, se debe a una prescripción insuficiente de fármacos antihipertensivos o combinación poco apropiada o a una cierta Inercia Terapéutica por parte de los médicos, que no introducen cambios en el tratamiento prescrito. Se ha demostrado que la mitad de los pacientes estén mal controlados. Es un hecho comúnmente conocido que tan solo un 30% de los pacientes hipertensos alcanzan control de la presión arterial con monoterapia, todos los demás necesitan una combinación de dos o más fármacos antihipertensivo y esto puede constituir un obstáculo para una buena adherencia por la asociación con otros fármacos por las múltiples patologías de estos enfermos.

Este es el motivo de que el uso de una combinación de fármacos antihipertensivos constituya una necesidad clínica en al menos el 70% de los pacientes hipertensos. El tratamiento combinado puede reducir también los posibles efectos secundarios, de tal manera que, por ejemplo, se han observado menos casos de edema asociado a los calcioantagonistas cuando éstos últimos se emplean en combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, siendo esto debido a las propiedades de vasodilatación predominantemente venular de los inhibidores de la ECA o los ARA, que contrarrestan en parte la vasodilatación arteriolar inducida por los calcioantagonistas, restableciendo con ello en los capilares el equilibrio de Starling y reduciendo al mínimo la formación de edema como se ha observado con las dosis fijas.

El diagnóstico de HTAR requiere el uso de, al menos, tres fármacos antihipertensivos. Un paso previo a la utilización de fármacos de segunda línea radica en demostrar la resistencia a una combinación de 3 fármacos con probado efecto antihipertensivo. La triple terapia con reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida fue la base de los primeros estudios que demostraron la utilidad del tratamiento antihipertensi-

vo en la prevención de la enfermedad cardiovascular y que alguno de ellos han sido claramente superados en el siglo XXI por mayor eficacia y mejor tolerabilidad.

Las evidencias generadas por varios estudios clínicos que han requerido combinaciones terapéuticas para conseguir el control de la mayoría de los pacientes, junto con un mejor conocimiento de los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipertensión y sus complicaciones, sugieren que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, combinado con antagonistas del calcio y diuréticos tiazídicos, podrían representar la mejor forma de combinar 3 fármacos de entre las que en estos momentos se hallan disponible. La industria farmacéutica ha facilitado esta asociación al presentar productos comerciales que han unificado en un solo comprimido los tres componentes lo que añade un impacto positivo sobre la adherencia terapéutica. La efectividad de la combinación olmesartan-amlodipino-hidroclorotiazida, se evaluó en el estudio TRINITY (*Triple Therapy with Olmesartan Medoximil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients with Hypertension*), ensayo de grupos paralelos llevado a cabo en 2493 pacientes con hipertensión leve o grave, a los que se asignó aleatoriamente el empleo de combinaciones de olmesartan y amlodipino, olmesartan y hidroclorotiazida, amlodipino y hidroclorotiazida, o un tratamiento combinado con los tres fármacos. Los resultados obtenidos indicaron que este último era más eficaz en la reducción de la PAS y PAD que con las combinaciones de dos fármacos evaluados. El análisis específico de un subgrupo de pacientes con monitorización ambulatoria de la PA confirmó que las diferencias persistían en los análisis de la PA de 24 horas, diurna y nocturna. Por último, los pacientes con tratamiento triple no presentaron más efectos secundarios que los tratados con la combinación de dos fármacos.

### **Fármacos antihipertensivos de segunda línea**

Es conveniente considerar el uso de otros fármacos antihipertensivos en las situaciones en la que los enfermos hipertensos no se controlan con las tres clases terapéuticas antes señalada, o cuando alguno de ellos está contraindicado o se tolera mal.

Empezaremos por los Betabloqueantes que aunque utilizados durante muchos años como clase terapéutica inicial, las guías clínicas más recientes los sitúan como fármacos de segunda línea, siempre que no existan indicaciones específicas para su uso, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca. El motivo de no emplearse, es que

existen dudas sobre su capacidad preventiva, especialmente frente al ictus, y la aparición de efectos metabólicos deletéreos a largo plazo, sobre todo cuando se asocian a diuréticos.

Otras posibilidades es el empleo de los Bloqueantes alfa (doxazosina), los antihipertensivos de acción central (alfametildopa, clonidina y moxonidina), los vasodilatadores directos (hidralazina o minoxidil) o los inhibidores directos de la renina (aliskiren). No hay estudios que demuestren su capacidad de prevenir la enfermedad vascular en unos casos y por la elevada tasa de efectos secundarios en otros, ha limitado su uso aunque si está reconocida su capacidad de reducir la PA y su empleo puede contemplarse en los pacientes con HTAR. Dicho efecto en HTAR si se ha demostrado con el antagonista de los receptores de endotelina Darusentan, pero en la actualidad no está disponible en España.

Mención especial a los antagonistas del receptor de la aldosterona, y concretamente a la espironolactona, que se ha utilizado en varios estudios abiertos no controlados en los que se ha añadido dicho fármaco a su tratamiento habitual, observándose importantes reducciones de su presión arterial. Su asociación como cuarto fármaco en el estudio ASCOT ha tenido beneficios en el importante descenso de la PA. Los efectos adversos de la espironolactona incluyen la hiperpotasemia, ser dosis dependiente especialmente en sujetos con enfermedad renal crónica o diabetes o cuando se combina con bloqueantes de SRA. Debido a su afinidad por los receptores de andrógenos y la progesterona, puede dar lugar a otros efectos indeseables como ginecomastia, irregularidades menstruales, sensibilidad en los senos, disfunción eréctil o disminución de la libido. La Eplerenona, es otro fármaco de la misma clase terapéutica, que tiene una mayor especificidad por el receptor de la aldosterona y promueve menos efectos adversos ligados a la esfera sexual, pero su uso no está aprobado en el tratamiento de la HTA.

### **Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial resistente**

Cualquier tratamiento farmacológico que se utiliza en pacientes con HTAR debe de ir acompañado de una intensificación de los cambios de estilo de vida, en especial la reducción de la ingesta de sal y del exceso de peso. En un estudio controlado en pacientes con HTAR que recibían una media de 3.4 fármacos antihipertensivo sin conseguir el control de la PA, se observaron reducciones de unos 20mmhg al asociar una restricción salina, en comparación con una dieta rica en sal.

Además de estas medidas dietéticas todo hipertenso debe de realizar ejercicio físico, dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol de forma importante y en una palabra controlar los diversos factores de riesgo cardiovascular acompañante.

## **Nuevas perspectivas terapéuticas no farmacológicas**

Sigue existiendo un grupo de pacientes con falta de control hipertensivo a pesar de la amplia disponibilidad de fármacos antihipertensivos eficaces y de la optimización de tratamiento en Unidades de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular. Para estos pacientes, también se desarrollan terapias físicas, iniciadas hace más de 50 años, con la simpatectomía lumbar, encaminadas a reducir el efecto del sistema nervioso simpático y, con ello, normalizar, o al menos reducir, las cifras de PA.

Las dos técnicas que han mostrado mayor eficacia en este sentido han sido la estimulación de los barorreceptores carotídeos y la denervación simpática renal.

### **1.º Estimulación de los barorreceptores**

Los barorreceptores arteriales responden a modificaciones de la presión arterial controlando los tonos simpáticos y parasimpáticos y restableciendo los valores previos a la modificación. Entre los mecanismos fisiopatológicos que se asocian a la HTA se ha postulado que existiría una regulación a la baja de dichos barorreceptores, de forma que requerirían incrementos más acusados de la PA para ser activados o dicho de otro modo, permanecerían inactivos a pesar de niveles elevados de PA. Sobre esta base fisiológica se ha desarrollado una técnica que permite estimular de forma crónica dichos barorreceptores, que reducirían la actividad simpática o aumentaría la actividad parasimpática para reducir los niveles de PA a valores inferiores.

Tras estudios en modelos animales, se han desarrollado dispositivos implantables en la zona carotídea, el más usado es el sistema *Rheos Baroreflex Hipertensión Therapy*, que consiste en un generador subcutáneamente acoplado a electrodos colocados en la pared de ambas arterias carotídeas en la zona del seno carotídeo, mediante una cirugía mínimamente invasiva. Un mes después de la colocación se procede a una estimulación progresiva con incrementos de voltaje hasta que se consigue la estimulación crónica.

Los resultados del único ensayo clínico llevado a cabo con este sistema se han publicado recientemente; es un estudio multicéntrico prospec-

tivo, aleatorizado y doble ciego, en 265 pacientes con HTAR con una PAS>160mmHg y PAD>80mmHg y PAS de 24horas>135mmHg., a los que se les implantó el sistema Rheos; posteriormente, fueron asignados aleatoriamente a tener el dispositivo activado y funcionando, o inerte. Los hipertensos con el dispositivo activado redujeron la PAS en 26 y 35mmHg a los 6 y 12 meses, respectivamente. Como efectos adversos hay que mencionar la lesión nerviosa permanente en un 4% (entumecimiento, disfagia, disfonía), lesión nerviosa transitoria en el 4.85%, y complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico en el 4.4%, y resueltas en su mayoría.

## **2.º Denervacion simpatica renal**

También el fundamento teórico de este procedimiento se basa en la importancia del sistema nervioso simpático en el mantenimiento de la HTA y que a nivel renal los nervios simpáticos renales eferentes juegan un papel importante en la homeostasis de volumen y en la regulación de la PA, ya que inervan túbulos renales, vasos y aparato yuxtglomerular. El flujo simpático eferente estimula la liberación de renina, aumenta la reabsorción de sodio, y reduce el flujo sanguíneo renal, lo que contribuye directamente al desarrollo y mantenimiento de la HTA. El grado de actividad del SNS se correlaciona con la severidad de la elevación de la PA, y esta hiperactividad simpática es más pronunciada en algunas enfermedades concomitantes, como la diabetes, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica.

Este conocimiento ha conseguido desarrollar una tecnología encaminada a reducir esta actividad aferente renal. El procedimiento consiste en la ablación, por radiofrecuencia, de los nervios simpáticos eferentes situados en la adventicia de ambas arterias renales, a los que se accede mediante un catéter intrarterial, generalmente insertado a través de la arteria femoral.

En un primer estudio exploratorio no aleatorizado ni con grupo control (Symplicity HTN-1) se incluyó a 45 pacientes con HTAR. Los resultados mostraron importantes reducciones de la PA sin complicaciones de interés. Recientemente se han publicado los resultados a un máximo de 24 meses de dicho estudio, ampliado a 153 pacientes; aquí las reducciones de PAS y PAD fueron respectivamente de 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 y 32/14mmHg, a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Las complicaciones se observaron en cuatro pacientes y consistieron en formación de aneurisma en tres y de la disección de una arteria renal en otro. En ninguno de los casos tuvieron consecuencias



permanentes. Un nuevo estudio ha evaluado el efecto de la denervación simpática renal de forma aleatoria. Así, el Symplicity NTH-2 Trial ha evaluado a 106 pacientes con HTAR aleatorizados a la denervación simpática renal o al mantenimiento del tratamiento previo; a los 6 meses, se produjeron reducciones medias de 32/12 mmHg en el grupo de denervación renal ( $p < 0.0001$ ) y de 1/0 en el grupo control. Estos resultados son esperanzadores y abren la puerta a un nuevo tratamiento en los pacientes con HTAR.

## Conclusiones

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de morbimortalidad en los países desarrollados y la HTA es el FRCV causante más prevalente.

La HTA de difícil control es un trastorno frecuente con consecuencias graves, que debe ser objeto de un tratamiento adecuado.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial es una herramienta básica en la evaluación de la presión arterial resistente. El paciente *non dipper* tiene entre dos y tres veces más riesgo de padecer cualquier tipo de complicaciones cardiovasculares que el resto de la población hipertensa por lo que precisa de un diagnóstico precoz.

Las alteraciones de la presión arterial nocturna, tanto absolutas (hipertensión arterial nocturna) como relativas (patrón circadiano *non dipper*), son un hallazgo frecuente entre los pacientes con hipertensión arterial resistente; estas anomalías se relacionan con un riesgo aumentado de daño vascular subclínico y de complicaciones cardiovasculares.

La MAPA nos confirma si los fármacos antihipertensivos que prescribimos son capaces de controlar la hipertensión arterial durante las 24 horas del día.

La HTA resistente verdadera se asocia con un mayor grado de LOD, de enfermedad avanzada, de patrón circadiano *non dipper* o *Riser* y, como consecuencia de todo, los pacientes presentarán una mayor morbimortalidad cardiovascular.

La hipertensión HTA pseudorresistente no es una condición inocua, dado que también se observa en estos pacientes agregación de factores de riesgo, LOD y antecedentes de ECV.

La posibilidad de una causa secundaria, ya sea exógena (fármacos o drogas), apnea del sueño, HTA vasculorenal o endocrina deben tenerse en cuenta en los pacientes con HTA resistente.

La mayoría de pacientes hipertensos (>70%) necesitan combinar al menos 2 fármacos para controlar la PA.

Por otro lado, especialmente en sujetos de alto riesgo vascular, alrededor de un 25% van a requerir  $\geq 3$  fármacos para alcanzar el objetivo de PA.

La combinación de  $\geq 2$  fármacos puede ser útil, además, para minimizar los efectos adversos y, en el caso de la combinación fija, mejorar el cumplimiento.

Los datos más sólidos de los que disponemos sugieren que una combinación óptima sería IECA o ARA-II  $\pm$  calcio-antagonista y/o diurético.

Las terapias triples frente a las dobles han demostrado conseguir una mayor reducción de la PA sin un incremento significativo de los efectos adversos.

Los fármacos antihipertensivos de 2ª línea, así como algunos tratamientos no farmacológicos, pueden contribuir al control de la PA en determinados pacientes.

En hipertensos resistentes muy específicos las nuevas terapias físicas están indicadas y cada vez se están empleando más.

## Bibliografía

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A., Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension, 2007 ESH-ESC Practice Guideline for the Management of arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosel E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff D, 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 Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
4. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Medicina Clínica* 2008; 131:104-116.
5. Segura J, de la Sierra A, Ruilopez LM. Detección and treatment of resistant hipertensión. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:325-30.
6. Olivera A, de la Sierra A. New developments in the diagnosis and Management of resistant hipertensión. *Curr Med Chem* 2012.
7. Persell SD. Prevalence of resistant hipertensión in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57(6):1076-80.
8. Márquez - Contreras E, Coca A, de la Figuera M, División JA, Llisterri JL, Sobrino J, et al en nombre de los investigadores de Control- Project. Perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial no controlada. Estudio Control – Project. *Med Clin (Barc)* 2007;128:86-91.
9. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JL, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hipertensión classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:86-91.
10. Armario P, Oliveras A, Hernandez del Rey, Ruilope LM, de la Sierra A. Prevalencia de lesión de órganos diana y alteraciones metabólicas en la hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc)* 2011. DOI:10.1016/j.medcli. 2011.02.035.
11. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hipertensión. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:239-44.
12. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López Eady MD, Fernandez - Pinilla C, Avila M et al. High prevalence of secondary hipertensión and insulina resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press* 2003;12:149-54.

13. Hernández del Rey R, Armario P, Martín Baranera M, Castellanos P. Elevada agregación de hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc)* 2006;127:241-5.
14. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Poch E, Larrouse M, Rocacuscachs A et al. Prevalencia de lesión de órganos diana y factores asociados a la presencia de episodios cardiovasculares en sujetos con hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc)* 2009;133 :127-31.
15. Armario P, Hernández del Rey. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertensión* 2006;23 (6): 184-94.
16. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, di Tommaso R, di Mascio R, Manente BM et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;14:22-8.
17. Sabater-Hernandez D, Fikri-Benbrahim O, Faus MJ. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Medicina Clínica* 2010;135(1):23-29.
18. Armario P. Papel de la MAPA en el manejo de la hipertensión arterial resistente. *Hipertensión y riesgo cardiovascular* 2010;27 (Supl.):34 - 40.
19. Divison JA, Puras A, Aguilera M, Sanchos C, Artigao LM, Carrión L et al. Automedida domiciliar de la presión arterial y relación con el diagnóstico de hipertensión y lesiones de órganos diana: estudio comparativo con la monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Med Clin (Barc.)* 2000;115:730-5.
20. Divison JA, Carballo J, Sanchos C, Artigao LM, Concordancia entre las automedidas domiciliarias y la monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Med Clin (Barc.)* 2001;116:759.
21. Márquez Contreras E., Martell N, Gil V, De la Figuera M., Casado JJ., Martín JL. et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension. The EAPACUM-HTA study. *J Hypertens* 2006;24:165-70.
22. Vinyoles E, De la Figuera M, La presión ambulatoria de los hipertensos con buen control tensional en la consulta. *Hipertensión* 2003;20:295-9.
23. Redón J, Vicente A, Alvarez V, Cremades B, Torro I, Lurbe E. Variabilidad circadiana de presión arterial: aspectos metodológicos para su estimación. *Méd Clin* 1999;112:285-290
24. Banegas JR, Rodríguez - Artalejo L, Ruilope LM, Luque M, De la Cruz - Troca JJ, et. Hipertensión magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20:2157-2164.
25. Armario P, Castellanos P, Hernández del Rey R. Revisión en hipertensión arterial refractaria. *Nefro Plus* 2008;1(2);23-32.
26. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Visen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504.

27. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruitope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension* 1998;31:712-8.
28. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Manda G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring; European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
29. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
30. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsov T, Ohkubo T, et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:2145-52.
31. Hernández del Rey R, Armario P, Martín Baranera M, Castellanos P. Agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en personas con hipertensión arterial resistente. *Medicina Clínica* 2006;127 (7):241-245.
32. Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus non dipping pattern. What do they mean? *Hypertension* 2008;51:41-2.
33. Hollenberg NK. Mortality in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25:2381-2387.
34. Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Moehlecke M, Pinto LC, Ricardo ED, et al. Blood pressure means rather than nocturnal dipping pattern are related to complications in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2008;25:308-13.
35. Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:12-20.
36. Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruitope LM, en representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el registro. *Med Clin (Barc)* 2007;129:1-8.
37. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.

38. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53:466-72.
39. Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, Sierra C, De la Sierra A, Banegas JR, et al, en representación de los investigadores del Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Med Clin (Barc)* 2009;133:769-76.
40. Gorostidi M, Segura J, De la Sierra A, Sobrino J, De la Cruz JJ, Banegas JR, et al, en representación de los investigadores de CARDIORISC-MAPAPRES. Prevalencia de alteraciones en la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Nefrología* 2008;28 Supl 4:516 [abstract].
41. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007;49:62-8.
42. Banegas JR, De la Sierra A, Segura J, De la Cruz JJ, Ruilope LM. Response to Out-of-office blood pressure control among treated subjects. *Hypertension* 2007;49:e42.
43. Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Sobrino J, Gamen AL, Castillon A, et al. Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Control of blood pressure using night-time and 24-hour ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 2007;25 Suppl 2:5203 [abstract].
44. Gorostidi M, De la Sierra A, Segura J, Tranche 5, López-Zuñiga MC, García-Puig J, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Prevalence of isolated nocturnal hypertension in treated hypertensives. The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. *J Hypertens* 2008;26 Suppl 1:5502-3 [abstract].
45. Hermida RC, Ayala De, Calvo C, Administration-time-dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:453-9.
46. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005;46:1053-9.
47. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of olmesartan in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol Int* 2007;24:171-77.
48. Tofe Povedano S, García de La Villa B. 24-Hour and nighttime blood pressures in type 2 diabetic hypertensive patients following morning or

- evening administration of olmesartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:426-31.
49. Goswami P, Drawz P, Rahman M. Nocturnal dosing and chronic kidney disease progression: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18 : 381-5.
  50. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redon J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104 -16.
  51. Hermida RC, for the MAPEC Study Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2007; 24:749 -75.
  52. Bisognano JD, Bakris G, Nadin MK, Sánchez L, Kroon A A, Schaffer J, et al. Baroflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: result from the double-blind, randomized, placebo-controlled pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765-73.
  53. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter- based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicentre safety and proof – of- principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275- 81
  54. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter - based renal sympathetic denervation for resistant hypertension :durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
  55. Aguilera MT, De la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández - Sola J. Urbano - Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure, assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;33:1227-37.

