

## Hipertensión Arterial Resistente

### *Resistant hypertension*

Agustín Iza Stoll<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

Se define a la hipertensión resistente como la presión arterial que se mantiene por encima de los niveles establecidos a pesar de estar usándose tres medicamentos antihipertensivos en dosis óptimas; y una de estas tres drogas debiera ser un diurético. Los pacientes cuya presión arterial se mantiene controlada pero que requieran 4 o más medicamentos también son considerados como resistentes al tratamiento. Los análisis realizados en estudios a gran escala de medicamentos antihipertensivos apuntan a una prevalencia de 10 a 20% para la hipertensión resistente al tratamiento en la población general de hipertensos. Los pacientes con hipertensión resistente tienen una probabilidad de 50% o más de experimentar un evento adverso cardiovascular en comparación con aquellos con hipertensión controlada que están usando tres o menos agentes antihipertensivos. Los estudios indican que un 5 a un 10% de los pacientes con hipertensión resistente tienen una causa secundaria subyacente para su presión arterial elevada, una prevalencia significativamente mayor comparada con lo observado en la población general de hipertensos. La mejor evidencia disponible sustenta el empleo de espironolactona en dosis bajas como el cuarto medicamento antihipertensivo preferible si los niveles séricos de potasio de los pacientes estuvieran bajos. Si tales valores fueran más elevados, deberá considerarse una intensificación de una terapia con diuréticos del grupo de las tiazidas. La terapia de denervación simpática renal, siendo una intervención invasiva, potencialmente podría estimular un cambio de paradigmas en el manejo de la hipertensión resistente.

**Palabras clave:** Hipertensión, Diurético, sistema cardiovascular, fármacos cardiovasculares. (DeSC)

#### SUMMARY

*Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above target in spite of using three optimally dosed antihypertensive drugs of different classes, and one of the three drugs should be a diuretic. Patients whose blood pressure is controlled but requiring 4 or more drugs are also considered as resistant to treatment. Analyses of large scale trials of antihypertensive drugs point to a 10-20% prevalence of resistant hypertension in the general hypertensive population. Patients with resistant hypertension are almost 50% more likely to experience an adverse cardiovascular event compared with those with controlled blood pressure using three or less antihypertensive agents. Studies indicate that 5-10% of patients with resistant hypertension have an underlying secondary cause for their elevated blood pressure - a prevalence significantly greater compared to that of the general hypertensive population. The best available evidence supports the use of low dose spironolactone as the preferred fourth antihypertensive drug if the patient's blood potassium level is low. With higher blood potassium levels, intensification of thiazide-like diuretic therapy should be considered. Renal sympathetic denervation therapy, as a device based intervention, could potentially stimulate a paradigm shift in the management of resistant hypertension*

**Key words:** Hypertension, diuretics, cardiovascular system, Cardiovascular Agents. (MeSH)

La hipertensión arterial es un problema de salud a escala mundial, no sólo porque es el factor de riesgo modificable más importante en la morbilidad cardiovascular, especialmente en accidentes cerebro vasculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, nefropatía crónica, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico, sino porque compromete a una proporción importante de la población mundial (44% de la población europea, 28% de población norteamericana)<sup>1,2,3</sup>.

Se define como hipertensión resistente a aquella condición en la cual un paciente hipertenso no alcanza la meta usando tres drogas, de diferente grupo farmacológico y a dosis óptimas, siendo una de ellas un diurético. En la población general la meta es < 140/90 mmHg y en pacientes con nefropatías crónicas y en diabéticos es < 130/80 mm Hg. Asimismo se incluye en esta definición a los pacientes que tienen su presión controlada con 4 o más drogas<sup>4,5</sup>.

Un grupo de estos pacientes tiene causas secundarias y

1. Médico Internista - Cardiólogo.

Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina del Perú  
Past- Presidente de la Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial.

2. Past- Presidente de la Sociedad Peruana de Medicina Interna y ex Rector  
Universidad Científica del Sur

reversibles de hipertensión y su identificación va a permitir que se beneficien de procedimientos diagnósticos y de esquemas farmacológicos o armas terapéuticas nuevas.

Muchos de estos hipertensos son tratados por médicos generales, de familia o especialistas y constituyen un porcentaje importante de la población hipertensa. A pesar de la difusión, en diferentes medios, de la importancia de controlar la presión arterial, los reportes internacionales mencionan que los hipertensos controlados no son más del 50%. Igualmente, con las metas más bajas para los pacientes diabéticos y con nefropatía crónica, alrededor del 70% de ellos no tienen control adecuado de su presión<sup>5,6,7</sup>.

Existen publicaciones que señalan que hasta un tercio de los pacientes hipertensos necesitaban tres o más drogas para controlar la hipertensión arterial. La prevalencia reportada de hipertensión resistente es variable, dos estudios del NHANES de USA muestran entre 12,8% y 28%. Comparados con hipertensos controlados, que usaban 1 a 3 agentes antihipertensivos, los adultos con hipertensión resistente eran adultos con edad mayor,

afroamericanos no hispánicos y tenían mayor índice de masa corporal. Adicionalmente, tenían albuminuria, la función renal disminuida y reportaron antecedentes de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular y diabetes mellitus<sup>8,9</sup>.

Un estudio observacional en diferentes países, que incluyó a más de 53,530 pacientes hipertensos con enfermedad atero trombótica o en riesgo de tenerla, uno de los más extensos publicados hasta ahora, encontró 12,8%. Fue asimismo un signo ominoso, porque aumentó el riesgo de accidente cerebro vascular no fatal en 26% o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en 36%, en seguimiento de 4 años. También se encontró, en este estudio REACH, una relación dosis respuesta con respecto al número de agentes anti hipertensivos; los pacientes que recibieron 5 o más drogas tuvieron un aumento significativo en morbilidad comparados con los que recibieron tres drogas, lo que puede interpretarse como que el mayor número de agentes usados, a pesar que mantienen normales las cifras de presión, no disminuyen el riesgo a largo plazo de tener enfermedad cardiovascular<sup>10,11</sup>.

Perselle ha reportado que de los hipertensos resistentes, el 43% usan tres drogas y la diferencia 4 o más drogas. La definición de hipertensión resistente obliga al uso de diuréticos como una de las tres drogas; sin embargo, sólo el 85% usó diuréticos y en proporciones menores betabloqueadores, IECAs, Calcio antagonistas y ARA II. (Ver Tabla 1 y 2)<sup>12</sup>.

**TABLA 1. Número de drogas anti hipertensivas en adultos con hipertensión resistente.**

Numero de drogas anti hipertensivas en USA 2003-2008	Número	% (ES)
3	240	43,0 (2,7)
4	220	43,2 (2,6)
≥ 5	79	13,8 (2,1)

Adaptado de Perselle (12)

**TABLA 2. Clases de medicación anti hipertensiva usada en hipertensos resistentes USA 2003-2008.**

Medicación antihipertensiva	Número	% (ES)
IECA	317	57,0 (2,8)
ARA II	209	40,0 (2,8)
Beta bloqueador	402	75,5 (2,1)
Calcio antagonista	354	66,5 (2,4)
Diurético	458	85,6 (2,4)
Receptor alfa adrenérgico	108	17,7 (1,7)
Acción central y otros anti adrenérgicos	58	14,0 (1,4)
Vasodilatadores directos	32	4,7 (0,9)

Adaptado de Perselle (12)

Antes de catalogar a un hipertenso como resistente, se deben usar tres drogas juntas, de diferentes clases, en dosis máximas toleradas y una de ellas debe ser un diurético. El monitoreo ambulatorio de la presión arterial es importante para diferenciar a los hipertensos resistentes verdaderos y los de mandil blanco<sup>13,14</sup>.

La evidencia dice que se debe usar un diurético para controlar la expansión de volumen que ocurre en los hipertensos resistentes. Sin embargo, la elección del diurético no se realiza de manera óptima. Los pacientes que tienen insuficiencia renal con una filtración glomerular < 30 ml/min deben recibir un diurético de asa, como furosemida y muchos de los resistentes no lo hicieron. Aunque 86% de los participantes en NHANES recibían un diurético, 55% de ellos recibían hidroclorotiazida, una droga que también es parte de las asociaciones fijas de agentes antihipertensivos. Sin embargo, los grandes estudios terapéuticos sobre hipertensión arterial, como el ALLHAT, fueron hechos con clortalidona, un fármaco que parece ser mejor que la tiazida en hipertensos resistentes<sup>15</sup>.

Uno de los problemas importantes en el tratamiento de la hipertensión resistente es la adherencia a la medicación, por lo que deben extremarse las medidas para asegurarse que los pacientes realmente estén siguiendo la prescripción y otro es la pseudoresistencia que incluye la dosificación y la combinación farmacológica inadecuadas. Daugherty ha descrito recientemente que otro de los problemas importantes es la disminución de drogas luego de un año de tratamiento; después de este tiempo hubo una disminución de 12% en el uso de diuréticos, de 19% con betabloqueadores y de 35% con IECA-ARA II, comparado con el basal. Sin embargo, en el 20% en que se intensificó el tratamiento, la cifra de la presión arterial mejoró ostensiblemente<sup>16</sup>.

Un esquema terapéutico que está dando resultados en los hipertensos resistentes tratados con tres drogas, incluyendo una tiazida, es añadir espironolactona, un bloqueador de aldosterona<sup>17,18</sup>.

Un esquema terapéutico novedoso es el propuesto por Bobrie y col. del bloqueo secuencial del nefrón. Cuando se usa un solo diurético a dosis altas, se bloquea una parte del nefrón y como fenómeno compensatorio se produce un aumento de la reabsorción de sodio en otras regiones del mismo. El uso de dosis bajas de diferentes diuréticos, asimismo, disminuirá los efectos secundarios de la droga individual. En un estudio prospectivo realizado por estos autores en pacientes hipertensos resistentes, se utilizaron 4 diuréticos a dosis bajas, de manera secuencial: espironolactona (túbulo colector y cortical), furosemida (asa ascendente de Henle), hidroclorotiazida (asa distal) y un bloqueador independiente de aldosterona, amilorida (túbulo colector cortical) en pacientes que recibían un esquema de tres drogas que incluían, un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA II), un Calcio antagonista y una tiazida. En estos pacientes se consiguió llegar a la meta en

el 58 % de los pacientes, comparado con el 20 % que llegó con el bloqueo secuencial del sistema renina angiotensina. Este es un esquema interesante que requiere de confirmación, porque significaría que se reduce a la mitad el número de hipertensos resistentes no controlados con el tratamiento secuencial de diuréticos<sup>19</sup>.

Un nuevo enfoque invasivo en el manejo de la hipertensión resistente es el de la ablación de los nervios renales con catéteres de radiofrecuencia. Después que Di Bona describiera que el sistema simpático no sólo tiene una vía que va desde el cerebro al riñón, sino que también existe una vía aferente, empezaron a desarrollarse técnicas, primero en animales de experimentación y luego en humanos, con buenos resultados en el corto plazo<sup>20,21</sup>.

El estudio *Simplicity I* reunió a 26 pacientes con presiones promedio de 177/101 mm Hg y a los 6 meses del tratamiento se había reducido la presión en 22/11 mm Hg. El estudio *Simplicity II* comprendió a 52 pacientes con presiones promedio de 178/96 mm Hg y a los 6 meses tenían reducciones de 33/11 mm Hg. Estos resultados se han mantenido luego de un año del tratamiento. Ni estos estudios ni el *Enlig HTN*, con resultados similares, han mostrado deterioro de la función renal y la filtración glomerular se ha mantenido en cifras basales. Sin embargo, otro estudio con pacientes en cifras basales menos altas: 157/85 mm Hg no mostró resultados satisfactorios, lo que significa que los buenos resultados en hipertensión resistente no pueden ser extrapolados a formas menos severas de hipertensión o a pacientes con hipertensión secundaria<sup>22-26</sup>.

En general, la ablación simpática renal resulta en una reducción rápida y sostenida de la actividad de las fibras simpáticas vasoconstrictoras simples. Los cambios exactos en la actividad simpática corporal en respuesta a la ablación renal requieren de estudios complementarios, pero mejoran la tolerancia al ejercicio y la función cardíaca en el corto plazo<sup>27</sup>.

Otro tratamiento invasivo que recién se está evaluando, en seres humanos con hipertensión resistente, es la activación eléctrica crónica del barorreflejo carotídeo. En los estudios experimentales se produce reducciones en la actividad simpática y en la cifra de presión arterial. Los efectos crónicos de la activación del barorreflejo se atribuyen, en parte, a la inhibición sostenida de la actividad simpática renal y a la disminución en la reabsorción de sodio. Los resultados de ensayos clínicos aún no se publican<sup>28</sup>.

Se puede concluir que el uso racional de fármacos, en dosis óptimas y en combinaciones adecuadas ayuda a controlar a los pacientes con hipertensión arterial resistente. Aquellos que no pueden controlarse farmacológicamente tienen ahora estas opciones invasivas en centros altamente especializados que, sin embargo, deben mostrar que sus resultados son beneficiosos en el largo plazo.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Geneva: World Health Organization Press; 2009.
2. Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
3. Wolf-Maier K et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369.
4. Staessen JA, Wang JG, Birkenhager WH. Outcome beyond blood pressure control? *Eur Heart J* 2003;24:504-514.
5. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
6. Mancia G. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158
7. Mancia G et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
8. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-1757.
9. Calhoun DA et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-526.
10. DharamJ et al on Behalf of the REACH Registry Investigators. A Frequent and Ominous Finding Among Hypertensive Patients With Atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2013;34 (16):1204-1214
11. Albers MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr., Liao CS, Wilson PW, Steg PG. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318-2326
12. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-8. *Hypertension* 2011;57:1076-1080
13. Daugherty SL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635-1642.
14. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis

of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.

15. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988-2008. *Circulation* 2011;124:1046-1058.

16. Daugherty SL et al. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60:303-309.

17. Valavik J et al. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57:1069-1075.

18. Gaddam KK et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168:1159-1164.

19. Bobrie G et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens*. 2012;30:1656-1664.

20. Di Bona GF et al. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension*. 2003;41():621-624.

21. Schlaich MP, Krum H, Esler MD. New therapeutic approaches to resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:296-302

22. Krum H et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-1281.

23. Esler MD et al. for the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2976-2982.

24. Papademetriou, V. Catheter-based renal denervation for the treatment of patients with drug-resistant hypertension: EnligHTN 1: three-month data of a first in man study using a multi-electrode radiofrequency ablation catheter. *Circulation*. 126:A19523 (Abstract).

25. Hering D et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61:457-464.

26. Brinkman J et al. Catheter-Based Renal Nerve Ablation and Centrally Generated Sympathetic Activity in Difficult-to-Control Hypertensive Patients: Prospective Case Series. *Hypertension*. 2012;60:1485-1490.

27. Lambert GW et al. Health-Related Quality of Life After Renal Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2012;60:1479-1484

28. Bisognano JD, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765-773

## CORRESPONDENCIA

Agustín Iza Stoll  
agustin\_iza2000@yahoo.es



*Al servicio de todos los Médicos del Perú*

# Fondo Editorial Comunicacional

*Estimulando la publicación médica  
nacional de nuestros colegas*

Ingrese gratuitamente al portal electrónico del Colegio Médico del Perú  
[www.cmp.org.pe](http://www.cmp.org.pe)