

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

RESISTANT HYPERTENSION

Mario Bendersky

RESUMEN

La hipertensión arterial resistente, definida como una presión arterial persistente en 140/90 mmHg a pesar de la utilización de tres agentes antihipertensivos, incluyendo un diurético, es poco frecuente. El diagnóstico requiere descartar inicialmente pseudoresistencia y un cumplimiento deficiente con el tratamiento. El registro ambulatorio de la presión arterial permite su reconocimiento. Cuando hay una sospecha clínica o de laboratorio, las causas secundarias de hipertensión deben ser desechadas, tal como el consumo excesivo de sal, la presencia de enfermedades concomitantes tales como diabetes, insuficiencia renal crónica, la obesidad y las afecciones psiquiátricas como ataques de pánico, ansiedad y depresión, también deben ser descartadas. La presencia de lesión de órgano blanco requiere un tratamiento más agresivo de la hipertensión. Aquí revisamos los estudios clínicos recientes que indican que la administración una cuarta línea terapéutica proporciona importante reducción adicional de la presión arterial, cuando se añade a los anteriores regímenes de tratamiento antihipertensivos en pacientes con hipertensión resistente.

Palabras clave: Hipertensión arterial

ABSTRACT

Resistant hypertension, defined as a persistent blood pressure over 140/90 mmHg despite the use of three anti-hypertensive agents including a diuretic, is unusual. The diagnosis requires ruling out initially pseudoresistance and a deficient compliance with treatment. Ambulatory blood pressure recording allow the recognition of white coat hypertension. When there is a clinical or laboratory suspicion, secondary causes of hypertension should be discarded. Excessive salt intake, the presence of concomitant diseases such diabetes, chronic renal failure, obesity, and psychiatric conditions as panic attacks, anxiety and depression, should also be wanted. The presence of target organ damage requires a more aggressive treatment of hypertension. Recent clinical studies indicate that the administration of aldosterone antagonists as a fourth therapeutic line provides significant additional blood pressure reduction, when added to previous antihypertensive regimens in subjects with resistant hypertension.

Key words: Hypertension.

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La hipertensión arterial (HTA) resistente es una condición que involucra alto riesgo de daño de órganos blanco, con significativo aumento de morbimortalidad. Actualmente se ha redefinido la HTA resistente al tratamiento, como aquella con niveles de presión arterial (PA) iguales o superiores a 140/ 90 mmHg, a pesar de cumplir el tratamiento con un régimen apropiado de 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético. En pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (creatinina >1,5 mg/dl o proteinuria >300 mg/24 h), la HTA se considera resistente con niveles iguales o superiores a 130/ 80 mmHg. Los grandes ensayos clínicos han mostrado que las elevaciones de la PA diastólica resultan más fáciles de controlar que

las de la PA sistólica.

Factores predisponentes y contribuyentes

Los factores predisponentes más comúnmente asociados a la HTA resistente se enumeran a continuación, incremento de la expectativa de vida de la población, sexo masculino, obesidad más prevalente, sedentarismo creciente, metas tensionales cada vez más bajas, y el uso creciente de sustancias hipertensoras ⁽²⁾.

Se considera que contribuyen a HTA resistente una serie de factores tales como, Expansión de volumen: excesivo consumo de sal, enfermedad renal crónica, o uso inadecuado de diuréticos, Obesidad, Alcoholismo, Hipertrofia Ventricular Izquierda, Diabetes tipo 2, Apnea del sueño, Sustancias exógenas como AINEs, anticonceptivos, al-

cohol, corticoides, anab3licos, cafe3na, simpaticomim3ticos (descongestivos, anorexigenos, coca3na), ciclosporina, eritropoyetina y antidepressivos⁽³⁾.

Factores de protecci3n

Los factores que han demostrado ser protectores y que evitan el desarrollo de HTA resistente son, recibir como tratamiento previo bloqueantes del sistema renina angiotensina asociados con antagonistas c3lcicos y haber recibido aspirina y/o estatinas⁽⁴⁾.

Seudoresistencia

Se denomina pseudoresistencia a la falta de control tensional que aparece por mediciones inadecuadas (entre ellas efecto "guardapolvo" o HTA de "consultorio", que se diagnostica con monitoreo ambulatorio de PA (MAPA) y cuya prevalencia es de m3s del 35% en algunos estudios), elecci3n inadecuada de la asociaci3n de drogas y falta de cumplimiento del tratamiento.

Los pacientes seudoresistentes tienen mejor pron3stico que los resistentes verdaderos y similar a los hipertensos controlados, por lo que se aconseja usar MAPA, se debe diagnosticar, pues evita sobretratar⁽¹⁻³⁾.

Prevalencia y pron3stico

La prevalencia de HTA resistente verdadera var3a seg3n los distintos centros, se considera que entre los hipertensos tratados, 1 de cada 50 desarrollan hipertensi3n resistente.

En un reciente estudio, durante el seguimiento a 3,8 a3os y luego de realizar ajustes por m3ltiples factores, la hipertensi3n resistente fue asociada con un incremento de la evoluci3n cardiovascular adversa

Evaluaci3n diagn3stica

La valoraci3n diagn3stica se debe centrar en identificar las causas que contribuyen a la resistencia, sobre todo las causas secundarias de HTA, incluido el aldosteronismo, el feocromocitoma, la apnea del sue3o, las enfermedades renales cr3nicas y la estenosis de arterias renales.

El hiperaldosteronismo se reconoce hoy como la causa m3s frecuente de resistencia, de all3 que todos los hipertensos resistentes deben ser estudiados obteniendo la relaci3n aldosterona/renina plasm3ticas, a3n si el nivel de potasio es normal.⁽¹⁻³⁾

Tratamiento

El tratamiento incluye modificar los factores contribuyentes, manejar correctamente las hipertensiones secundarias y usar r3gimen terap3utico correcto con asociaciones de m3ltiples drogas.

Se recomienda optimizar el uso de diur3ticos, que corrige un importante n3mero de casos de HTA resistente, en los que frecuentemente se demuestra expansi3n de volumen.

En un grupo de hipertensos resistentes a 3 drogas (anta-

gonista de angiotensina, antagonista c3lcico y diur3tico) se valor3 la eficacia de 2 tipos distintos de intervenci3n: o un bloqueo secuencial y cada vez m3s intenso del eje renina angiotensina, agregando a lo anterior ramipril y luego bisoprolol en dosis crecientes, o extremar la depleci3n s3dica agregando a lo inicial espironolactona y si fuera necesario furosemida y amiloride. Esta segunda intervenci3n dio mejores resultados, lo que enfatiza la necesidad de asegurar un uso adecuado de diur3ticos en hipertensos resistentes.⁽²⁻¹²⁾

En casos de HTA resistente con compromiso renal, se deben usar diur3ticos de asa, pero sin olvidar que en el caso de furosemida debe administrarse 2 veces al d3a.

Otra medida recomendada es pasar una de las drogas a toma vespertina, se ha demostrado que ayuda al manejo tensional en la mayor3a de los casos.

Estudios recientes indican que el agregado de espironolactona induce una reducci3n tensional significativa en pacientes resistentes, aunque no se demuestre hiperaldosteronismo bioqu3mico (4-5). Con respecto a 3ste punto, los datos m3s significativos se obtuvieron del estudio ASCOT en el que espironolactona se us3 como cuarta droga en los casos resistentes. PAS y PAD se redujeron 22 y 9 mmHg respectivamente, en los 1400 pacientes tratados.

Dos procedimientos se han usado con alg3n 3xito en pacientes resistentes: uno es la estimulaci3n el3ctrica de barorreceptores y m3s recientemente con mayor grado de respuesta hipotensora, denervaci3n simp3tica renal por radiofrecuencia, ambos procedimientos todav3a est3n en etapa experimental y sin aval de seguimientos importantes, aunque 3ste 3ltimo con resultados muy promisorios⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Conceptos claves para el manejo de la enfermedad

Cabe se3alar que es de fundamental importancia tener en cuenta que para conseguir un correcto manejo cl3nico es pertinente prestar especial atenci3n a La PA sist3lica frecuentemente es menos controlada que la PA diast3lica en casos de HTA resistente, las mediciones tensionales con t3cnica deficiente (se deber3a usar mapa) y la poca adherencia al tratamiento (muy frecuente), son causas comunes de seudoresistencia.

Entre los agentes que causan HTA resistente est3n los AINEs y otros agentes ya mencionados, el paracetamol puede elevar la TA, pero menos, por lo que se prefiere como analg3sico en pacientes hipertensos.

Las causas secundarias de HTA son m3s comunes en ancianos, la apnea del sue3o se puede encontrar en muchos hipertensos resistentes, afecta m3s a hombres que mujeres, sobre todo obesos. El mecanismo de elevaci3n tensional no se conoce bien. El uso de CPAP (modo de ventilaci3n asistida para generar presi3n positiva continua en la v3a a3rea) ayuda al manejo tensional.

Como se encuentra aldosteronismo primario en casi el 20% de los hipertensos resistentes, y mucho de esos pacientes tienen kalemia normal. Los pacientes con

Cushing tienen más daños de órganos blanco que los previstos en base al aumento tensional. El tratamiento más efectivo es con espironolactona.

En ancianos una causa común de resistencia es la estenosis renal, en general aterosclerótica.

La restricción de sal puede reducir hasta 10 mmHg de PAS y 5 mmHg de PAD en los hipertensos resistentes. Los diuréticos son muy útiles. La clortalidona se prefiere pues es más efectiva que la hidroclorotiazida, si hay disfunción renal importante diuréticos de asa.

Los antagonistas mineralocorticoides (espironolactona-amiloride-eplerenona) reducen adicionalmente la TA agregados a otras drogas, son seguros y bien tolerados⁽⁶⁻¹¹⁻¹²⁾.

Hipertensión arterial resistente o refractaria, aldosterona y antialdosterónicos

En el 2002 se demostró que espironolactona agregada al tratamiento previo reducía la TA en hipertensos resistentes evaluados con MAPA y que los efectos adversos eran muy pocos.

Esto se ha ratificado en estudios posteriores con dosis hasta 50 mg, en pacientes con y sin aldosteronismo. El mecanismo exacto de este efecto beneficioso de espironolactona en HTA resistente no es totalmente conocido, se manejan algunas posibilidades: Efectos vasodilatadores de espironolactona, corrección de aldosteronismo 2º causado por diuréticos, dentro del grupo de hipertensos resistentes, muchos tienen aldosteronismo 1º subclínico, sin hipokalemia, y la acción ante el escape de aldosterona, luego del bloqueo crónico del SRA.

Se ha planteado que existen otras indicaciones potenciales de espironolactona en HTA, y secundarias a su acción antifibrótica, en patologías en que la fibrosis juega rol patológico importante, que deben ser ratificadas en estudios ad hoc, HTA del anciano, dado que la etiología predominante es rigidez arterial, HTA en diabéticos, pues la vasculopatía y cardiopatías diabéticas tienen gran componente fibrótico y HTA con hipertrofia ventricular y disfunción diastólica⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁾.

Cuidados especiales en pacientes tratados con espironolactona

Dado el riesgo de hiperkalemia, que es rara cuando se usa como monoterapia en los casos de aldosteronismo primario, en HTA resistente hay que controlar frecuentemente el K, cada semana al comenzar tratamiento y evitar el uso de espironolactona si el K es mayor de 5 mEq/l, y tener mayor cuidado en pacientes de riesgo, que son aquellos con IECA o ARA II, los ancianos, los renales y los diabéticos.

Se deberá controlar además la función renal, y evitar el uso de espironolactona si la creatinina es mayor de 1,6 mg%.

Otro efecto adverso es la ginecomastia, que puede co-

menzar con algias sobre todo en hombres y más raramente disfunción sexual y anormalidades menstruales en mujeres, son dosis dependientes y dependen de la similitud química de espironolactona con esteroides femeninos.

Nuevos antagonistas de aldosterona, como eplerenona, son más específicos, tienen menores efectos hormonales y han probado eficacia clínica con menos efectos adversos.

En conclusión es fundamental recordar la importancia de conseguir un adecuado control de la HTA, especialmente en este grupo de hipertensos de alto riesgo. Para ello se deberá intensificar y optimizar el tratamiento antihipertensivo, siendo muy importante conseguir un buen cumplimiento, y una intensificación del tratamiento hasta lograr un adecuado control de la misma. Sin duda, la simplificación del tratamiento y el uso de tratamiento combinado a dosis fijas facilitará el poder lograr y mantener la tensión arterial por debajo de la meta terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. 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; 108:189
2. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Mar;10(3):239-44
3. Pimenta E; Calhoun DA ; Oparil S Mechanisms and treatment of resistant hypertension *Arq. Bras. Cardiol.* vol.88 no.6 , June 2007
4. Nishizaka MK, Zaman MA y Calhoun DA Efficacy of Low-Dose Spironolactone in Subjects with Resistant Hypertension *American Journal of Hypertension* 16(11):925-930, Nov 2003
5. Marin M Aldosterona e hipertensión arterial. *Boletín del Consejo Argentino de H.T.A.* - Año 6 - Julio-Diciembre - 2005
6. de Souza F, Muxfeldt ES, Salles GF Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Jun;10(6):735-45.
7. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007 Apr;49(4):839-45
8. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):591-600.
9. Gassler JP, Lynch PS, Bisognano JD The role of baroreflex activation therapy in sympathetic modulation for the treatment of resistant hypertension. *Heart*. 2012 Aug 15.
10. Persu A, Renkin J, Thijs L, Staessen JA. Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):596-606
11. Mancia, Giuseppe Additional drug treatment in resis-

tant hypertension: need for randomized studies J Hypertens 2012,30:1514–1515

12. Bobrie, Guillaume; Frank, Michael; Azizi, Michel; Peyrard, Séverine; Boutouyrie, Pierre; Chatellier, Gilles; Laurent, Stéphane; Menard, Joël; Plouin, Pierre-François *Sequential nephron blockade versus sequential renin–angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study J Hypertension. 30(8):1656-1664, 2012.*