

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, anabólicos, cafeína, simpaticomiméticos (descongestivos, anorexígenos, cocaína), ciclosporina, eritropoyetina y antidepressivos⁽³⁾.

Factores de protección

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 cálcicos 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 más del 35% en algunos estudios), elección inadecuada de la asociación de drogas y falta de cumplimiento del tratamiento.

Los pacientes seudoresistentes tienen mejor pronóstico 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 pronóstico

La prevalencia de HTA resistente verdadera varía según los distintos centros, se considera que entre los hipertensos tratados, 1 de cada 50 desarrollan hipertensión resistente.

En un reciente estudio, durante el seguimiento a 3,8 años y luego de realizar ajustes por múltiples factores, la hipertensión resistente fue asociada con un incremento de la evolución cardiovascular adversa

Evaluación diagnóstica

La valoración diagnóstica 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 sueño, las enfermedades renales crónicas y la estenosis de arterias renales.

El hiperaldosteronismo se reconoce hoy como la causa más frecuente de resistencia, de allí que todos los hipertensos resistentes deben ser estudiados obteniendo la relación aldosterona/renina plasmáticas, aún si el nivel de potasio es normal.⁽¹⁻³⁾

Tratamiento

El tratamiento incluye modificar los factores contribuyentes, manejar correctamente las hipertensiones secundarias y usar régimen terapéutico correcto con asociaciones de múltiples drogas.

Se recomienda optimizar el uso de diuréticos, que corrige un importante número de casos de HTA resistente, en los que frecuentemente se demuestra expansión de volumen.

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

gonista de angiotensina, antagonista cálcico y diurético) se valoró la eficacia de 2 tipos distintos de intervención: o un bloqueo secuencial y cada vez más intenso del eje renina-angiotensina, agregando a lo anterior ramipril y luego bisoprolol en dosis crecientes, o extremar la depleción sódica agregando a lo inicial espironolactona y si fuera necesario furosemida y amiloride. Esta segunda intervención dio mejores resultados, lo que enfatiza la necesidad de asegurar un uso adecuado de diuréticos en hipertensos resistentes.⁽²⁻¹²⁾

En casos de HTA resistente con compromiso renal, se deben usar diuréticos de asa, pero sin olvidar que en el caso de furosemida debe administrarse 2 veces al día. Otra medida recomendada es pasar una de las drogas a toma vespertina, se ha demostrado que ayuda al manejo tensional en la mayoría de los casos.

Estudios recientes indican que el agregado de espironolactona induce una reducción tensional significativa en pacientes resistentes, aunque no se demuestre hiperaldosteronismo bioquímico (4-5). Con respecto a éste punto, los datos más significativos se obtuvieron del estudio ASCOT en el que espironolactona se usó 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 algún éxito en pacientes resistentes: uno es la estimulación eléctrica de barorreceptores y más recientemente con mayor grado de respuesta hipotensora, denervación simpática renal por radiofrecuencia, ambos procedimientos todavía están en etapa experimental y sin aval de seguimientos importantes, aunque éste último con resultados muy promisorios⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Conceptos claves para el manejo de la enfermedad

Cabe señalar que es de fundamental importancia tener en cuenta que para conseguir un correcto manejo clínico es pertinente prestar especial atención a La PA sistólica frecuentemente es menos controlada que la PA diastólica en casos de HTA resistente, las mediciones tensionales con técnica deficiente (se debería usar mapa) y la poca adherencia al tratamiento (muy frecuente), son causas comunes de seudoresistencia.

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

Las causas secundarias de HTA son más comunes en ancianos, la apnea del sueño se puede encontrar en muchos hipertensos resistentes, afecta más a hombres que mujeres, sobre todo obesos. El mecanismo de elevación tensional no se conoce bien. El uso de CPAP (modo de ventilación asistida para generar presión positiva continua en la vía aérea) 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.*