

# Hipertensión arterial refractaria

**P. ARMARIO, P. CASTELLANOS, R. HERNÁNDEZ DEL REY**

Unidad de HTA y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna  
Hospital General de L'Hospitalet. Universidad de Barcelona

**RESUMEN:** La hipertensión arterial (HTA) se define como refractaria al tratamiento antihipertensivo cuando 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 como la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica, mediante un tratamiento antihipertensivo con 3 o más fármacos, incluido un diurético, a dosis plenas. En la mayor parte de los casos la presión arterial permanece no controlada debido a la falta de control de la presión arterial sistólica. En primer lugar es necesario descartar la falta de cumplimiento de la medicación antihipertensiva, así como la existencia de una hipertensión refractaria clínica aislada, mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Por otra parte, se han descrito factores asociados a la hiperten-

sión arterial resistente, como la edad avanzada, la obesidad, la ingesta excesiva de sal y la presencia de síndrome de apnea del sueño o de hipertensión arterial secundaria.

Los pacientes con hipertensión arterial refractaria presentan una mayor prevalencia de lesiones de órganos diana o de complicaciones clínicas asociadas, pero el pronóstico de los sujetos hipertensos está estrechamente relacionado con la presión arterial obtenida durante el tratamiento. Por ello el tratamiento de estos pacientes debe incluir un plan terapéutico con múltiples fármacos. Estudios recientes han mostrado que el control de la presión arterial puede mejorar con antagonistas de la aldosterona, incluso en ausencia de hiperaldosteronismo primario.

**nefroPlus 2008; 1(2):23-32**

**PALABRAS CLAVE:** hipertensión arterial refractaria, pronóstico, tratamiento de la hipertensión arterial, lesión de órganos diana.

Correspondencia: Pedro Armario. Hospital General de L'Hospitalet. Unidad de HTA y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Avda Josep Molins 29-41 08906 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona  
Correo electrónico: Pedro.Armario@sanitatintergral.org • parmario@ub.edu

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Para llevar a cabo esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed, fundamentada sobre todo en los últimos 5 años (Enero año 2003-Septiembre 2008) utilizando los siguientes términos: hipertensión arterial resistente, hipertensión arterial refractaria, pronóstico, tratamiento antihipertensivo. Se han revisado las últimas guías nacionales e internacionales (2007-2008) sobre HTA, y el documento recientemente publicado por la *American Heart Association*.

## 1. Introducción

Se define la hipertensión arterial (HTA) refractaria como la persistencia de niveles de presión arterial (PA) mayores o iguales a 140 mm Hg de PA sistólica (PAS) y/o mayores o iguales a 90 mm Hg de PA diastólica (PAD) (o  $PA \geq 130/80$  mm Hg en diabéticos o pacientes con enfermedad renal crónica), en sujetos tratados con al

menos 3 fármacos antihipertensivos a dosis plenas, uno de ellos diurético, con un buen cumplimiento de la medicación antihipertensiva(1-3). Recientemente un documento publicado por Calhoun et al, en representación de la American Heart Association propone que aquellos sujetos tratados con cuatro o más fármacos antihipertensivos podrían ser considerados como hipertensos refractarios, aunque sus cifras de PA hayan alcanzado

la meta terapéutica(4). Esta definición, lógica desde el punto de vista clínico, no ha sido aún ampliamente aceptada y puede dificultar la comparación futura entre las distintas series.

Como se desprende de la definición anterior, el diagnóstico de HTA refractaria debe ser realizado tras la confirmación razonable en la práctica clínica del cumplimiento de la medicación antihipertensiva por parte del paciente. La prevalencia de incumplimiento en nuestro país ha descendido en los últimos años, pero sigue siendo elevada(5).

Un estudio llevado a cabo en 43 pacientes con HTA refractaria, en los cuales se hizo la monitorización del cumplimiento mediante un dispositivo electrónico, se observó que dicha monitorización se asoció a una mejoría significativa de la presión arterial a los 2 meses(6) La PA se normalizó en una tercera parte de los casos y se comprobó que existía un mal cumplimiento enmascarado en un 20% de los mismos. La buena relación entre el médico y el paciente, la oportuna educación sanitaria, en la que la enfermera juega un papel importante, y la simplificación del tratamiento son estrategias básicas para optimizar el cumplimiento.

Hay que recordar, especialmente en ancianos la necesidad de descartar una pseudohipertensión, entendida como aquella situación en la cual la PA medida mediante el manguito de presión es inapropiadamente alta con relación a la presión intraarterial, debido a rigidez arterial(7). Este fenómeno es más frecuente en ancianos, y debe sospecharse ante la ausencia de lesiones de órganos diana a pesar de valores altos de PA determinados mediante el método auscultatorio. Aunque clásicamente se ha propuesto la maniobra de Osler como método de despistaje, este método tiene un escaso valor predictivo(8).

## 2. Prevalencia de HTA refractaria

La HTA refractaria es un problema clínico frecuente, no solo en unidades especializadas, sino también en el ámbito de la asistencia primaria. Es difícil conocer la prevalencia exacta de esta entidad; en un amplio estudio de cohortes, Alderman et al (9) encontraron que sólo el 2,9% de los sujetos fueron resistentes al tratamiento, mientras que la prevalencia en centros terciarios oscila entre el 5 y el 20% (10), en función de los criterios utilizados para remitir a los pacientes hipertensos a unidades especializada. En los ensayos clínicos se ha visto que afecta a un 20-30% de los hipertensos.

Entre los factores que se asocian a la HTA refractaria cabe destacar los siguientes: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. También se ha observado una asociación con la elevada ingesta de sal o de alcohol, y la raza negra.

Estos aspectos serán tratados más detalladamente a continuación.

**Tabla 1 Fármacos que pueden interferir con el control de la HTA**

- Analgésicos no narcóticos. AINES, incluyendo AAS e inhibidores COX2
- Agentes simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, medicamentos anorexígenos, cocaína).
- Estimulantes (anfetaminas, otros)
- Alcohol
- Anticonceptivos orales
- Ciclosporina
- Eritropoyetina
- Regaliz
- Algunas hierbas

## 3. Mecanismos y causas de HTA secundaria

Entre los mecanismos que contribuyen al desarrollo de HTA refractaria, cabe destacar la expansión de volumen, secundaria a la excesiva ingesta de sal, y la retención de sodio debida a enfermedad renal crónica o al uso inadecuado de diuréticos(11). La elevada ingesta de sal también contribuye al desarrollo de HTA refractaria al tratamiento. En una serie de pacientes remitidos a un centro de referencia por dicho motivo, la media de ingesta de sal, valorada a través de la excreción de Na en orina de 24 horas, fue de 10 g al día(12).

Es bien conocido que la obesidad se asocia a formas más graves de hipertensión arterial y a la necesidad de un incremento en el número de fármacos antihipertensivos para lograr un adecuado control de la HTA. Los mecanismos no son bien conocidos, pudiendo estar involucrados la alteración en la excreción de sodio, y la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina. También se ha observado una asociación entre resistencia a la insulina e HTA refractaria(13-14).

Por lo que respecta al alcohol, la ingesta de niveles elevados de alcohol, superiores a 60 g al día puede suponer una causa de HTA refractaria. Un estudio llevado a cabo en nuestro país, puso de manifiesto que el cese de la ingesta de alcohol, en individuos que lo ingerían previamente de forma importante, supuso una reducción de los niveles de PA sistólica y diastólica durante 24 horas de 7,2 y 6,6 mmHg(15).

La relación entre HTA y enfermedad renal crónica es bidireccional, pues la HTA puede facilitar la aparición y progresión de la enfermedad renal crónica, y ésta a su vez es una causa de aparición o empeoramiento de los niveles de PA, probablemente por el aumento de reten-

**Tabla 2 Causas secundarias de HTA refractaria****Frecuentes:**

- Síndrome de apnea del sueño
- Enfermedad renal parenquimatosa
- Hiperaldosteronismo primario
- Estenosis arteria renal

**Poco frecuentes:**

- Feocromocitoma
- Cushing
- Hiperparatiroidismo
- Coartación de aorta
- Tumor intracraneal

ción de sodio y la expansión de volumen consiguiente con liberación de sustancias vasoconstrictoras, como la angiotensina II y la noradrenalina(16).

De hecho, a medida que avanza el grado de insuficiencia renal, se hace más difícil conseguir el control de la presión arterial, especialmente el control de la PA sistólica(17). Esto explica que entre los paciente hipertensos visitados por nefrólogos, la HTA resistente constituyan hasta el 50% de los casos(18). Marín et al(19) han confirmado el bajo grado de control de la HTA en pacientes con enfermedad renal crónica. La insuficiencia renal parenquimatosa, cuyas principales causas son la diabetes mellitus y la propia hipertensión arterial, constituyen con frecuencia una causa de HTA refractaria.

Los efectos de estos fármacos sobre la presión arterial y su control pueden ser muy variables, siendo poco significativos en algunos sujetos, mientras que otros pueden presentar elevaciones importantes de la PA. En la **TABLA 1** podemos ver los fármacos que pueden interferir con el control de la HTA, facilitando la aparición de HTA refractaria(20).

Debido a su uso amplio en la población general hay que resaltar especialmente el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Un metanálisis ha mostrado que el incremento medio es de 5 mmHg(21). Por otra parte los AINEs pueden amortiguar el efecto antihipertensivo de muchos antihipertensivos como los diuréticos, IECAs, ARAII y betabloqueantes, sin olvidar la posibilidad de que su administración conjunta a algunos de estos fármacos incrementa la posibilidad de producir un empeoramiento de la función renal.

En la **TABLA 2** se pueden observar las causas de HTA secundaria que pueden manifestarse como HTA refractaria, por lo que en estos casos puede ser coste efectivo el despistaje de las mismas (22-24), si previamente se confirma que son sujetos con HTA refractaria verdadera, mediante la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)(25), como será tratado poste-

riormente. De éstas vamos a desarrollar a continuación dos de ellas, que son las que se asocian con mayor frecuencia a HTA refractaria y que están ampliamente contempladas en la literatura de los últimos años: el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de apnea del sueño.

**Hiperaldosteronismo primario e HTA refractaria:** El hiperaldosteronismo primario engloba diversos procesos que se caracterizan por un incremento crónico en la secreción de aldosterona de forma autónoma (parcial o totalmente) de su regulación por el sistema renina-angiotensina. Es un síndrome que presenta diversas etiologías y que puede manifestarse de formas diferentes, desde elevaciones ligeras de la PA, con o sin hipopotasemia, hasta casos de HTA refractaria. En la actualidad existe discrepancia sobre su prevalencia, desde la clásica (< 1%) hasta algunas series que la observan aproximadamente en el 10%, debido a la selección de los casos en consultas especializadas de HTA en pacientes en los cuales se solicita a menudo la determinación de la actividad de renina plasmática y aldosterona(26-27).

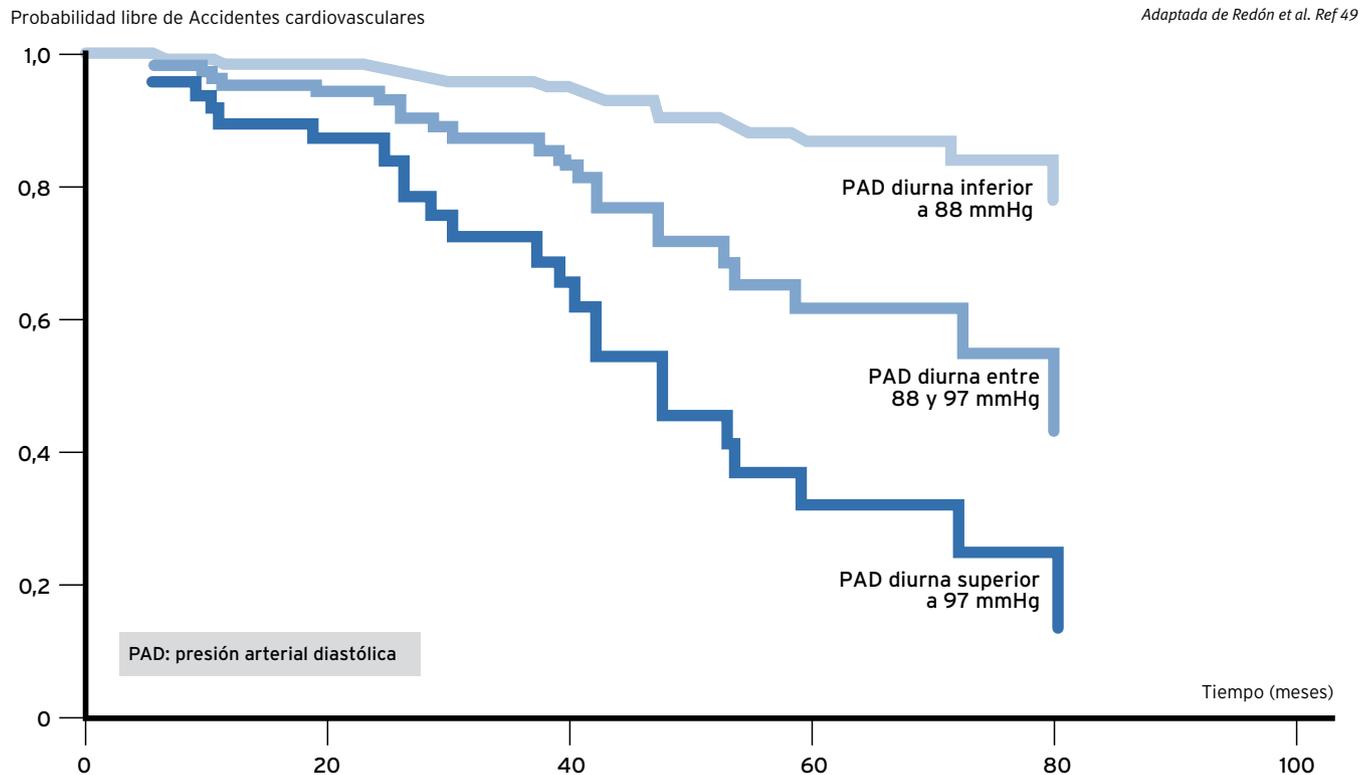
La prevalencia de hiperaldosteronismo primario es más elevada en las formas más graves de HTA. Mosso et al(27) observaron una prevalencia del 1,9% en sujetos con HTA grado 1, del 8% en los hipertensos grado 2 y del 13,2% en los hipertensos grado 3. Otras series han encontrado hiperaldosteronismo primario en el 20% de los casos(28).

Una dificultad añadida en el proceso diagnóstico de este síndrome en los sujetos con hipertensión refractaria, es el no poder hacer un estudio sin fármacos antihipertensivos. Es bien conocido el efecto que los distintos antihipertensivos pueden tener en las determinaciones de aldosterona y de actividad de renina plasmática. Mulatero et al(29) en un estudio publicado hace seis años, llevado a cabo en 230 pacientes con hipertensión arterial y sospecha de hiperaldosteronismo primario, observaron que los alfabloqueantes, podrían ser utilizados en los casos en que no se puede suspender la mediación antihipertensiva (prácticamente la totalidad de los sujetos con HTA refractaria); un calcioantagonista no dihidropiridínico (el amlodipino) dio lugar a un pequeño porcentaje de falsos negativos, por lo que también podría ser utilizado si es estrictamente necesario para el control de la presión arterial, mientras que los betabloqueante dan lugar a un incremento en la tasa de falsos positivos. Por lo que respecta a los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII), en este estudio el irbesartan se asoció a una elevada tasa de falsos negativos.

**HTA resistente y síndrome de apnea del sueño.**

Los trastornos respiratorios del sueño, cuya variante extrema sería el síndrome de la apnea del sueño, se caracterizan por episodios intermitentes, parciales o

**Figura 1. Probabilidad de accidente cerebrovascular en un grupo de 86 pacientes con HTA refractaria en función de las presiones arteriales ambulatorias del período diurno al inicio del estudio.**



completos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, que interrumpen la ventilación normal y la arquitectura del sueño, y que se asocia típicamente con los fenómenos del ronquido nocturno y la y somnolencia diurna(30). En la práctica clínica este síndrome debe ser sospechado en pacientes que son obesos, hipertensos, roncadores habituales y con somnolencia diurna. Se define por un índice apnea-hipopnea (número total de apneas e hipopneas por hora de sueño) de 5 o más en asociación con excesiva somnolencia diurna. Según estos criterios, tiene lugar en el 4% de los varones y en el 2% de las mujeres de 30-60 años de edad (31,32).

Los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación significativa entre apnea del sueño obstructiva y la hipertensión arterial. Un estudio prospectivo reciente ha mostrado que este síndrome triplica el riesgo de desarrollar hipertensión arterial(33). Por otro lado, la apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo independiente de hipertensión arterial no controlada(34) y se asocia con frecuencia a HTA resistente(35).

Los mecanismos que producen la hipertensión aún no son bien conocidos, pero algunos autores han publicado el papel de la hiperactividad simpática(36) o incluso el incremento en la secreción de aldosterona(37). Los

pacientes que padecen este síndrome presentan oscilaciones de los parámetros hemodinámicos durante la noche: la frecuencia cardiaca, la presión arterial y

**Tabla 3. Afectación orgánica en la hipertensión arterial resistente (HR). Diferencias entre los resistentes verdaderos (RV) y los seudoresistentes (SR)**

	HR n=60 n(%)	RV n=38 n(%)	SR n=19 n(%)
Ictus	5 (8)	5(13)	0
Cardiopatía isquémica	6(10)	6(16)	0
Insuficiencia cardiaca	4 (7)	3 (8)	1(5)
Enfermedad vascular periférica	5 (8)	3 (8)	2(10)
Insuficiencia renal (creatinina plasmática > 130 umol/l)	3 (5)	3 (9)	0
Afectación orgánica clínica*	18 (34)	16(44)	2 (12)**

\* Definida como al menos uno de los siguientes eventos: ictus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica o insuficiencia renal.  
\*\* p= 0,019 entre los RV y SR  
Hernández del Rey R et al Ref 46

Figura 2. HTA refractaria: recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento

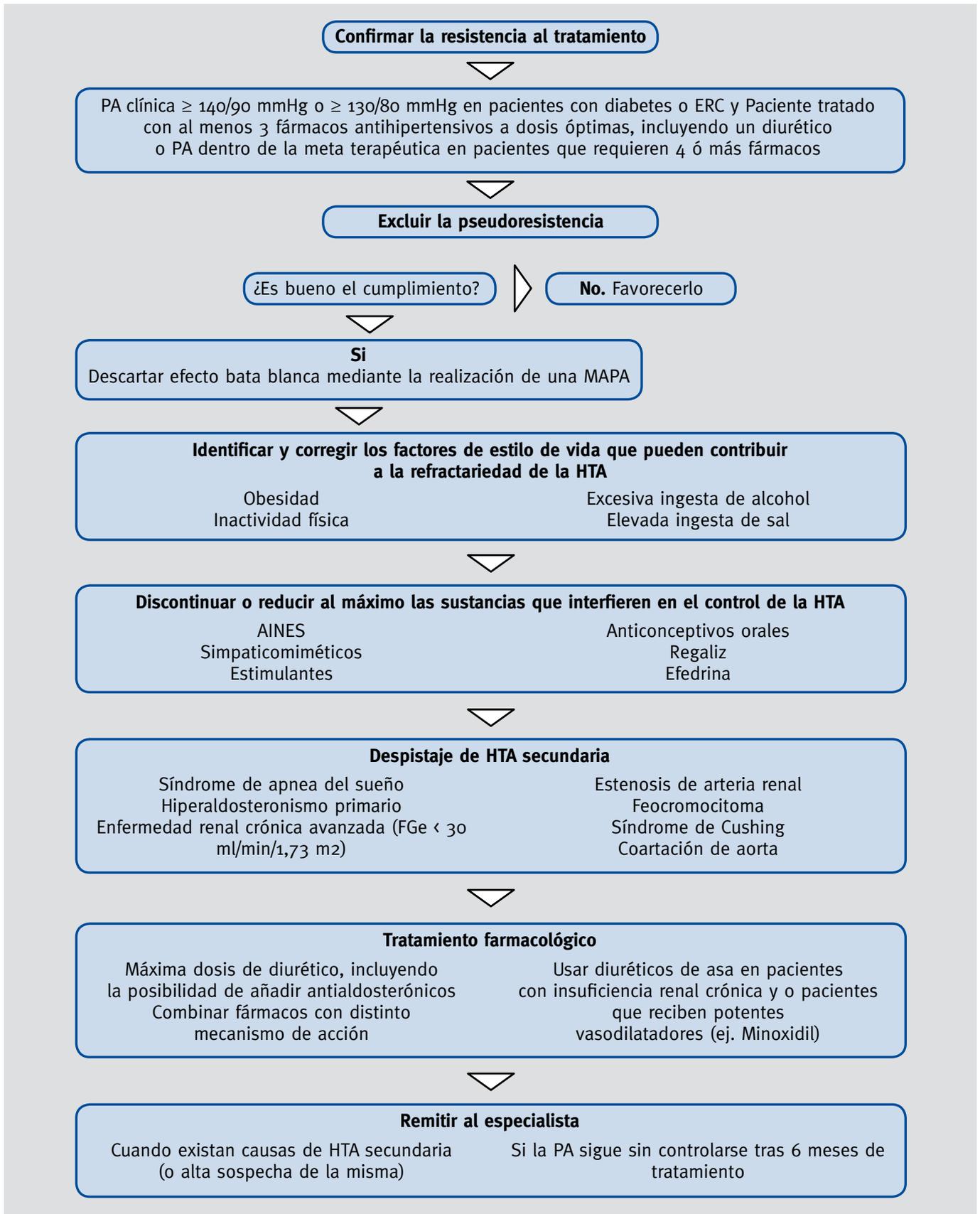
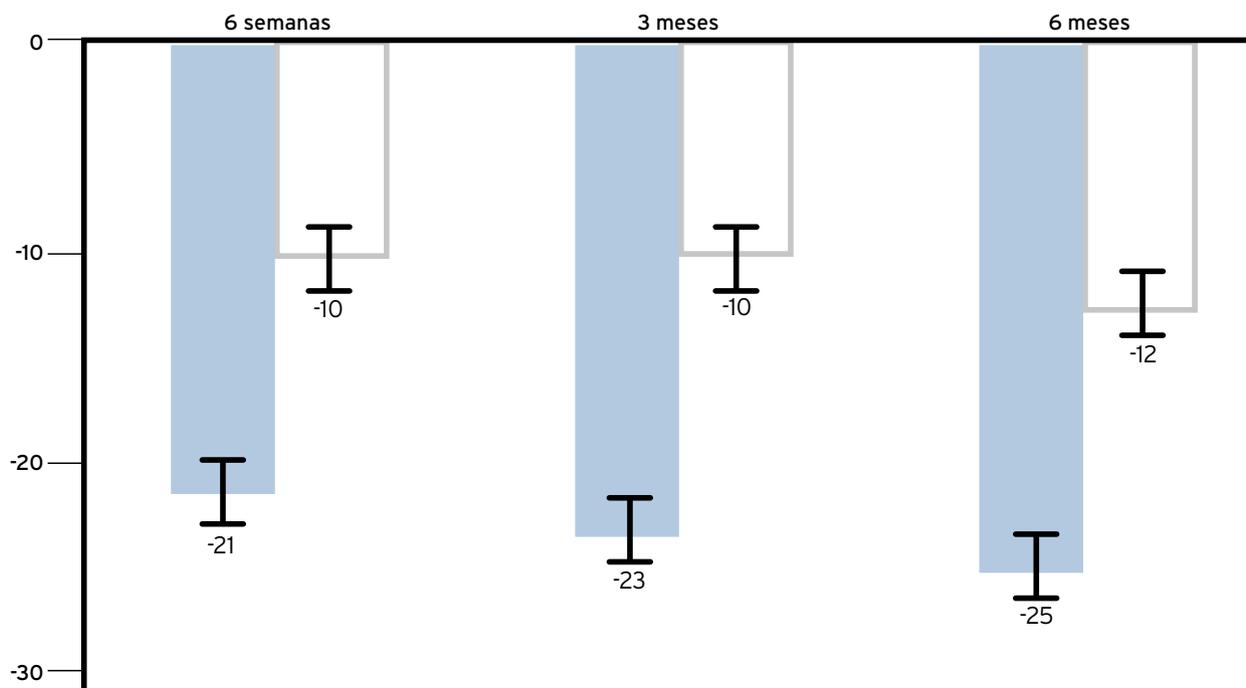


Figura 3. Reducción de la PAS y PAD a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses.



Respuesta de la PA (mm Hg)

Adaptada de Nishizaka et al. et al. Ref 57

Dosis de espironolactona utilizadas: 12,5-25 mg/día  
 PAS: presión arterial sistólica (barras rellenas)  
 PAD: presión arterial diastólica (barras vacías)

el gasto cardiaco varían constantemente debido a los eventos respiratorios repetidos y a los rápidos cambios en el estado de vigilia (microdespertares corticales). La PA que disminuye inicialmente al inicio de cada apnea, incrementa bruscamente al reiniciarse de nuevo la respiración, produciéndose unos picos de PA sistólica coincidiendo con el microdespertar de 15 a 80 mm Hg. El síndrome de apnea del sueño no solo eleva la PA, sino que incrementa de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares(38). Durante los mencionados episodios del microdespertar se han descrito episodios de angor, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, arritmias y trastornos de la conducción.

Actualmente, el tratamiento más ampliamente aceptado es la utilización de la presión positiva continua de aire durante la noche (CPAP), que previene el colapso respiratorio durante el esfuerzo inspiratorio. A largo plazo se ha observado que la CPAP disminuye la actividad simpática y mejora el control de la PA (39,40). No obstante, aún no se disponen de resultados basados en estudios prospectivos, controlados y aleatorizados que hayan mostrado que el tratamiento efectivo de este síndrome se traduzca en una mejoría de la morbilidad y mortalidad cardiovascular o cerebrovascular(41,42).

#### 4. Lesión de órganos diana y pronóstico. Diferencias entre la HTA refractaria verdadera y la HTA pseudorefractaria

Una inadecuada reducción de la PA es probablemente la principal razón por la cual los sujetos con HTA no controlada presentan una mayor afectación de órganos diana y un incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular cardiaca y extracardíacas (43-46) (TABLA 3). A su vez los sujetos con HTA refractaria presentan con elevada frecuencia otros factores de riesgo asociados (47).

Hasta un 30 % de sujetos con aparente HTA resistente presenta cifras controladas de PA cuando se determina mediante monitorización ambulatoria durante 24 horas (MAPA)(47,48). Como es bien conocido los sujetos con cifras inferiores o bien controladas en la MAPA presentan una menor afectación de órganos diana así como un mejor pronóstico en relación a los sujetos con cifras de PA más elevadas durante la MAPA. Redón et al(49) publicaron hace unos años un interesante estudio prospectivo de 86 sujetos con HTA esencial refractaria (PAD mayor de 100 mmHg a pesar de un régimen terapéutico con 3 o más fármacos antihipertensivos, uno de los cuales fuese diurético) en los que realizaron una MAPA y monitorizaron anualmente la afectación de

órganos diana así como un registro de los eventos cardiovasculares. En este trabajo, los pacientes fueron divididos en terciles según los niveles medios de presión arterial diastólica durante la actividad, y mostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares fue menor en el tercil inferior (2,2 por 100 pacientes/año) que en los pacientes del tercil medio (9,5 por 100 pacientes/año) o tercil superior (13,6 por 100 pacientes/año). El estar situado un paciente en el tercil superior representó un factor de riesgo independiente de aparición de eventos cardiovasculares, siendo el riesgo relativo de 6,20 (IC 95% 1,38-28,1);  $p < 0,02$ ) (FIGURA 1).

### 5. Conducta a seguir ante un paciente con HTA refractaria

En primer lugar se han de evaluar las situaciones descritas previamente necesarias para confirmar una HTA refractaria: El uso de al menos 3 fármacos antihipertensivos a dosis plenas, uno de los cuales ha de ser un diurético, y confirmar de forma razonable que existe un buen cumplimiento terapéutico. Deben descartarse algunas causas que contribuyen a ello, como son la elevada ingesta de sal o de alcohol, o la toma de fármacos que dificultan el control de las HTA. Deben asimismo descartarse los casos de HTA secundaria, pues se manifiestan clínicamente sin signos o síntomas típicos, pero sí en forma de HTA refractaria. Por último debe evaluarse la presencia de lesiones de órganos diana y de otros factores de riesgo asociados.

Una vez confirmado el diagnóstico clínico de HTA refractaria, se debe llevar a cabo una monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), para detectar al aproximadamente 30% de sujetos con HTA seudorefractaria o HTA refractaria clínica aislada. Como hemos mencionado anteriormente estos sujetos presentan menor lesión de órganos diana y mejor pronóstico que los sujetos con HTA refractaria verdadera.

En la FIGURA 2 se presenta un esquema práctico para el abordaje diagnóstico y terapéutico de la HTA refractaria, adaptado a partir de la propuesta recientemente publicada por la *American Heart Association*(4). Como propone este grupo, deben ser remitidos al especialista aquellos casos con diagnóstico o sospecha de HTA secundaria, así como los sujetos con HTA refractaria verdadera que continúan con PA no controlada después de 6 meses de seguimiento.

### 6. Tratamiento de la HTA refractaria

En primer lugar hay que recordar la importancia de modificar favorablemente los cambios en el estilo de vida que contribuyen a la resistencia de la HTA al tratamiento, como son la obesidad, y la elevada ingesta de sal y alcohol.

Para conseguir un adecuado control de la PA hemos de recurrir a la prescripción de 3, 4 o más agentes antihi-

pertensivos, combinados de una forma racional tal como marcan las directrices 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología(2) y el Documento de Consenso Español 2008 firmado por diversas sociedades científicas(4). Como ya hemos mencionado estos pacientes tienen con frecuencia lesión de órganos diana o procesos clínicos asociados, que nos inclinarán inicialmente por unas u otras familias de antihipertensivos(1-3), pero con frecuencia vamos a precisar la mayoría de ellos, pues por definición todos los hipertensos refractarios reciben al menos 3 fármacos antihipertensivos, uno de ellos diurético.

Es bien conocido que los sujetos con HTA refractaria suelen tener una inapropiada expansión de volumen. El diurético más utilizado suele ser la hidroclorotiacida, a dosis de 25 mg al día, excepto en aquellos sujetos con una insuficiencia renal crónica avanzada (filtrado glomerular estimado  $< 30$  ml/min) en los que se precisa un diurético de asa(4,7). Un interesante estudio en el que se comparó la hidroclorotiacida, a dosis de 50 mg con clortalidona 25 mg/día, se observó que esta última ofreció un mejor control de la PA durante 24 horas(50). No obstante, hemos de recordar que, en nuestro país, la mayoría de asociaciones fijas incluyen la hidroclorotiacida y no la clortalidona,

Una vez confirmado que se trata de verdaderos hipertensos refractarios van a precisar un cuarto fármaco. En un paciente tratado por ejemplo con una tripleta clásica: diurético, IECA o ARAII y calcioantagonista, se podrá añadir un alfabloqueante, o bien un betabloqueante (siempre que el calcioantagonista utilizado sea de la familia de los dihidropiridínicos). No obstante, es difícil estandarizar la prescripción en un mismo sujeto de 3-4 fármacos antihipertensivos, por lo que el plan terapéutico ha de ser individualizado, en función de las características de cada uno de ellos: historia de efectos adversos, patología concomitante como la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica, e incluso los aspectos económicos de cada paciente(4).

Un aspecto interesante a tener en cuenta es la posible existencia en el contexto de HTA refractaria de un hiperaldosteronismo primario (anteriormente comentado) o bien de un perfil de renina baja(51-53). En un estudio reciente, retrospectivo, Douma et al(54), en el que estudiaron 1.616 pacientes con HTA refractaria, encontraron que 338 (20,9%) tenían un cociente aldosterona/ actividad de renina plasmática (ARP) elevado ( $> 65,16$ ) y una elevación de la concentración de aldosterona ( $> 416$  pmol/l). En este mismo estudio, se confirmó el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en 182 casos (11,8%). Por otra parte, Pimenta et al (55) observaron en un estudio de 251 pacientes con HTA refractaria, que a igual PA clínica, los sujetos con niveles elevados de aldosterona presentaban mayores niveles de PA durante la MAPA.

En la misma línea de dichos hallazgos, algunos estudios han observado una mejora en el control de pacientes con HTA resistente, mediante la utilización de espironolactona a dosis bajas. Ouzan et al(56) en un pequeño estudio de 25 pacientes

con HTA refractaria, y sin insuficiencia renal, observó que al añadir espironolactona se consiguió un control de la presión arterial (PA < 140/90 mm Hg), tras 1 mes de tratamiento en 23 de ellos. A los 3 meses de tratamiento, el número de antihipertensivos se había reducido desde 3,1+0,2 a 2,1+0,2; p< 0,02). Resultados similares han sido observados por otros autores (57), con importante reducción adicional de la PA (FIGURA 3).

La espironolactona no está exenta de efectos secundarios, por lo que es preciso monitorizar la función renal y los niveles de potasio sérico, y utilizarlo dosis bajas de 25-50 mg/día, si es bien tolerado. Recientemente, Chapman et al(58) han evaluado una serie amplia de 1.411 participantes en el estudio ASCOT, que recibieron espironolactona como cuarto fármaco antihipertensivo, por persistencia de HTA no controlada (PA media después de 3 fármacos antihipertensivos de 156,9/85,3 mm Hg). La media de dosis de espironolactona fue de 25 mg (rango intercuartil: 25-50 mg), observándose una reducción de la PA de 21,9/9,5 mmHg (IC 95%: 20,8 a 23,0/9,0 a 10,1 mmHg; p< 0,001).

Por otra parte la aparición de eplerenona, un nuevo antagonista de la aldosterona, con menor número de efectos secundarios(59), puede sin duda ayudarnos al control de estos hipertensos refractarios, respetando igualmente su contraindicación en hipertensos con alteración de la función renal o con niveles previos elevados de potasio sérico, y precisando igualmente la monitorización de la función renal y del nivel de electrolitos séricos. Hay que recordar que el riesgo de hiperkaliemia cuando se prescriben antialdosterónicos es mayor en sujetos ancianos, en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, y en sujetos que toman IECAs, ARAII o AINES(3).

Es frecuente que los hipertensos refractarios presenten un patrón non-dipper en la MAPA, por lo que debería indicarse una parte de la medicación en horario nocturno(60).

Para finalizar, no olvidar la importancia de determinar las distintas causas de HTA refractaria o seudorefractaria, analizadas a lo largo de este capítulo, y la necesidad de controlar los frecuentes factores de riesgo asociados a la HTA en estos sujetos, pues la mayoría de ellos son hipertensos de elevado riesgo cardiovascular. ◀

## { PUNTOS CLAVE }

- La HTA refractaria a 3 ó más fármacos antihipertensivos (uno de ellos diurético) a dosis plenas, es una situación común, no solo en unidades especializadas de HTA, sino también en atención primaria.
- Antes de etiquetar a un sujeto de HTA refractaria se debe confirmar de forma razonable que existe un buen cumplimiento, y se han de evaluar aquellas características de estilo de vida que ayudan al desarrollo de HTA refractaria como son la obesidad, y la elevada ingesta de sal y alcohol, o la toma de fármacos que interfieren el control de la HTA.
- Aproximadamente un 30% de los sujetos con HTA refractaria clínica confirmada, presentan un buen control de la PA durante la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), por lo que esta técnica debe llevarse a cabo en todos los sujetos con HTA refractaria.
- Los sujetos con HTA refractaria verdadera (confirmada por MAPA) presentan una elevada prevalencia de afectación de órganos diana y de otros factores de riesgo asociados, por lo que el riesgo cardiovascular es elevado.
- El pronóstico de la HTA refractaria está estrechamente correlacionado con las cifras de PA que se consiguen con tratamiento a lo largo del seguimiento, especialmente con las medidas mediante la MAPA.
- El tratamiento con más de 3 fármacos antihipertensivo ha de ser individualizado, en función de las características generales o patología concomitante del sujeto a tratar.
- La utilización de los antialdosterónicos (espironolactona) en sujetos con HTA refractaria produce una importante reducción adicional de la PA, independiente de que presenten un hiperaldosteronismo primario. Por ello debe estimularse su uso en esta situación, respetando las precauciones y recordando que la hiperkaliemia es más frecuente en sujetos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, ancianos o ingesta de AINES.

# Bibliografía

1. Seven Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252
  2. 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 the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87
  3. 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. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104-16
  4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hipertensión: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19
- \*\*Revisión muy reciente en nombre de la American Heart Association, con la participación del primer autor, experto en el tema y autor de múltiples originales y revisiones en los últimos años sobre este tópico.*
5. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martell Clarós N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria* 2006;38:325-32
  6. Burnier M, Schneider MP, Chiolero A, Stubi CLF, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-41
  7. Armario García P, Hernández del Rey R. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertension* 2006; 23:184-94
  8. Hla K, Samsa G, Stoneking H, Feussner JR. Observer variability of Osler's maneuver of pseudohypertension. *J Clin Epidemiol* 1991;44:513-8
  9. Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lampion B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(3 Pt 2):1171-5.
  10. Yakolevic M, Black H. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786-92
  11. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:239-44
  12. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and White subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:805-12
  13. Isaksson H, Cederholm T, Jansson E, Nygren A, Östergren J. Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fibre area. *Blood Pressure* 1993;2:46-52
  14. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández-Pinilla C, Avila M et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Pressure* 2003;12:149-54
  15. 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;33:653-7
  16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47
  17. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45:1119-24
  18. Kaplan NM. Resistant Hipertensión. *J Hypertens* 2005;23:1441-4
  19. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain. Cross-sectional study. *J Hypertens* 2006;24:395-402.
- \*Estudio llevado a cabo en España sobre la dificultad de controlar la PA en pacientes con enfermedad renal crónica.*
20. Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension. Interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10:556-66
  21. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
  22. Giner Galvañ V, Esteban Giner MJ. Estrategias para el despistaje de la HTA secundaria. *Hipertensión* 2006;23:284-97
  23. Alcázar JM, Rodicio JL. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:883-93
  24. Parker MG. Resistant hypertension: Core currículo 2008. *Am J Kidney Dis* 2008;52:796-802
  25. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003;8:181-5
  26. Kaplan NM. Current epidemic of aldosteronism. *J Hypertens* 2004;22:863-9
  27. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montro J. et al. Primary aldosteronism in hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42:161-5
  28. Stauch B, Zelimka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J. Prevalence of hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003;17:349-52
  29. Mulatero P, Rabia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-2002
  30. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association. Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardio-

vascular Nursing. *Circulation* 2008;118:1080-1111

31. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504

32. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnea. *Lancet* 2002;360:237-45

33. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-84

34. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:679-85

35. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7

36. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9

37. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125:112-7

38. Marín JM, Carizo SJ, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53

39. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332-5

40. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco GG, Marrone O, Castiglioni P, Romano S et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:279-86

41. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:193-202

42. Okcay A, Somers V, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:549-55

43. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-70

44. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Relation of Left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension* 2007;50:723-8

*\*\* Resultados acerca de la prevalencia de lesión de órganos diana en una serie muy amplia de pacientes con HTA refractoria.*

45. Armario P, De la Sierra A, Hernández del Rey R, Oliveras A, Poch E, Larrousse M, Roca-Cusachs A. High prevalence of Left ventricular hypertrophy in subjects with refractory hypertension. *J Hypertens* 2008; 26 (suppl 1): S255

46. Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Sánchez P, Cárdenas G, Pardell H. Target-organ damage and cardiovascular risk profile in resistant hypertension. Influence of the white-coat effect. *Blood Press Monit* 1998;3:331-7

47. Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Castellanos P. Elevada agregación de

factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc)* 2006;127:241-5

48. Oliveras A, Armario P, Hernández del Rey R, Poch E, Larrousse M, De la Sierra A, Roca-Cusachs A. Microalbuminuria is a useful tool to discriminate true refractory hypertension from isolated office refractory hypertension. *J Hypertens* 2008;26(suppl 1): S436

49. Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognosis value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8

*\*\* Importante estudio prospectivo, muy citado en la literatura, sobre la relación estrecha entre el grado de control de la PA en la monitorización ambulatoria de la PA y la aparición de episodios cardiovasculares.*

50. Ersnt ME, Carter BL, Goerd C, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman Mb et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-358

51. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low renin status in therapy resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26

52. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:604-13

53. Epstein M, Calhoun DA. The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:98-108.

*\*\* Reconoce el exceso de aldosterona como un mecanismo muy*

*importante en HTA resistente. Y que su bloqueo constituye una de los puntos importantes para el control.*

54. Douma S, Petidis K, Doulas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism I resistant hypertension. A retrospective observational study. *Lancet* 2008;371: 1921-26

55. Pimenta E, Gaddam K, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens* 2007;25:2131-37

56. Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9

57. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30

58. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever OS, Wedel H et al. Effects of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49: 839-845. *Hypertension* 2007; 49:839-45

59. Eplerenone. Cardiovascular protection. *Circulation* 2003;107:2512-8

60. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008;51:69-76