

Factores asociados a la refractariedad ante el tratamiento antihipertensivo

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Julián Segura

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Doce de Octubre. Madrid

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

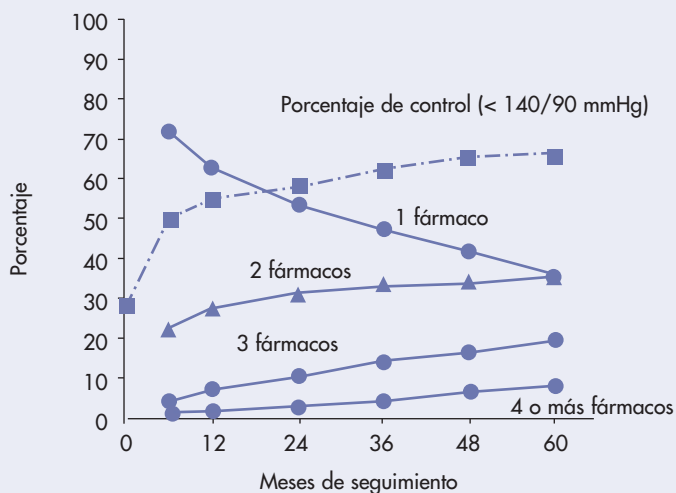
Según las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en junio del 2007 se habla de hipertensión arterial resistente o refractaria cuando un plan terapéutico que incluya medidas no farmacológicas y fármacos (al menos 3, en dosis adecuadas y bien combinados e incluyendo diuréticos) no es capaz de alcanzar los objetivos de reducción de presión arterial sistólica o diastólica. Si tenemos en cuenta esta definición, la hipertensión arterial refractaria no es tan infrecuente, pudiendo presentarse hasta en un 20-25% de nuestros pacientes. Ante todo paciente con hipertensión arterial refractaria debemos valorar de manera individualizada si tiene o no un mal pronóstico, es decir, si es un paciente de muy alto riesgo cardiovascular. En segundo lugar, es conveniente analizar en estos pacientes cuáles son los factores potenciales que están dándole refractariedad y, en un tercer paso, qué fármacos introducir como tratamiento para poder controlar de alguna manera a estos pacientes.

La prevalencia real de la hipertensión arterial refractaria es difícil de estimar dado que depende del tipo de población que analicemos ya que existen diferencias entre la población asistida en un centro de atención primaria, en una consulta especializada o en una unidad específica de hipertensión arterial. Sin lugar a dudas, donde más datos hay acerca de la prevalencia de la hipertensión arterial refractaria es en los ensayos clínicos. Destacar los resultados de un estudio realizado por Cushman y colaboradores en el cual se diferencian 4 grupos de pacientes según estén recibiendo 1, 2, 3 ó 4 o más fármacos antihipertensivos para el control de las cifras de presión arterial. Al inicio del estudio el grado de control de las cifras de presión arterial en los 4 grupos está en torno a un 27% y hay más de un 70% de sujetos que están recibiendo solamente un fármaco antihipertensivo. Un 27% recibían 3 o más fármacos antihipertensivos. A lo largo de la evolución del ensayo el porcentaje de pacientes en monoterapia no hace más que disminuir a favor de la combinación de 2, 3 y 4 o más fármacos lo cual se

asocia a un progresivo incremento del grado de control de las cifras de presión arterial, llegando al final del estudio a unos niveles de control (cifras de presión arterial < 140/90 mmHg) prácticamente en 2/3 de los pacientes a costa de la combinación de varios fármacos antihipertensivos (figura 1).

Según las últimas Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y Cardiología las causas que se asocian con hipertensión refractaria son las siguientes:

- La pobre adherencia al plan terapéutico.
- El fracaso en la modificación del estilo de vida, incluyendo la ganancia de peso corporal y la ingesta de cantidades elevadas de alcohol.
- El uso de fármacos que incrementan la presión arterial: cocaína, glucocorticoides, AINEs, etcétera.
- Apnea obstructiva del sueño.
- Causas secundarias de hipertensión arterial.
- Lesión de órgano diana irreversible o apenas reversible.
- Sobrecarga de volumen debido a un inadecuado tratamiento diurético, insuficiencia renal progresiva, ingesta elevada de sodio o hiperaldosteronismo.



Cushman WC et al. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393-404.

Fig. 1. Relación entre el número de fármacos antihipertensivos prescritos y control de las cifras de presión arterial.

Entre las causas de falsa hipertensión arterial resistente tenemos la hipertensión de bata blanca, el empleo de una técnica inadecuada al medir la presión arterial y la pseudohipertensión.

Podemos definir la pseudorefractariedad como la situación en la que, al determinar las cifras de presión arterial del paciente en consulta, éste se comporta como hipertenso refractario pero después, en su día a día, si determinamos sus cifras de presión arterial fuera de la consulta, se confirma que esa falta de control que observábamos en consulta no es tal. Éste es el caso de la hipertensión aislada en consulta o hipertensión de bata blanca.

Un estudio publicado por Banegas y colaboradores a principios de este año en *Hypertension* relacionado con la base de datos de MAPAPRESS (proyecto de la Sociedad Española de Hipertensión en el cual se han ido incorporando más de 1.000 investigadores con la posibilidad de realizar monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) tanto en atención primaria como en especializada) compara el grado de control de las cifras de presión arterial, utilizando la presión en consulta y la presión ambulatoria, clasificando a los pacientes en 4 grupos. El primer grupo de pacientes (18,2%) está formado por aquellos en los que la presión en clínica y la presión ambulatoria concuerdan en que el paciente está controlado mientras que el segundo grupo de pacientes (43%) son aquellos con una presión tanto ambulatoria como en consulta elevada y por tanto ambas concuerdan en que el paciente no está controlado. El tercer grupo de pacientes (33,4%) son aquellos que en consulta presentan cifras de presión arterial por encima de 140/90 mmHg pero cuando se les realiza una MAPA los controles ambulatorios están por debajo de 135/85 mmHg: éstos son los pacientes que se comportan como hipertensos con fenómeno de bata blanca o hipertensión aislada en consulta. Por último tenemos, un grupo de pacientes (5,4%) cuyas cifras de presión arterial en consulta son inferiores a 140/90 mmHg e inferiores a 135/85 mmHg al realizar la MAPA y por tanto no hipertensos. La utilización de la MAPA va a permitir distinguir a pacientes que en consulta parecerían hipertensos resistentes pero que en realidad no son tal. Prácticamente la mitad de los pacientes que en consulta parecen ser hipertensos refractarios realmente son hipertensos de bata blanca (hipertensión aislada en consulta pero controlados fuera de ella) (figura 2).

Otra causa de pseudohipertensión refractaria o pseudorrefractariedad tiene que ver con aspectos técnicos en cuanto a medida de presión arterial. Existe en la actualidad una gran prevalencia de obesidad en la población hipertensa siendo pacientes a los cuales a veces es difícil ajustar el manguito apropiado. En el año 2005 se publicaron en la revista *Hypertension* las recomendaciones generales de medida de presión arterial. Recordaremos, por su importancia, que podemos infraestimar o medir erróneamente los niveles de presión arterial cuando utilizamos un manguito más corto o estrecho que no es el apropiado para el diámetro

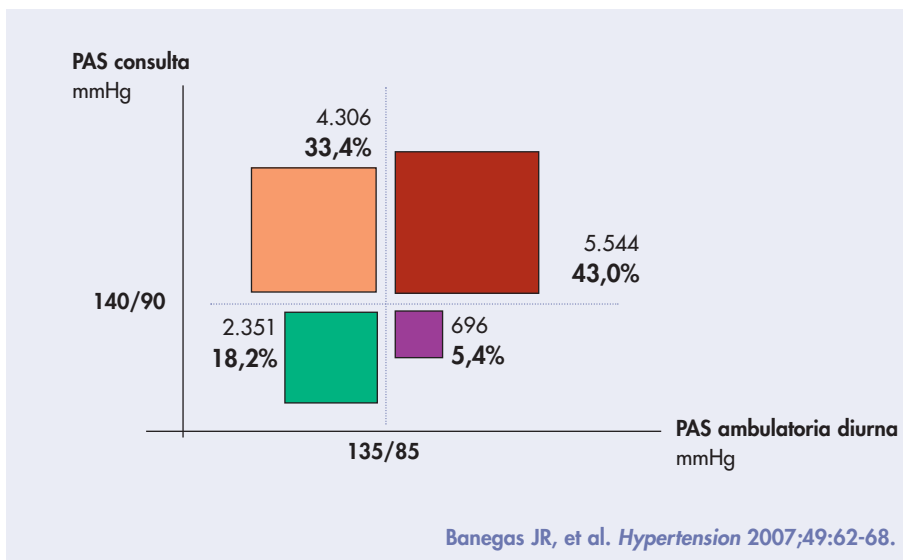


Fig. 2. Control de PA en 12.897 hipertensos tratados según PA sistólica en la consulta y PA sistólica ambulatoria.

del brazo del paciente; por ello, es preferible usar un manguito mayor del necesario en vez de utilizar uno más corto (siempre que dispongamos en las consultas de los manguitos adecuados al tamaño de cada brazo).

Otra causa de hipertensión arterial resistente es la pseudohipertensión que aparece en sujetos de edad avanzada con aterosclerosis severa, muchas veces con calcificaciones de las arterias periféricas, en los cuales la presión que hay que ejercer con el manguito para ocluir la arteria es muy elevada (incluso a veces no se llega a ocluir la arteria) y por lo tanto vamos a estar midiendo presiones arteriales sistólicas mucho más elevadas que las verdaderas. Los clásicos hablaban de la posibilidad de palpar el pulso radial o braquial cuando el manguito estaba inflado al máximo (maniobra de Osler positiva), teniendo dicha maniobra una sensibilidad muy baja.

La pobre adherencia al plan terapéutico o el escaso cumplimiento por parte del paciente es otra de las causas de hipertensión arterial resistente. En ocasiones el paciente no está controlado porque no cumple la pauta que le hemos prescrito, al paciente se le puede olvidar tomar las pastillas, a veces no las toma porque se toma "sus vacaciones terapéuticas", es frecuente que tenga olvidos ya que el paciente de edad avanzada puede tener déficit de memoria y la mayoría de las veces el paciente tiene una educación sanitaria deficiente sin que tenga percepción del riesgo cardiovascular que presenta. También hay causas relacionadas con la medicación como es la presencia de efectos secundarios, el coste de la

medicación, el empleo de esquemas complejos de tratamiento o la utilización de dosis insuficiente de medicación. En una revisión publicada en 2005 por Kaplan en *Journal of Hypertension* destaca que, para mejorar la adherencia al cumplimiento del tratamiento, habrá que revisar aspectos relacionados con el paciente, con los fármacos que estamos utilizando y cuál es nuestra actitud en el día a día tanto a la hora de prescribir las dosis adecuadas, utilizar esquemas terapéuticos que sean lo más fácilmente aplicables y cumplibles por el paciente y, por supuesto, debemos luchar contra la inercia clínica que podemos notar en la práctica clínica diaria. La dificultad a la hora de mejorar los cambios en el estilo de vida se relaciona con la presencia de hipertensión arterial resistente. Además, el empleo de otros fármacos puede tener influencia en la elevación de las cifras de presión arterial por lo que merece la pena al realizar la historia clínica revisar todos los fármacos que el paciente puede estar recibiendo y que influyen en el mal control de sus cifras de presión arterial.

El síndrome de apnea del sueño es otra causa incluida entre los factores relacionados con la hipertensión refractaria. El año pasado se publicó una revisión acerca de la relación existente entre la apnea obstructiva del sueño y los cambios en las cifras de presión arterial. Existe una relación directa entre el número de episodios de apnea o hipopnea y la aparición de hipertensión o el agravamiento de las cifras de presión arterial; a medida que dichos episodios van aumentando la posibilidad de desarrollar hipertensión arterial va en aumento (figura 3). Ante todo paciente con hipertensión arterial refractaria deberíamos

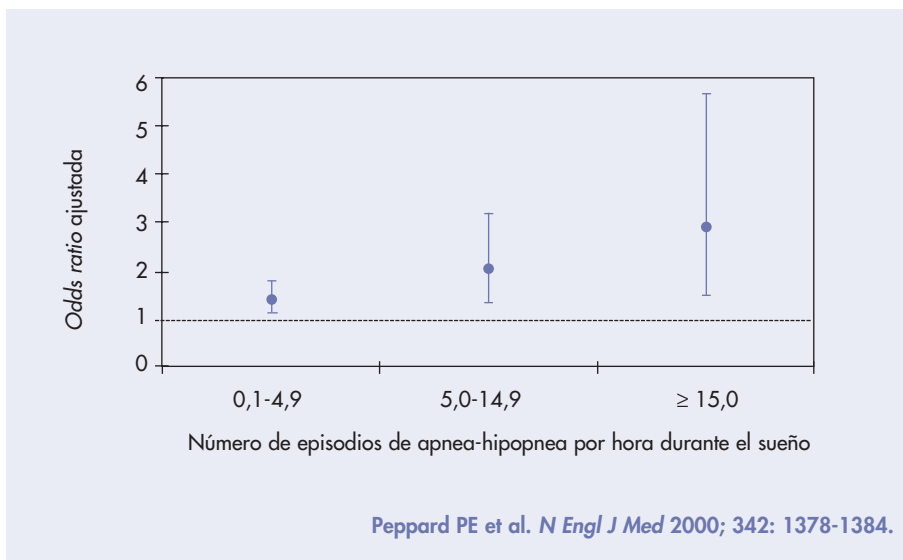


Fig. 3. Relación entre la apnea obstructiva del sueño y las cifras de presión arterial.

interrogarle acerca de la calidad de su sueño y si es un roncadador crónico ya que cuando se mejora este trastorno de apnea nocturna mejora el control de las cifras de presión arterial.

Ante un paciente diagnosticado de hipertensión arterial refractaria que no se controla con el esquema terapéutico adecuadamente prescrito hay que tener en cuenta las causas de hipertensión arterial secundaria y de forma periódica reevaluar el diagnóstico de hipertensión arterial esencial ya que debemos tener en cuenta la presencia de algunos factores que no estaban previamente presentes pero que a lo largo del tiempo aparezcan y nos indiquen la presencia de una causa secundaria de hipertensión.

La presencia de lesión de órgano diana es otra causa clara de hipertensión arterial refractaria y lo que las guías recomiendan en ese sentido es iniciar el tratamiento antihipertensivo de forma precoz de modo que se instaure antes de que la lesión de órgano diana ya esté establecida ya que nos va a condicionar una mejor evolución y un mejor grado de control.

Otra causa frecuente de hipertensión arterial refractaria es la sobrecarga de volumen, bien debida a una pauta de diurético escasa, bien a la presencia y progresión de la propia insuficiencia renal, la elevada ingesta de sodio o la presencia de hiperaldosteronismo. En todas estas situaciones el grado de control de las cifras de presión arterial va a estar dificultado. Kaplan recomienda que el uso de diuréticos de asa se reparta a lo largo del día o que se utilicen diuréticos de vida media larga para mantener ese estado de depleción de volumen durante la mayor parte del tiempo ya que muchas veces pensamos que un paciente que recibe una dosis matutina de un diurético de asa está recibiendo una dosis correcta cuando en realidad la furosemida y la torasemida tienen una vida media que no cubre las 24 horas.

Según un estudio realizado por Cushman y colaboradores, las características clínico-analíticas que nos pueden ayudar a identificar a pacientes hipertensos refractarios en nuestra práctica clínica son las siguientes: niveles de presión arterial más elevada al inicio, la edad (a mayor edad mayor posibilidad de refractariedad), la raza negra, la presencia de diabetes mellitus, la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), el uso de tratamiento antihipertensivo previo (lógicamente el hipertenso que ya ha necesitado más tratamiento tiene más posibilidades de estar falto de control) y la presencia de afectación de órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda o elevación de las cifras de creatinina plasmática). Los factores predictores de necesidad de 2 o más fármacos son los siguientes: la cifra de presión arterial al inicio, el sexo femenino, la presencia de enfermedad aterosclerótica, la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), el uso previo de tratamiento antihipertensivo o la lesión de órgano diana en forma de hipertrofia ventricular izquierda. Concluye que no existe ningún marcador analítico o bioquímico que nos ayude a reconocer a ciencia cierta cuál de nuestros pacientes es hipertenso refractario.

Un trabajo publicado hace un par de años en *American Journal of Hypertension* trata acerca de la posibilidad de reconocer a los pacientes hipertensos resistentes verdaderos y la utilidad en ellos de la MAPA y de otras determinaciones o variables clínicas. Fueron incluidos 500 sujetos que se clasificaron en 2 grupos tras la realización de la MAPA: refractarios verdaderos y refractarios de bata blanca. Cuando analizamos las distintas características clínicas de los pacientes hipertensos refractarios y de los pacientes con hipertensión de bata blanca encontramos que el paciente hipertenso refractario verdadero es mayoritariamente varón, presenta una edad inferior al hipertenso de bata blanca, tiene un hábito de vida más sedentario y presenta más frecuentemente lesión de órgano diana en forma de insuficiencia cardiaca, afectación retiniana e hipertrofia ventricular izquierda. Respecto a los datos analíticos en el paciente hipertenso refractario sólo aparece una ligera hipopotasemia. También aparece como un marcador significativo de hipertensión refractaria verdadera la afectación renal, tanto en su forma de microalbuminuria como de macroalbuminuria, y la presencia de daño orgánico en forma de hipertrofia ventricular izquierda determinada por ecocardiograma o electrocardiograma. Muxfeldt y colaboradores han publicado los factores relacionados con la presencia de hipertensión refractaria generando una especie de puntuación o score en función del cual vamos a tener una mayor o menor probabilidad de estar ante un paciente hipertenso refractario: el sexo masculino, la presencia de cifras de presión arterial sistólica en consulta por encima de 180 mmHg, una cifra de potasio por debajo de 4,5 y una glucosa en ayunas por encima de 7 mmol/l se puntúan con 1 punto; una proteinuria de 24 horas por encima de 200 mg al día y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (según los criterios de Cornell) puntúan 2 puntos. En función de la puntuación que el paciente obtiene, la probabilidad de encontrarnos ante un hipertenso refractario verdadero puede pasar desde un 43% en sujetos que no tengan ningún punto hasta un 100% en los que obtienen 7-8 puntos en sentido ascendente.

Abordaje terapéutico del paciente con refractariedad al tratamiento

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Jose María Pascual

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.
Hospital de Sagunto. Valencia

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos, los cuales han ido titulando los fármacos de forma progresiva y al mismo tiempo controlando la adherencia a los mismos, demuestran que la hipertensión arterial refractaria es una entidad de modo alguno desconocida. Aproximadamente 1 de cada 4 ó 5 pacientes tratados (20%) son considerados *a priori* hipertensos resistentes, refractarios o difíciles de controlar en una unidad de hipertensión arterial estándar.

Ante la sospecha de hipertensión arterial resistente, en la primera visita, lo más importante es descartar la pseudohipertensión, sobre todo la hipertensión de bata blanca. Además, debemos realizar una historia clínica detallada, comprobar la adherencia al tratamiento, ajustar el tratamiento farmacológico (dar dosis plenas) y valorar la posibilidad de interacciones farmacológicas (AINEs, alcohol, simpaticomiméticos, anticonceptivos, corticoides, regaliz, eritropoyetina, ciclosporina, tacrolimus, antidepresivos tricíclicos). Se puede realizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) inicialmente aunque respecto a este punto no hay criterios claros referentes a cuándo realizarla aunque es evidente que la MAPA es fundamental en el seguimiento del paciente.

En sucesivas visitas es razonable el realizar una búsqueda de lesión de órgano diana. Cuando un paciente tiene hipertensión arterial resistente, por definición, es un paciente con alto riesgo cardiovascular. Por lo tanto, el que nos encontremos lesiones de órgano diana realmente puede modificarnos la actitud terapéutica en lo que respecta al tratamiento farmacológico a prescribir pero no modifica su riesgo cardiovascular ya que éste de por sí ya es alto. En segundo lugar, hay que descartar la existencia de hipertensión arterial secundaria, fundamentalmente si al realizar la historia clínica hay datos que lo sugieren. La presencia de hiperaldosteronismo como causa oculta de hipertensión arterial resistente es una etiología siempre a descartar por su relativa frecuencia. El resto de causas endocrinas (trastornos tiroideos, feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo) se deben descartar única y exclusivamente si hay indicación o sospecha clínica utilizando el sentido clínico común.

En el estudio de un paciente con hipertensión arterial resistente debemos tener en cuenta también la hipertensión arterial vásculo-renal. Con la edad aumenta su prevalencia, siendo una causa frecuente de que pacientes que en teoría estaban bien controlados lleguen un instante en que se controlen mal. En este grupo de pacientes hipertensos se debe realizar una ecografía abdominal para valorar la silueta renal, descartar una nefropatía y ver al mismo tiempo la aorta. Es una exploración sencilla, barata y asequible.

Hace varios años se empezaron a publicar series cortas que mostraban la tremenda eficacia que tiene la espironolactona en el manejo de la hipertensión arterial refractaria. Destacar un trabajo que incluyó a 25 pacientes en los que se evidenció un descenso significativo en las cifras de presión arterial tras la administración de este fármaco. Posteriormente se ha realizado otra serie de estudios, con pocos casos, en los que se evidencia un descenso precoz de las cifras de presión arterial y mantenido a lo largo de 6 meses de seguimiento, siendo el descenso ciertamente significativo (25 mmHg para la presión arterial sistólica) (figura 1).

Se han realizado pocos estudios controlados pero podemos destacar uno de ellos en el cual a un grupo de pacientes se les administró la terapia estándar y a otros se les dio espironolactona. En 42 pacientes, a los cuales se les administró espironolactona, el descenso de las cifras de presión arterial fue significativo.

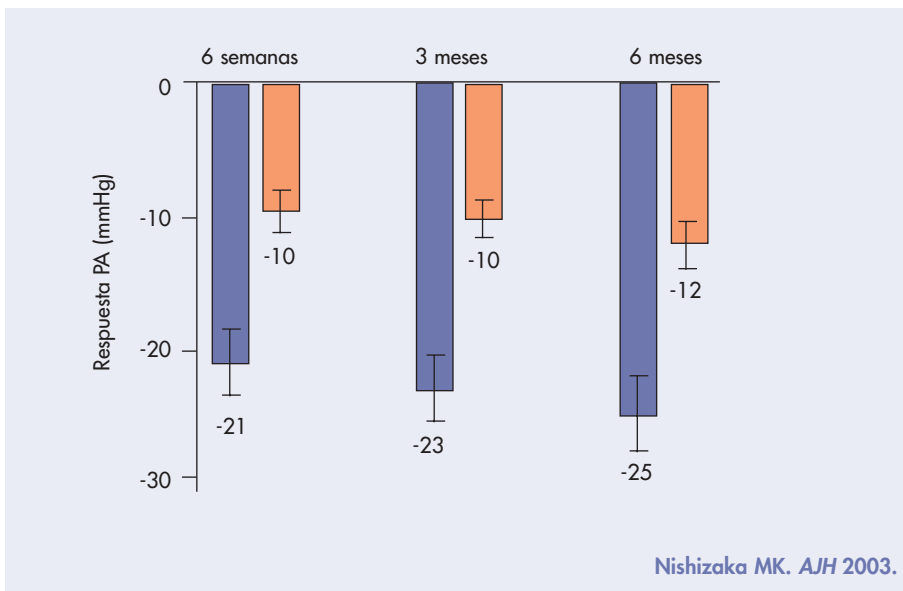


Fig. 1. Efectividad de los antagonistas de la aldosterona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente.

Destacar los resultados de un estudio realizado sobre un grupo de pacientes, entre los cuales el 22% presentaban hipertensión arterial resistente, viendo cuál ha sido la respuesta a la introducción de la espironolactona. En 95 pacientes, los cuales tenían una función renal normal y una cifra de potasio superior a 3,5, al darles espironolactona como cuarto fármaco el descenso en las cifras de presión arterial fue de 29 mmHg para la sistólica y de 12 mmHg para la diastólica. Al final del estudio, el 40% de los pacientes que previamente no estaban controlados tenían la presión arterial controlada. Los factores que se relacionaron con un peor control fueron la presencia de cifras de presión arterial inicial superiores a 180 mmHg y la diabetes mellitus (figura 2).

La espironolactona no es el único fármaco que se ha utilizado en el manejo de la hipertensión arterial resistente. La eplerenona es un fármaco que no se encuentra autorizado para el tratamiento de la hipertensión arterial por ficha técnica pero que es probablemente el sustitutivo natural de la espironolactona dado que tiene muchos menos efectos secundarios, especialmente en los hombres. Estudios con eplerenona han evidenciado un descenso de 22 mmHg en las cifras de presión arterial sistólica y de 10 mmHg en la diastólica en 22 casos (figura 3).

Dado que según los resultados evidenciados en los ensayos clínicos los fármacos antialdosterona son tan eficaces en el manejo de la hipertensión arterial resis-

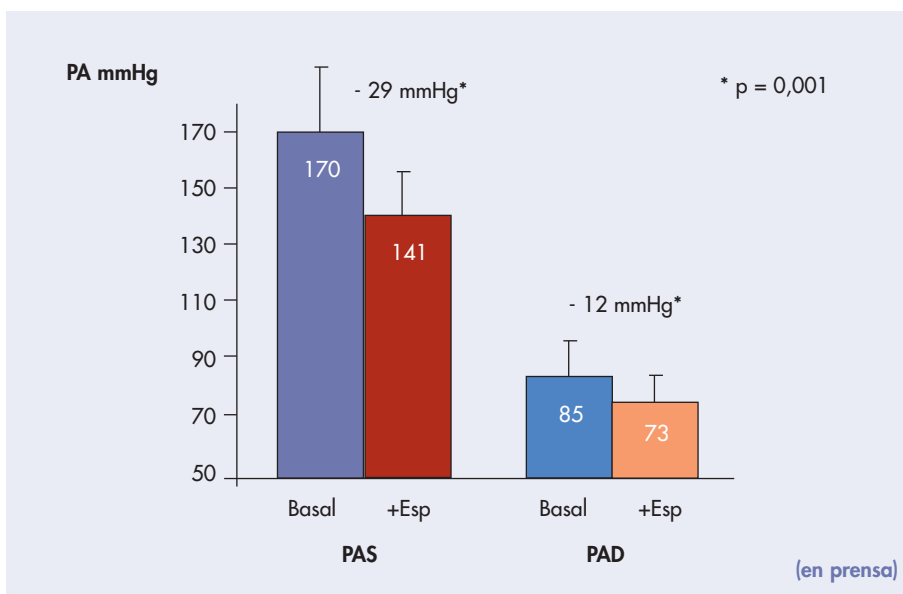


Fig. 2. Reducción de los valores de PA tras añadir espironolactona en pacientes con HTA refractaria (n = 95).

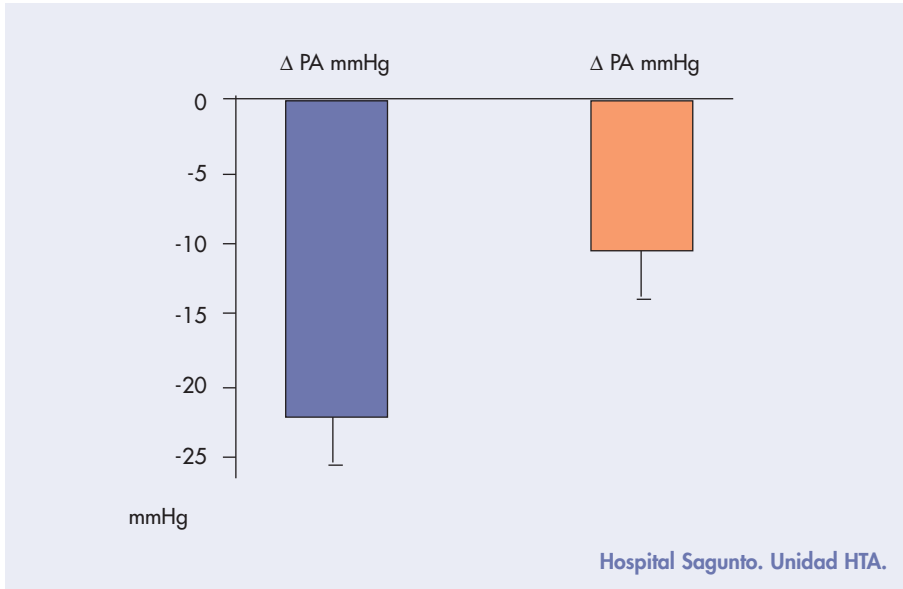


Fig. 3. Respuesta a eplerenona en pacientes con HTA refractoria ($n = 22$).

tente deberíamos preguntarnos si dicha eficacia no será debida a que hay una prevalencia ciertamente aumentada de hiperaldosteronismo primario en este subgrupo de pacientes y si la determinación de los valores basales de renina o el cociente aldosterona/renina podría guiarnos inicialmente a la hora de indicar un tratamiento u otro. En un estudio se concluyó que los pacientes con valores de renina suprimidos respondían de una forma similar al resto de pacientes cuando se les administraba un fármaco antialdosterona, lo cual plantea indudables preguntas de ámbito práctico. Si realmente el cociente aldosterona/renina no va a señalarnos qué pacientes se pueden beneficiar del uso de un fármaco antialdosterona para el control de las cifras de presión arterial, uno se plantea si merece realmente la pena medírselo a todos los pacientes con hipertensión arterial resistente. En otro estudio se separaron los pacientes que tenían hiperaldosteronismo primario de los que no lo tenían y tanto la respuesta inicial como la tardía en las cifras de presiones arteriales sistólica y diastólica fue similar (figura 4). La única guía que en la actualidad sugiere el uso de espironolactona como cuarto fármaco en el manejo de la hipertensión resistente es la inglesa publicada en el año 2004, siendo la alternativa el empleo de un alfa-bloqueante.

Destacar los resultados de un estudio en el cual se comparó la eficacia de la espironolactona y un alfa-bloqueante en el control de las cifras de presión arterial. El descenso de la presión arterial sistólica fue ligeramente superior en los pacientes que recibieron espironolactona que en los que recibieron un alfa-bloquean-

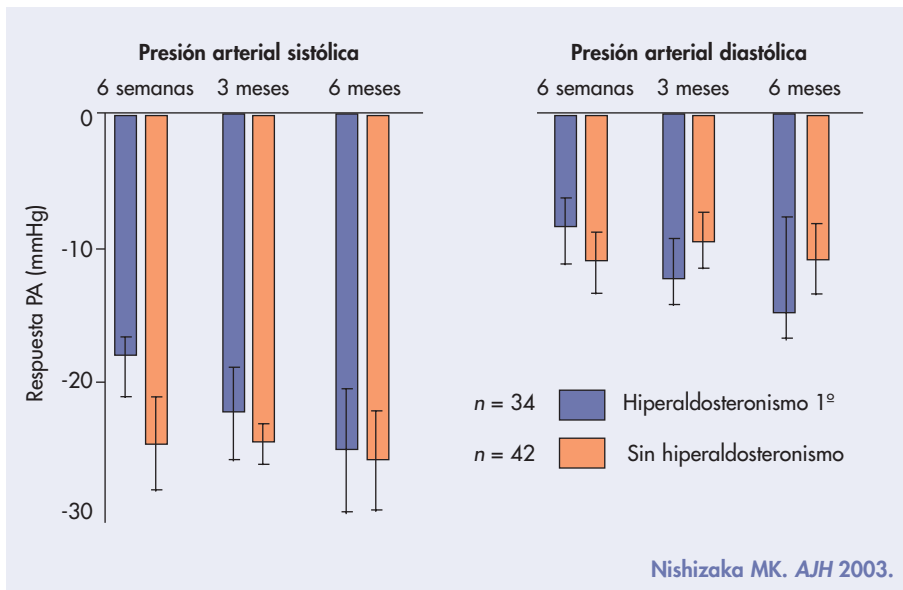


Fig. 4. Eficacia de los antagonistas de la aldosterona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente.

te, pero en ambos grupos hubo un descenso significativo de la presión arterial sistólica y la diastólica.

Algunos pacientes hipertensos con síndrome de apnea obstructiva del sueño han mejorado de forma extraordinaria cuando se les ha puesto un CPAP; sin embargo, al revisar los datos que hay en la literatura no se encuentra una respuesta tan clara del descenso de las cifras de presión arterial y, cuando se encuentra, es sobre todo en los terciles superiores de presión y, fundamentalmente, en la presión arterial nocturna. Sin embargo, están fuera de toda duda los beneficios clínicos del uso de un CPAP en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

En conclusión, ante un paciente con hipertensión arterial resistente debemos:

- Realizar una historia clínica detallada, una exploración física minuciosa y descartar la pseudohipertensión (hipertensión de bata blanca).
- Establecer una correcta combinación terapéutica farmacológica: hoy en día el uso de diuréticos a dosis apropiadas y con una vida media larga, el uso de un IECA o ARA-II con un antagonista del calcio a las dosis apropiadas siempre es una estrategia que nos permite controlar a un porcentaje significativo de pacientes hipertensos.

- Realizar MAPA siempre que se pueda ya que tiene un factor pronóstico importante.
- Valorar las exploraciones complementarias con sentido clínico. En el manejo de la hipertensión arterial no es necesario realizar un montón de exploraciones complementarias porque muchas veces no se encontraba ninguna causa ni ayuda en el manejo del enfermo. La prevalencia de hipertensión arterial secundaria en este tipo de pacientes es mucho más alta pero en ocasiones esto no cambia el manejo del paciente.
- Tratar las comorbilidades intensamente ya que son pacientes con muy alto riesgo cardiovascular.
- Hoy en día cada vez hay más datos de que el cuarto fármaco a utilizar en un paciente con hipertensión arterial resistente son los fármacos que actúan frente a la aldosterona.

Nuevos métodos en la evaluación y tratamiento del hipertenso refractario

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Josep Redón

Hospital Clínic. Valencia

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

El porcentaje de hiperaldosteronismo primario es realmente alto y la aproximación a su diagnóstico ha llevado siempre al hecho de que tengamos que suprimir la medicación en nuestros pacientes hipertensos para poder realizar en las condiciones adecuadas la determinación de renina y aldosterona plasmáticas. Ante un paciente hipertenso refractario que sigue tratamiento con 3 ó 4 fármacos es muy difícil y en ocasiones el propio médico no se atreve a suprimir la medicación para realizar dichas determinaciones, por las dificultades que le pueda provocar al paciente el abandonar durante unos días su tratamiento debido al elevado riesgo cardiovascular que presentan. Sólo hay un estudio publicado que haya analizado el impacto de los fármacos sobre los valores de renina y aldosterona y concluye que el único fármaco que sería conveniente eliminar porque es el que más puede modificar el cociente renina/aldosterona son los beta-bloqueantes (figura 1). Si obviamos los beta-bloqueantes, podemos determinar los valores de renina y aldosterona con cualquiera de los fármacos que utilice el paciente ya que sólo vamos buscando un hecho, que el paciente tenga niveles de renina muy bajos, casi suprimidos, y unos niveles de aldosterona relativamente altos para poder diagnosticar un hiperaldosteronismo primario. En la experiencia del Dr. Redón con 125 pacientes con hipertensión arterial refractaria que fueron seguidos consecutivamente en su unidad al determinar el cociente renina/aldosterona encontraron que existía una distribución continua de valores, pero de estos pacientes, 12 de ellos tenían un hiperaldosteronismo primario. A aquellos que tenían una renina muy suprimida se les realizó una TAC de las suprarrenales, encontrándose a 12 pacientes con adenoma. Había 2 pacientes más con unos niveles de aldosterona altos muy suprimidos que se consideraron y diagnosticaron finalmente como refractarios (figura 2).

El segundo aspecto es tratar de ver qué es lo que le pasa al paciente hemodinámicamente que no nos permite reducir los niveles de presión arterial para así poder adecuar el tratamiento farmacológico. Mediante estudios no invasivos se

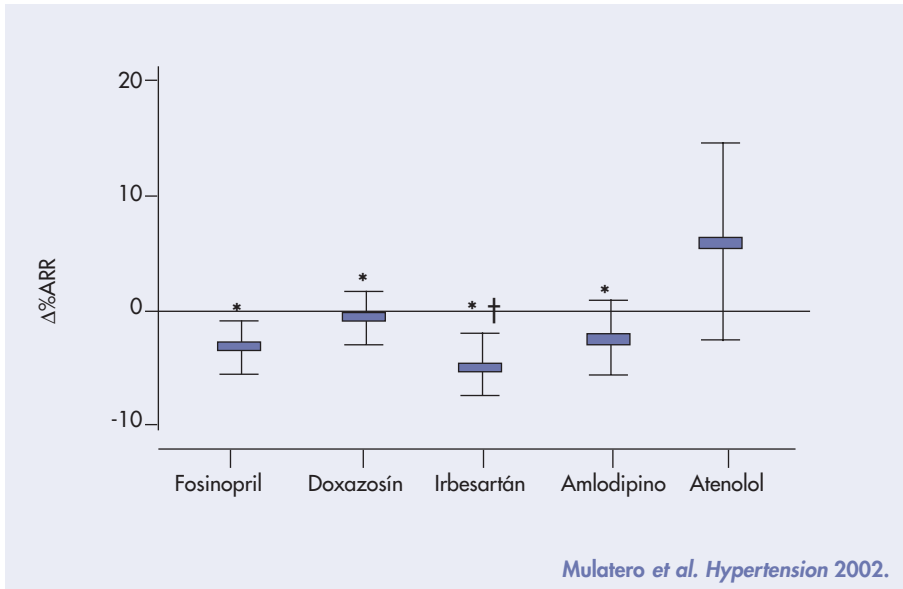
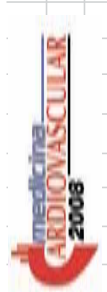


Fig. 1. Influencia de los antihipertensivos en monoterapia sobre el perfil Ald/ARR.

puede tratar de identificar este perfil hemodinámico, obteniendo una serie de parámetros como son el gasto cardíaco, las resistencias periféricas, el estado de volumen central, si hay una hiperrepleción del volumen central o no, el grado de actividades adrenérgica y colinérgica y la sensibilidad de los barorreceptores de estos pacientes. Esto se hace mediante una monitorización continua de presión arterial y frecuencia cardíaca, mediante monitorización electrocardiográfica y con el uso de la impedancia. Se hace pasar una corriente eléctrica desde la parte superior del tórax a la parte inferior, siendo la impedancia la resistencia que ofrecen los tejidos al paso de esta corriente. La mejor transmisión se hace fundamentalmente con el líquido y en cada embolada sistólica hay un movimiento de líquido importante en la cavidad torácica desde dentro a fuera. Por lo tanto, podemos obtener el gasto cardíaco traducido por los cambios de volumen que se producen dentro del tórax medido por impedancia junto a los valores de frecuencia cardíaca y con los niveles de presión arterial continua podemos calcular las resistencias. Las maniobras a realizar son un registro en situación basal, basculación o *tilt test*, aplicación de un estímulo adrenérgico (*hand-grip*) y estudio colinérgico (Valsalva). Aplicando estos métodos obtenemos un patrón según el cual sabemos si los pacientes con hipertensión arterial resistente tienen un gasto cardíaco aumentado o no, si las resistencias periféricas están elevadas o no, si hay un predominio de actividad simpática o no y si el paciente tiene baja impedancia, es decir, hay pocos cambios de volumen a nivel torácico, lo que nos



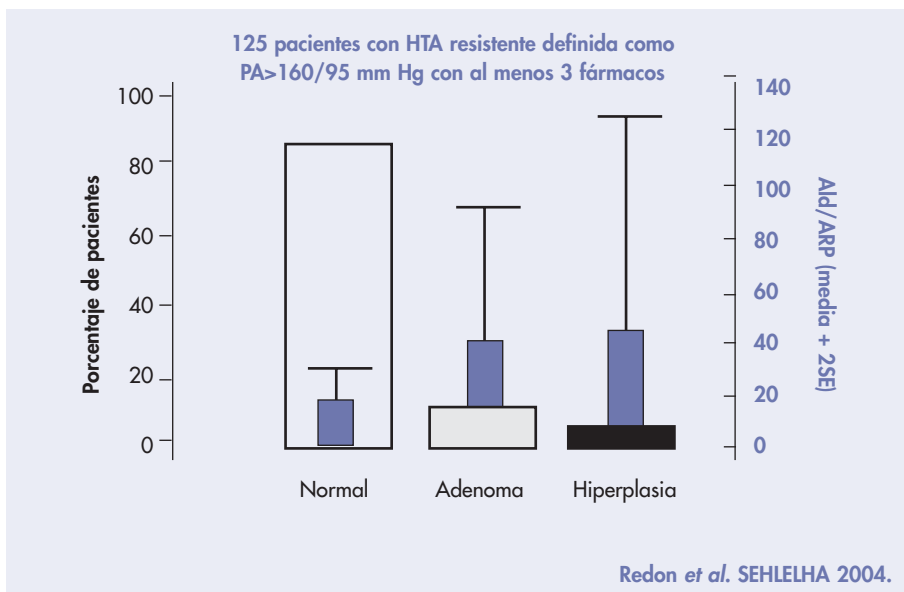


Fig. 2. Cociente Ald/ARP y diagnóstico de hiperaldosteronismo en HTA resistente.

indica que hay una repleción central de volumen importante. Con arreglo a ello podemos elegir el tratamiento farmacológico adecuado a cada situación hemodinámica (figura 3).

Hace 4 años, un grupo de la Clínica Mayo realizó un estudio controlado de seguimiento en pacientes con hipertensión arterial resistente a los cuales se les realizaba un estudio hemodinámico y según los resultados del mismo se modificaba el tratamiento mientras que en la otra rama del estudio los pacientes seguían con su tratamiento habitual. Fueron incluidos más de 130 pacientes con una edad media de 66 años de los cuales un 33% eran diabéticos, un 37% tenían insuficiencia renal leve-moderada, un 50% presentaban sobrepeso y un 21% eran hipertensos de causa secundaria. Al final, el estudio lo único que les proporcionaba era que incrementaba en número el uso de diuréticos, es decir, lo que más valor le daban ellos era el encontrar una repleción de volumen central, siendo ésta la explicación fisiopatológica. Se preguntaron además por qué los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño tienen mayor incremento de los niveles de presión arterial y mayor resistencia al tratamiento farmacológico y por qué la aplicación adecuada de diuréticos, incluidos los anti-aldosterónicos, producen una reducción adecuada e importante de los niveles de presión arterial. Vieron que con el tratamiento dirigido en cuanto a gasto cardíaco no había diferencias; sí encontraron que en aquellos que iban guiados por hemodinámica alcanzaban una menor resistencia periférica al final del estudio

IC (2,8 l/m/m ²)	RVS (2.400 din/cm)	PREDOMINIO SNV	FÁRMACOS DE ELECCIÓN
bajo	altas	simpático	Baja impedancia: diuréticos, vasodilatadores, alfa-bloqueantes Alta impedancia: disminución de diuréticos, IECA, ARA-II
alto	bajas	simpático	Baja impedancia: diuréticos, beta-bloqueantes, disminuir vasodilatadores Alta impedancia: disminución de diuréticos
normal	normal	normal	Baja impedancia: diuréticos Alta impedancia: mantener tratamiento

IC: índice cardiaco. RVS: resistencias vasculares sistémicas. SNV: sistema nervioso vegetativo. IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: antagonistas receptor angiotensina II.

Modificado de Taler et al. Hypertension 2002.

Fig. 3. Patrones hemodinámicos en HTA resistente.

yo lo que sí veían es que guiados por esta guía hemodinámica había una mejor reducción de los niveles de presión arterial, alcanzando en mayor proporción los objetivos terapéuticos. Aproximadamente un 40% de los pacientes que ni eran diabéticos ni tenían insuficiencia renal tenían una hipervolemia central, siendo posiblemente ésta la causa de la refractariedad.

Respecto a los nuevos grupos farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria, los inhibidores de la renina no tienen una actividad antihipertensiva llamativa y los inhibidores de la endotelina están tratando de posicionarse.

Otros métodos y en este caso ya invasivos son los barorreceptores. Cuando los barorreceptores se estimulan el estímulo a nivel central disminuye la actividad adrenérgica a nivel del corazón, riñón y de los vasos y por lo tanto regula la presión arterial y frecuencia cardíaca y compensa las elevaciones de las cifras de presión arterial. En los pacientes hipertensos y especialmente en los refractarios (sobre todo si son de edad avanzada) hay una sensibilidad disminuida de los barorreceptores. Un grupo de investigadores se plantearon estimular los barorreceptores y ver cuáles eran los resultados. Se aplicó una técnica según la cual se implantan microelectrodos a nivel de los barorreceptores carotídeos y a partir de ahí estimula con voltajes diferentes analizando el impacto sobre los nive-

les de presión arterial. Cuando se estimulan los barorreceptores, automáticamente hay una reducción de los valores de presión arterial, reducción que es dependiente de los valores de presión arterial y del estímulo que se le ponga (figura 4). Acerca de esto, hay actualmente un estudio en marcha con pacientes hipertensos refractarios en tratamiento con 5 fármacos antihipertensivos en los cuales se han descartado causas secundarias de hipertensión arterial y que son pacientes de muy alto riesgo en los cuales el mantener cifras elevadas de presión arterial les pone en una situación de riesgo vital a muy corto plazo. Podría ser una solución para algunos pacientes en los que no se controlan las cifras de presión arterial a pesar del uso de múltiples fármacos a dosis plenas.

En conclusión, los nuevos métodos para la evaluación de la hipertensión arterial resistente se justifican ante la frecuencia y complejidad de estos pacientes; su situación actual está en fase de investigación y su valor clínico está por demostrar. Sirven para profundizar en los mecanismos subyacentes al estado de resistencia.

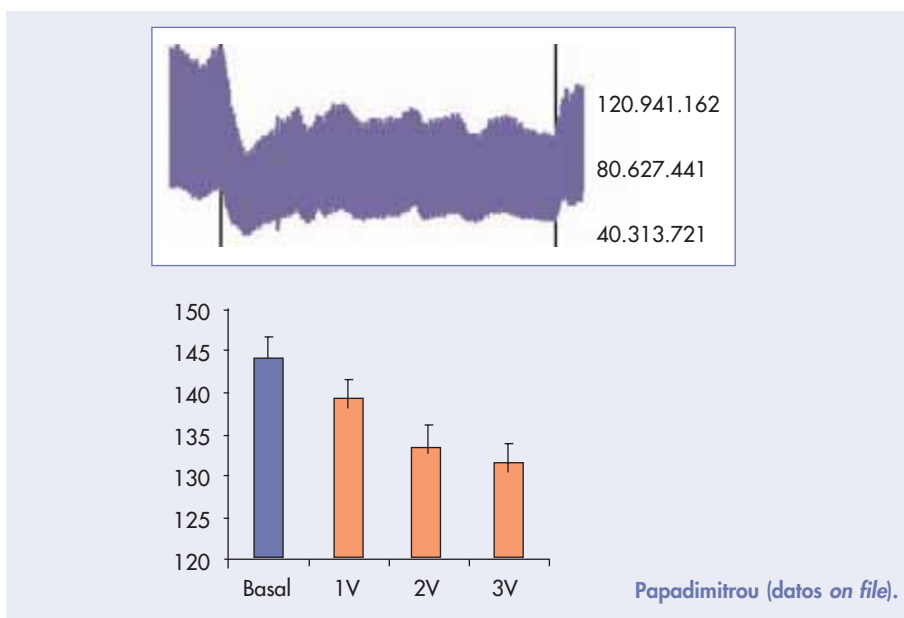


Fig. 4. Activación de barorreceptores: respuesta antihipertensiva durante la estimulación en humanos.