

# Hipertensión resistente - refractaria

## ¿Inicialmente muchos, finalmente pocos?



### Mario Bendersky

- Profesor Titular Farmacología Aplicada en la Universidad Nacional de Córdoba
- Jefe Unidad HTA Instituto Modelo Cardiología Córdoba.
- Director Honorario Master de hipertensión arterial de la Universidad Católica de Córdoba.

Recordemos la definición clásica de hipertensión arterial (HTA) resistente: 3 drogas en dosis adecuadas «plenas», una de ellas diurético, al menos 6 meses de tratamiento y una presión arterial en consultorio mayor a 140/90 mmHg o control correcto con 4 drogas. En hipertensos de más de 80 años las cifras cambian a valores mayores a 150/90 mmHg, y si son pacientes frágiles las cifras tensionales se deben tomar con mucho cuidado, pues la posibilidad de causar daños por descensos excesivos es mayor. Existe la tendencia a sobre diagnosticar la HTA resistente, de allí que trataremos de aclarar algunos aspectos, a los fines de ubicarnos mejor y entonces evitar estos sobrediagnósticos y correspondientes sobretratamientos.

Se pueden definir dos fenotipos: 1) HTA resistente (90%), cuando se logra un control tensional a pesar de necesitar asociar múltiples drogas, y 2) HTA refractaria (10%) cuando no se logra un buen control tensional, aun habiendo agregado espironolactona. Hay algunas características descriptas en ésta última situación, como, por ejemplo: más riesgo de ACV e insuficiencia cardíaca, aldosterona más alta y menos respuesta a espironolactona, menos retención de sodio, función vascular deteriorada, mayor disfunción endotelial, y frecuencia cardíaca más alta (¿hipertono adrenérgico?).

Para diagnosticar HTA resistente verdadera, se debe descartar: pseudoresistencia utilizando el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) como herramienta diagnóstica, evaluar la falta de cumplimiento en el tratamiento, la pseudohipertensión en ancianos a través de la maniobra de Osler, la pseudotolerancia probablemente por retención de sodio con los vasodilatadores, la terapéutica inadecuada, la ingestión de drogas hipertensoras y descartar HTA secundaria.

Luego de este proceso de diagnóstico clínico, la prevalencia de resistentes o refractarios verdaderos se reduce a menos del 8% de los hipertensos. Los intentos de caracterizar clínicamente a los hipertensos resistentes han informado que son más frecuentes en sexo masculino, diabéticos, obesos, alcohólicos, pacientes con apnea del sueño, en insuficientes renales y en pacientes con depresión. Es de remarcar que en el estudio ASCOT se pudieron detectar como factores “protectores” 1) pacientes que de inicio recibieron IECA+AC, 2) pacientes en tratamiento con estatinas y 3) pacientes que recibían AAS.

Quando se estudian con MAPA se encuentra una mayor proporción de non dippers y ellos tienen peor función endotelial. Ya comentamos que los pacientes pseudoresistentes son aquellos pacientes con gran efecto de guardapolvo blanco, que fuera del consultorio tienen la presión controlada, es necesario detectarlos para no sobre tratar, pero son pacientes a controlar porque más del 20% de ellos con el tiempo se hacen resistentes verdaderos. En algunas series este comportamiento de falsa resistencia se observa hasta en 37% de los que llegaron al estudio como resistentes verdaderos.

Entre las causas de resistencia relativa a drogas podemos tener en cuenta: dosis demasiado bajas, diuréticos de tipo equivocado, combinaciones inapropiadas, y uso de drogas hipertensoras. El tabaquismo aumenta 3.78 veces la posibilidad de resistencia al tratamiento antihipertensivo.

El pronóstico de los hipertensos resistentes y refractarios es ominoso, varios estudios muestran mayores daños en órganos blanco y peor pronóstico. Daugherty y col demostraron que los hipertensos resistentes tuvieron una evolución cardiovascular adversa (HR 1,47, 95% IC 1,33-1,62)

Las alternativas terapéuticas son: revisar medidas no farmacológicas; control importante de la adherencia al tratamiento; uso adecuado de combinaciones farmacológicas; antialdosterónicos; tratamiento con base hemodinámica; denervación renal; estimulación carotídea.

El control de la adherencia al tratamiento es vital, en nuestro país al año de tratamiento sólo el 50% de los pacientes hipertensos cumple las indicaciones, y en estudios con métodos bioquímicos sofisticados en hipertensos resistentes se hallaron resultados similares.

El uso adecuado de combinaciones de drogas antihipertensivas es indispensable en estos casos, teniendo en cuenta que tengan mecanismos de acción distintos, una farmacocinética similar para poder administrar una vez al día, y si es posible que uno de los componentes de la combinación reduzca efectos adversos de los otros componentes, así los IECA o ARA II reducen los edemas por dihidropiridinas.

Desde hace tiempo se conoce que uno de los mecanismos más habituales para la resistencia tensional se relaciona con el sodio y el volumen. Se ha intentado asociar distintos diuréticos con resultados no muy halagüeños, rescatando la mayor potencia antihipertensiva de los diuréticos similar tiazídicos como clortalidona o indapamida. Pero los mejores resultados se obtuvieron con el uso de espironolactona como 3era o 4ta droga, aún en ausencia de bioquímica compatible con Hiperaldosteronismo Primario. Los mecanismos del bloqueo de los receptores de mineralocorticoides para bajar la presión arterial son aún muy discutidos, pero la eficacia es constante. Distintos estudios han demostrado la eficacia de espironolactona en hipertensión resistente, aún comparado con otras drogas, como en el estudio PATHWAY, y agregado a combinaciones como en el subestudio ASCOT sobre hipertensos resistentes. En consonancia con estos conceptos, hay estudios planificados para el uso de gliflozinas en estos pacientes, pero no tenemos resultados convincentes todavía.

El uso de métodos hemodinámicos para poder guiar el tratamiento en hipertensión resistente también presenta algunas discrepancias. Y hay trabajos que plantean que conocer el volumen minuto y la resistencia periférica de esos pacientes mejora la elección terapéutica mientras que otros estudios parecen encontrar muy pocas diferencias a largo plazo utilizando métodos hemodinámicos.

Los métodos cruentos como la denervación renal, la estimulación de barorreceptores carotídeos, entre otros, han demostrado, en pacientes difíciles de manejar con drogas, lograr descensos tensionales interesantes, que en algunos casos fueron validados con MAPA, que duran algún tiempo, aunque los estudios sobre morbimortalidad cardiovascular los tendremos recién en un futuro próximo. En conclusión, deberemos descartar numerosas situaciones que hacen confundir el diagnóstico, e implementar el uso de espironolactona como droga de 4ta línea, en casos confirmados, pues ayuda al manejo de la mayor parte de los pacientes.

## Lectura recomendada:

Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Oct;17(10):614-628.

Hamrahian SM. Medication Non-adherence: a Major Cause of Resistant Hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Sep 10;22(11):133

Laffin LJ, Bakris GL. Approach to Resistant Hypertension from Cardiology and Nephrology Standpoints: Tailoring Therapy. *Cardiol Clin.* 2021 Aug;39(3):377-387

Alqudsi M, Velez JCQ, Navarrete J. Medical management of resistant hypertension: the role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). *Curr Opin Cardiol.* 2021 Jul 1;36(4):420-428

Brook RD, Kaciroti N, Bakris G, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Weber MA, Jamerson KA. Cardiovascular Benefits of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Plus Calcium Channel Blockade in Patients Achieving Tight Blood Pressure Control and With Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2021 May 22;34(5):531-539

Fadl Elmula FEM, Reborá P, Talvik A, Salerno S, Miskowska Nagórna E, Liu X, et al. A randomized and controlled study of noninvasive hemodynamic monitoring as a guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients. *J Hypertens.* (2015) 33:2534-45

