

Palabras clave

Fenómeno de guardapolvo blanco, seudorresistencia, tratamiento hemodinámico, denervación renal, antialdosterónicos.

Abreviaturas utilizadas

ACV: accidente cerebro-vascular
FG: filtrado glomerular
HTA R: hipertensión arterial resistente
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: insuficiencia cardíaca
IRC: insuficiencia renal crónica
PA: presión arterial
SRA: sistema renina-angiotensina

Síntesis Inicial

- La prevalencia de hipertensión resistente aumentó en los últimos años en asociación al aumento en la expectativa de vida y la mayor frecuencia de obesidad en poblaciones occidentales.
- El primer paso de la evaluación de un paciente con hipertensión resistente debe contemplar las causas de seudorresistencia, principalmente la presencia de fenómeno de guardapolvo blanco.
- La presencia de hipertensión resistente se asocia a un peor pronóstico vinculado principalmente a una mayor incidencia de compromiso renal.
- Las nuevas técnicas terapéuticas invasivas (estimulación carotídea, denervación renal) han demostrado resultados promisorios que requieren de mayor experiencia para consolidarse como alternativa.

**DEFINICION DE HIPERTENSION
RESISTENTE**

Clásicamente se ha definido a la HTA R como aquella PA no controlada con un régimen terapéutico que incluya tres drogas a dosis suficiente, incluyendo entre ellas un diurético. Con absoluta lógica, la American Heart Association, en un Consenso sobre el tema publicado en 2008, incluyó en la definición a todos los pacientes cuyo tratamiento incluya cuatro o más antihipertensivos, tengan o no su PA controlada, habida cuenta que se supone que si requieren más de tres fármacos, la respuesta a tres de ellos será insuficiente para alcanzar un adecuado control tensional.¹

El otro tema que debemos considerar al definir HTA R es: ¿cuál es el valor de PA por debajo del cual consideraremos que la misma está adecuadamente controlada? A la luz de la controversia actual sobre los objetivos terapéuticos en

poblaciones especiales como diabéticos, coronarios, nefrópatas, los autores prefieren considerar como límite al valor de 140/90 mm Hg que define la presencia de HTA en la población general. Sin embargo no podemos obviar que otras publicaciones pueden considerar valores de 130/80 mm Hg y aún menores en las poblaciones señaladas e incluso valores menores a 150/80 mm Hg en pacientes mayores de 80 años. Del criterio sobre el cual se defina el control de la PA dependerán tanto la prevalencia como la incidencia de esta enfermedad en las diferentes series.

PREVALENCIA E INCIDENCIA

Diferentes estudios señalan que entre 3 y 30% de los hipertensos requerirán de tres o más drogas para controlar su PA. Aun conociendo este dato, la verdadera prevalencia de

la HTA R continúa siendo desconocida. Sin embargo, datos recientes de encuestas poblacionales como el *NHANES* (*National Health and Nutrition Examination Survey*) señalan un aumento de la prevalencia de esta entidad, estimando la misma en valores cercanos al 9% de la población para el período 2003-2008, con cifras aún mayores en los últimos dos años de dicho período.² La mayor frecuencia de obesidad y sus trastornos asociados y el aumento de la edad promedio de la población han sido señalados como dos de los principales determinantes de este incremento.³

La utilización de técnicas de medición de la PA ambulatoria puede precisar con algo más de exactitud la verdadera prevalencia de HTA R. Un interesante estudio español, utilizando registros ambulatorios de PA de una base de más de 68 mil pacientes, estimó una prevalencia de HTA R de alrededor del 12%. Sin embargo, al evaluar la PA ambulatoria de los mismos, sólo el 62,5% de los mismos presentaban su PA no controlada por este método (menos del 8% de la población total incluida en el estudio), mientras que el 37,5% restante cumplía criterios de HTA de guardapolvo o bata blanca (seudorresistentes).⁴

La incidencia de esta entidad es aún más difícil de establecer. Un reciente estudio realizado en pacientes de dos diferentes planes de salud en los Estados Unidos, evaluó la aparición de HTA R en un período comprendido entre los años 2002 y 2006. Entre más de 205 mil pacientes que desarrollaron HTA en ese período, el 1,9% desarrolló HTA R en un período promedio de 1,5 años (0,7 casos cada 100 pacientes/año de seguimiento). Dicho de otra manera: de cada cincuenta pacientes que desarrollan HTA en un período de tiempo, uno presentará HTA R.⁵

Tal como señalamos en el apartado anterior, la estimación de la verdadera prevalencia e incidencia de HTA R depende principalmente de la definición de esta entidad y primariamente de cómo sea definido el control de la PA en una población determinada.

CAUSAS DE HIPERTENSION RESISTENTE

Se denomina de esta forma a una serie de circunstancias cuya presencia favorece el desarrollo de resistencia al tratamiento. Es necesario hacer esta aclaración debido a que, en un sentido estricto de la definición, el corregir estas causas podría disminuir significativamente la presencia de HTA R y sólo quedaría un pequeño número de pacientes a los cuales se les podría señalar sin dudar como “verdaderos resistentes”. En un sentido amplio, aún los aceptados en la literatura como verdaderos podrían ser considerados como seudorresistentes si se corrigiesen las causas que lo llevaron a presentar esta entidad nosológica.

Las causas asociadas a la presencia de HTA R más frecuentemente señaladas en la literatura se enumeran en la tabla 89-1.

Los conceptos señalados en el primer párrafo de este apartado implican la aceptación de un grupo de pacientes que presentan seudorresistencia al tratamiento. Se reconocen tres causas principales de seudorresistencia: el fenómeno

de guardapolvo o bata blanca, la utilización de manguitos de tamaño inadecuado para el registro de la PA y la llamada seudohipertensión.^{1,6}

Entre un 20 y 30% de los pacientes presentan en la consulta valores de PA significativamente mayores a los registrados fuera de la misma. Cuando esta situación ocurre en individuos normotensos, se denomina HTA de guardapolvo o bata blanca mientras que la presencia en pacientes hipertensos tratados se llama fenómeno de guardapolvo o bata blanca. Sólo estos últimos pueden ser considerados como seudorresistentes cuando se cumplen los otros criterios que identifican a la HTA R.

La utilización de manguitos de tamaño normal en pacientes obesos es una práctica frecuente que puede sobrestimar el verdadero valor de la PA y que puede corregirse fácilmente utilizando manguitos de tamaño adecuado al brazo del paciente.

La presencia de seudohipertensión es frecuente en pacientes de edad avanzada y se vincula a una rigidez arterial exagerada que impide que la presión del manguito colapse totalmente la arteria durante el registro de la PA. Puede ser puesta en evidencia mediante la maniobra de Osler, por la cual el pulso humeral continúa siendo palpable aún luego de que la presión en el manguito supere la PA sistólica del paciente. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de esta prueba es baja y sólo la verificación de la PA intraarterial puede determinar en forma fehaciente la presencia de esta entidad.

CLÍNICA Y PRONÓSTICO

Las características clínicas de los pacientes con HTA R no están claramente determinadas en la literatura. Un registro español ya citado previamente señaló que la HTA R se pre-

Tabla 89-1 Causas más frecuentes de hipertensión resistente

- Hipertensión Secundaria: apnea del sueño, hiperaldosteronismo primario, hipertensión renovascular, enfermedad nefroparenquimatosa, etc.
- Inadecuada elección de drogas y/o combinaciones farmacológicas
- Ingesta de fármacos que elevan la presión arterial: antiinflamatorios no esteroideos, simpaticomiméticos (descongestivos nasales, etc), anfetamínicos, ergotamina, cafeína, alcohol, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina
- Incumplimiento de los cambios al estilo de vida: aumento de peso, ingesta excesiva de sodio o alcohol
- Sobrecarga de volumen: uso inadecuado de diuréticos, insuficiencia renal progresiva, excesivo consumo de sodio
- Seudorresistencia
 - Escasa adherencia al tratamiento
 - Registro deficiente de la presión arterial (manguito inadecuado, posición deficiente, escaso número de registros, etc.)
 - Fenómeno de guardapolvo o bata blanca

senta con mayor frecuencia en hombres, con mayor tiempo de evolución de la HTA, un peor perfil de riesgo cardiovascular (con una elevada proporción de fumadores, diabéticos y daño de órganos blanco) y mayor cantidad de eventos cardiovasculares previos. Aunque en el análisis multivariado estas variables siguieron siendo estadísticamente significativas, su poder discriminatorio resulta escaso y la mayor parte de los pacientes requerirá de registros de PA ambulatorios o domiciliarios para descartar la presencia de seudoresistencia por fenómeno de guardapolvo blanco.⁴ Existen importantes discrepancias en cuanto a la edad de presentación de HTA R. Mientras algunas series identifican una mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada, en relación a un peor control de la PA sistólica, otras señalan una prevalencia mayor en pacientes más jóvenes aunque esta característica no se sostiene en el análisis multivariado.³

La evaluación de pacientes con HTA R debiese incluir los siguientes ítems :¹

- Determinación de la PA con una técnica adecuada (Ver Capítulo correspondiente)
- Examen Físico orientado a la búsqueda de signos de compromiso de órganos blanco o HTA secundaria
- Evaluación de registros de PA realizados fuera de la consulta médica (monitoreo domiciliario o ambulatorio de PA) para descartar la presencia de fenómeno de guardapolvo blanco.
- Exámenes de laboratorio incluyendo ionograma sérico, glucemia, uremia, creatininemia y, siempre que sea posible, una relación aldosterona/renina para descartar la presencia de hiperaldosteronismo primario como causa de la HTA R. La determinación del sodio en orina de 24 horas puede resultar útil para evaluar el cumplimiento de la dieta hiposódica.

Como la mayoría de las características asociadas a la HTA R, el pronóstico de esta entidad también ha sido pobremente estudiado. Estudios poblacionales con una media de seguimiento cercana a 4 años demostraron peor pronóstico en pacientes con HTA R. Un punto final combinado que incluyó muerte, IAM, IC, ACV e IRC se presentó con una frecuencia 47% mayor en los pacientes con HTA R. Entre aquellos que desarrollaron HTA R durante el seguimiento hubo un 54% de incremento en los eventos cardiovasculares y renales en relación a aquellos que no desarrollaron resistencia al tratamiento. Es importante señalar que el análisis discriminado de este punto final combinado permite determinar que el desarrollo de IRC parece ser el principal marcador de mal pronóstico en este grupo de pacientes.⁵

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Adherencia al tratamiento: importancia en la génesis de la hipertensión resistente

La falta de adherencia al tratamiento es uno de los factores más importantes en la falta de control de la PA en

diferentes estudios poblacionales. Hasta el 40% de los pacientes con diagnóstico de HTA abandonan el tratamiento durante el primer año desde el diagnóstico. Menos del 40% de los pacientes continúa cumpliendo las indicaciones médicas luego de 5 a 10 años de seguimiento. Estos valores son discretamente mejores en seguimientos realizados en centros especializados en HTA.

Considerando estos valores y tomando en cuenta que la adherencia al tratamiento disminuye conforme aumenta el número de fármacos utilizados, principalmente si estos son utilizados en comprimidos administrados separadamente, es esperable que la falta de adherencia resulte un problema frecuente en asociación a la resistencia al tratamiento. Se debe procurar mejorar la adherencia antes de considerar a un paciente como resistente. La utilización de combinaciones farmacológicas en un único comprimido diario puede contribuir en este sentido. En caso que se compruebe que el paciente no resulta adherente al régimen terapéutico indicado, debe considerarse al mismo como seudoresistente, al igual que con otras circunstancias ya enumeradas previamente.

Opciones terapéuticas en hipertensión resistente

La falta de respuesta a un tratamiento con tres o más fármacos incluyendo un diurético obliga a extremar recursos en pos de solucionar el problema. Resulta importante aclarar que, previo a considerar alguna de las alternativas terapéuticas disponibles, se debe procurar un estricto cumplimiento de los cambios al estilo de vida que deben formar parte del tratamiento antihipertensivo habitual (limitar el consumo de sodio y alcohol, aumentar el ejercicio físico, suspender el tabaquismo). Una vez asegurado el cumplimiento de estas indicaciones, existen varias opciones que pueden ser útiles en el tratamiento de la HTA R (fig. 89-1):

- Tratamiento hemodinámico
- Optimización en el uso de diuréticos
- Uso de antialdosterónicos
- Tratamiento invasivo
 - o Estimulación de barorreceptores carotídeos
 - o Denervación renal

Tratamiento hemodinámico de la HTA R: en la génesis de la HTA existen factores hemodinámicos prevalentes en algunos individuos y que pueden resultar importantes en la respuesta a diferentes antihipertensivos. Hace algunos años atrás, el grupo de la Dra. Sandra Taler en la Clínica Mayo evaluó un grupo de pacientes hipertensos con cardiografía de impedancia para determinar si el aumento del volumen, índice cardíaco o la resistencia periférica resultaba determinante y realizar el tratamiento antihipertensivo considerando estas variables (aumento de la dosis de diuréticos, beta-bloqueantes o vasodilatadores, respectivamente). Los pacientes tratados siguiendo los criterios hemodinámicos tuvieron un descenso mayor de la PA en comparación que los que fueron tratados por

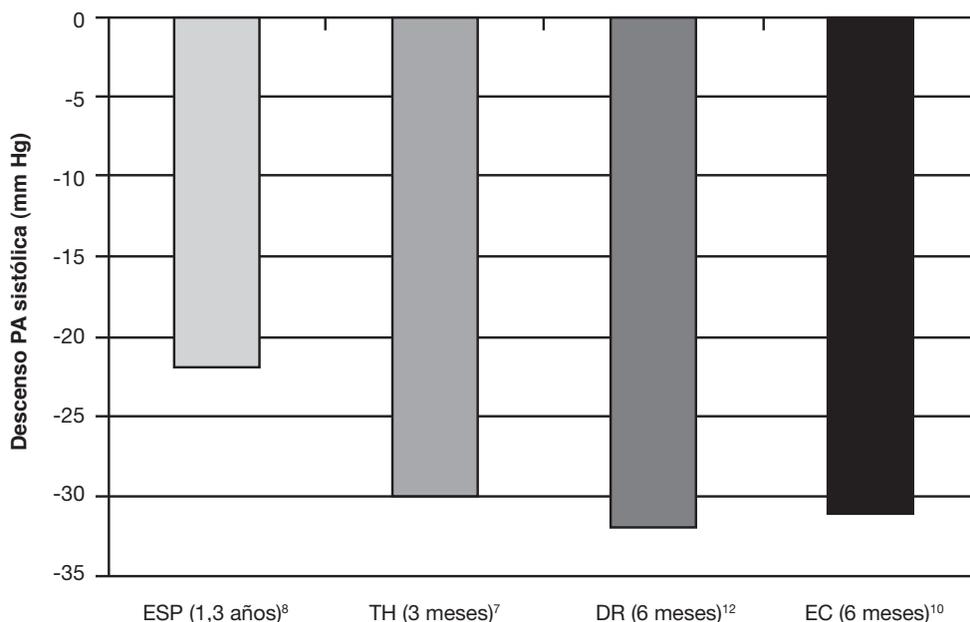


Figura 89-1. Efectos sobre la presión arterial sistólica de diferentes alternativas terapéuticas en hipertensión resistente. Referencias. ESP: espirolactona; TH: tratamiento hemodinámico; DR: denervación renal; EC: estimulación carotídea.

especialistas sin considerar los valores de la hemodinamia. La respuesta alcanzada se vinculó principalmente a una disminución de la resistencia periférica lo que enfatiza la utilidad del uso de vasodilatadores como parte del tratamiento de estos pacientes, principalmente en pacientes jóvenes.⁷

Optimización del uso de diuréticos: varios autores sostienen que una parte importante de la resistencia al tratamiento puede estar relacionada al uso inadecuado de diuréticos, en relación a que la mayor parte de los pacientes referidos a la consulta por HTA R presentan signos compatibles con expansión de volumen. En el estudio de Taler y col citado previamente, el aumento de la dosis de diuréticos resultó un factor primordial en el mejor control alcanzado con el tratamiento hemodinámico, tanto como el uso de vasodilatadores.⁷ La elección del diurético adecuado es controvertida. En nuestro país el diurético más utilizado es la hidroclorotiazida. Sin embargo, estudios comparativos establecen que la clortalidona es más eficaz que la hidroclorotiazida y ha demostrado un mejor efecto preventivo en eventos cardiovasculares por lo que debería resultar de elección en pacientes con HTA R. En pacientes con deterioro moderado a severo de la función renal (FG <30 ml/min) se recomienda la utilización de diuréticos de asa como la furosemida

Antialdosterónicos

Conjuntamente con el aumento de la prevalencia de hiperaldosteronismo primario en pacientes con HTA R, los últimos años demostraron un uso creciente de antialdosterónicos en el tratamiento de esta entidad con respuestas casi siempre favorables. Un análisis post-hoc del estudio *ASCOT-BPLA*

(*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) en pacientes no respondedores a tres drogas en el estudio original, demostró descensos de 21,9 mm Hg de la PA sistólica y 9,5 mm Hg en la PA diastólica luego del agregado de espirolactona al tratamiento basal.⁸ Otros estudios demuestran que el agregado de espirolactona permite reducir el número de fármacos utilizados en un número importante de pacientes considerados como resistentes al tratamiento convencional. Contrariamente a lo que ocurre con el amiloride, el uso de espirolactona no produce un aumento reactivo de la actividad de renina plasmática, lo que sugiere que la dosis podría ser incrementada hasta alcanzar el objetivo terapéutico deseado. No existe evidencia con el uso de eplerenona en este tipo de pacientes, aunque podría resultar una opción aceptable en pacientes con efectos adversos secundarios al uso de espirolactona. En relación a estos, el efecto adverso potencialmente más riesgoso es el desarrollo de hiperkalemia. Resulta más frecuente en ancianos, diabéticos, pacientes con IRC o los pacientes que, concomitantemente reciben tratamiento con fármacos que actúan sobre el SRA o antiinflamatorios no esteroides.

Tratamiento invasivo de la HTA R

Distintos mecanismos de regulación neurohumoral cumplen un rol importante en la génesis de la HTA. Basados en la modulación de estos mecanismos se han desarrollado diferentes medios terapéuticos que podrían contribuir al mejor control tensional en pacientes con HTA R.

La estimulación eléctrica de los barorreceptores carotídeos a través de la colocación de un dispositivo cercano a la bifurcación carotídea, promueve el descenso de la PA y la frecuencia cardíaca por un mecanismo de inhibición simpá-

tica. En un estudio sobre 265 pacientes con HTA R más del 50% de los mismos normalizaron la PA (<140/90 mm Hg) luego de 12 meses de tratamiento, incluyendo aquellos pacientes en los que el dispositivo de estimulación fue colocado en forma diferida (6 meses después del grupo inicial).^{9,10}

El riñón juega un papel importante en la regulación de la PA a través de su inervación aferente y eferente y de la liberación de renina. En los últimos años se desarrollaron técnicas de denervación renal aferente por radiofrecuencia que demostraron descender significativamente los valores de PA en seguimientos de hasta 12 meses (32 mm Hg para la PA sistólica y 12 mm Hg para la diastólica). Más de 100 artículos publicados en los últimos tres años demuestra el creciente interés en esta técnica que promete resultados promisorios en el control de pacientes con HTA R. Adicionalmente, la denervación renal podría provocar disminución de la renina plasmática y mejoría en la insulinorresistencia a través de su acción sobre la liberación de norepinefrina.¹¹⁻¹³

Bibliografía sugerida

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S y col; American Heart Association Professional Education Committee. 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. *Circulation* 2008;117(25):e510-e526.
2. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57(6):1076-1080
3. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011;124(9):1046-1058.
4. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR y col. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57(5):898-902
5. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ y col. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125(13):1635-1642.
6. Tobe SW, Lewanczuk R. Resistant hypertension. *Can J Cardiol* 2009; 25(5):315-317.
7. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39(5):982-988.
8. Chapman N, Dobson J, Wilson S y col; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49(4):839-845.
9. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK y col. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (7):765-773.
10. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I y col. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009; 54(3):530-536.
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R y col. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275-1281.
12. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA y col. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756):1903-1909.
13. Erdine S, Arslan E, Coca A. Resistant Hypertension. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*. 2011; 12: No. 15 revised version.