

HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Puesta al día

Grupo de Trabajo de Hipertensión Resistente de
la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial



Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Puesta al día



Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Coordinación y edición

Dra. Laura Brandani

Dr. Nicolás Renna

Dr. Pablo Rodríguez

Autores

Dr. José Alfie

Dra. Jessica Barochiner

Dr. Marcos Baroni

Dr. Gustavo Blanco

Dra. Graciela Botvinick

Dra. Laura Brandani

Dra. Daniela Cianfagna

Dr. Alejandro Delucchi

Dr. Walter Espeche

Dra. María Victoria Ferretti

Dr. Pedro Grosse

Dr. Gustavo Lavenia

Dr. Carlos Leiva

Dr. Marcos Marín

Dr. Diego Márquez

Dr. Diego Nannini

Dr. Roberto Parodi

Dra. María Preibisch

Dr. Nicolás Renna

Dr. Pablo Rodríguez

Dr. Pedro Rumi

Dr. Rodrigo Sabio

Dr. Martín Salazar

Dr. Ramiro Sánchez

Dr. Ernesto Ylarri



Para más información sobre
PAXON®, PAXON® XR y PAXON®D
visite www.gador.com



Para más información
sobre PALIAX® y PALIAX®D
visite www.gador.com

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o la de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a GADOR S.A. de toda responsabilidad al respecto.

INTRODUCCIÓN

El control de la PA en la población hipertensa continua siendo una deuda y un problema creciente de Salud Pública, independientemente de la población que se considere y de los distintos grados de control que se verifican en ellas. Sólo los programas intensivos de diagnóstico y seguimiento como el Kaiser Permanente ^(1,2) y otros similares han alcanzado un grado de control de la HTA aceptable. Entre los pacientes no controlados, aquellos considerados como resistentes al tratamiento han acaparado un importante interés en la literatura científica, fundamentalmente a partir de la aparición de diferentes técnicas invasivas de tratamiento de esta entidad como la denervación renal.

Atento a la problemática que la HTA-R impone en el manejo de estos pacientes, tanto en sus aspectos diagnósticos como terapéuticos, la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) ha promovido el desarrollo de un Grupo de Trabajo de HTA-R en donde generar herramientas que permitan al médico que debe enfrentar a un paciente con esta patología llegar a un control efectivo de la misma. Este libro, “Hipertensión Resistente: Puesta al Día”, es el producto del esfuerzo del Grupo de Trabajo cuyos principales objetivos son unificar criterios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, con una puesta al día de esta patología tan heterogénea.

Hemos dividido el libro en 3 pilares fundamentales vinculados a la problemática, el diagnóstico y el tratamiento. Hemos creído conveniente además dedicar algunos capítulos a revisar los principales trabajos científicos publicados en los últimos años relacionados a diferentes aspectos de la HTA-R y el rol actual y futuro de la Telemedicina en el manejo de la misma.

En el pilar relacionado con la problemática, se incluyen las definiciones, la epidemiología y el pronóstico. Existen varias definiciones y de ello se desprende que la prevalencia sea diferente, como así también el pronóstico. Los pacientes con HTA-R tienen un riesgo cardiovascular elevado debido a que en primer lugar, la PA puede estar no controlada o controlada, pero con múltiples fármacos y segundo, a las frecuentes comorbilidades acompañantes que empeoran el pronóstico para DOBH y ECV, como la DM, la obesidad, el SAHOS y la ERC.

Como hemos señalado, otorgamos un espacio muy especial a las diferentes definiciones y su transformación a través de los años. Consideramos que la más adecuada debe abarcar la mayor cantidad de características de esta entidad incluyendo el objetivo terapéutico, las diferentes medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas y la adherencia a las mismas, la confirmación de la resistencia utilizando mediciones fuera del consultorio y cuando sospechar una causa secundaria de HTA.

Hemos dedicado un extenso capítulo al diagnóstico correcto de la HTA-R con especial énfasis en descartar la presencia de pseudo-resistencia. Para ello se ha dividido el capítulo en 6 partes que abarcan desde las técnicas de medición en consultorio y ambulatorias, la evaluación de la adherencia al tratamiento, la evaluación hemodinámica no invasiva, la descripción de los distintos fenotipos de HTA-R y la evaluación de la presencia de HTA secundaria y sus principales formas de presentación. Este capítulo finaliza con la propuesta de un algoritmo diagnóstico que engloba en forma didáctica los principales conceptos volcados en el desarrollo del mismo.

Finalmente, el último pilar fundamental está dedicado a los aspectos terapéuticos de la HTA-R. Desde la importancia del tratamiento no farmacológico hasta los diferentes desarrollos de técnicas de tratamiento invasivo, pasando por una detallada descripción del tratamiento farmacológico se discuten en esta extensa y detallada revisión del tema ¿Debe considerarse al correcto cumplimiento del tratamiento no farmacológico para definir HTA-R? ¿Cuál debería ser la cuarta droga? ¿Y las subsiguientes? ¿Podemos empezar a considerar el tratamiento invasivo? ¿Cuándo y a quienes? Estas y otras preguntas se responden en el texto. Como en el caso anterior, el capítulo finaliza con el desarrollo de un algoritmo terapéutico que estamos seguros resultará de utilidad para el profesional que enfrenta la problemática de tratar a un hipertenso resistente.

Para la confección de este documento hemos invitado a expertos en cada tema pertenecientes al Grupo de Trabajo de HTA-R de nuestra Sociedad, quienes luego de una extensa revisión de la evidencia han redactado con la mayor rigurosidad científica cada uno de los capítulos de esta obra.

Desde ya, queremos agradecer todo el esfuerzo y empeño de cada uno de los autores, ya que sin ellos esto no hubiese podido llevarse a cabo.

Dra. Laura Brandani, Dr. Nicolás Renna, Dr. Pablo Rodríguez

Bibliografía

1. Jaffe M.G., Young J.D. (2016) The Kaiser Permanente Northern California Story: Improving Hypertension Control from 44 to 90% in 13 years (2000 to 2013). *The Journal of Clinical Hypertension* 18 (4): 260-261
2. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S. & Go A.S. (2013). Improved blood pressure control associated with a large scale hypertension program. *JAMA*, 310 (7), 699-705

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular	ICFep: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
AINEs: antiinflamatorios no esteroides	IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ALDOp: aldosterona plasmática	IMC: índice de masa corporal
ARA II: antagonistas de los receptores AT ₁ de angiotensina II	MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial
ARP: actividad renina plasmática	MAU: microalbuminuria
BB: betabloqueantes	MDPA: monitoreo domiciliario de la presión arterial
CA: calcioantagonistas	OMS: Organización Mundial de la Salud
CI: cardiografía por impedancia	PA: presión arterial
DIU: diuréticos	PAC: presión aórtica central
DM: diabetes mellitus	PAD: presión arterial diastólica
DNR: denervación renal	PAS: presión arterial sistólica
DOBH: daño de órgano blanco asociado a hipertensión arterial	rMNC: receptor mineralocorticoide
ECV: enfermedad cardiovascular	SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño
ERC: enfermedad renal crónica	SNC: sistema nervioso central
FC: frecuencia cardíaca	SNS: sistema nervioso simpático
FG: filtrado glomerular	SRA: sistema renina angiotensina
GB: guardapolvo blanco	TZD: tiazídicos
HTA: hipertensión arterial	VOP: velocidad de la onda del pulso
HTA-R: hipertensión arterial resistente	
HTA-RF: hipertensión refractaria	
HVI: hipertrofia ventricular izquierda	

ÍNDICE

Introducción	III
Abreviaturas	V
1. Características generales de la hipertension arterial resistente.	
Definiciones, epidemiología y pronóstico	1
2. Mecanismos fisiopatológicos preponderantes en la hipertensión resistente	7
3. Evaluación diagnóstica del paciente con hipertensión resistente.....	15
• Métodos de medición de la presión arterial en la hipertensión resistente	15
• Evaluación de la adherencia en la hipertensión resistente	25
• Estudios hemodinámicos no invasivos en el paciente con hipertensión resistente	30
• Fenotipos de hipertensión resistente y refractaria	34
• HTA secundaria: ¿cuándo buscarla? ¿Qué causas se deben buscar en esta población?.....	36
• Algoritmo diagnóstico.....	42
4. Evaluación del daño de órgano blanco.....	43
5. Tratamiento de la HTA resistente.....	49
• Tratamiento no farmacológico	49
• Tratamiento farmacológico	52
• Tratamiento invasivo	56
• Algoritmo terapéutico	62
6. Ensayos clínicos relevantes en hipertensión resistente.....	67
7. El potencial de la telemedicina para mejorar la autoevaluación, el tratamiento y el control de la hipertensión resistente	79
Comentarios finales	87
Conclusiones y agradecimientos.....	89

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Definiciones, epidemiología y pronóstico

*José Alfie, Martín Salazar, Rodrigo Sabio,
Gustavo Blanco, Pedro Grosse, Diego Márquez*

Definición de Hipertensión Arterial Resistente

Conceptualmente, el término HTA-R se utiliza para identificar un subgrupo de pacientes hipertensos cuya PA no se encuentra controlada, a pesar del uso de al menos 3 fármacos antihipertensivos en una combinación apropiada. Aunque el concepto es claro y de indudable importancia práctica, existen diferencias en las definiciones utilizadas por las distintas guías y algunos aspectos no definidos en ellas.

La Guía Europea de Hipertensión Arterial (*European Society of Hypertension - European Society of Cardiology*) publicada en 2018, ⁽¹⁾ coincidente con nuestro Consenso de Hipertensión Arterial, ⁽²⁾ definen a la HTA-R al tratamiento que no logra metas de menos de 140 mmHg de PAS y/o menos de 90 mmHg de PAD en consultorio, confirmado por valores de HTA ambulatorios (MAPA o MDPA), en pacientes cuya adherencia ha sido confirmada y las estrategias de tratamiento incluyen medidas no farmacológicas, relacionadas con el estilo de vida, y tratamiento farmacológico, con dosis óptimas o las mejores toleradas de 3 o más drogas, las cuales incluyan un diurético, típicamente un IECA o ARA II y un CA dihidropiridínico.

La Guía de la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial (ISH), publicada en 2020, agrega a lo anterior la exclusión de causas secundarias. ⁽³⁾

Para las Guías Americanas (*American Heart Association - American College of Cardiology*), publicadas en 2017 incorporan el nuevo umbral de $\geq 130/80$ mmHg, en consonancia con la nueva definición de HTA por ellos propuesta. Considera también como hipertensos resistentes a los pacientes que para lograr esas metas, requieran 4 fármacos. Además, agrega la definición de HTA-RF, a un fenotipo extremo de pacientes que no logran controlar la PA en meta con 5 drogas, incluyendo un diurético similar TZD, como la clortalidona y un inhibidor del rMNC. ⁽⁴⁾

Antes de rotular a un paciente con HTA-R verdadera deben descartarse varias situaciones que se engloban bajo el término de pseudoresistencia, tales como la falta de adherencia total o parcial al tratamiento, la presencia de HTA de GB, errores en la técnica de la medición y algunas guías consideran oportuno, además, descartar HTA secundaria. ⁽¹⁾ Cuando no se descartan la HTA de GB y la falta de adherencia al tratamiento, se la denomina HTA-R Aparente.

Todas las guías coinciden que el diagnóstico de HTA-R es una oportunidad para la evaluación ampliada en búsqueda sistemática de las causas más comunes de HTA secundaria. Una consideración similar se puede hacer con la búsqueda de factores del estilo de vida, potencialmente reversibles, relacionados con el mal control de la PA, como por ejemplo la ingesta excesiva de sodio o alcohol, la obesidad y la inactividad física. Además, siempre se debe interrogar respecto de la ingesta de fármacos o sustancias que elevan la PA, como por ejemplo los AINEs, los simpaticomiméticos, la cocaína, etc. ^(5,6)

La definición de HTA-R en mayores de 80 años merece un párrafo aparte ya que las Guías señaladas no plantean una diferenciación en cuanto al valor de PA para esta población. Los autores consideramos a la HTA-R en esta población, cuando no se logran las metas fijadas por las Guías para la misma, las que pueden resultar diferentes de acuerdo a la Guía considerada. Por ejemplo, para el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial ⁽²⁾ la meta es menos de 150/90, mientras que para las guías Europeas es menos de 140/80 mmHg y para las Americanas es menos de 130/80 mmHg. Lo que debemos recordar es que esta población tiene la particularidad de ser más sal sensible, de tener mayor prevalencia de GB, de tomar con alta frecuencia AINEs, y presentar con más frecuencia efectos adversos medicamentosos, entre ellos hipotensión ortostática. Es, por lo tanto, prudente tomar como meta terapéutica una PA en consultorio de 150/90 mmHg, por lo menos hasta que existan más evidencias del beneficio con metas más estrictas en esta población de octogenarios. En esta población se recomienda especialmente la exclusión de la HTA R aparente, con las herramientas que iremos describiendo a lo largo del documento, como la utilización de confirmación con MDPA o MAPA, la detección de adherencia tanto al tratamiento farmacológico como al no farmacológico y la correcta utilización de los fármacos. En cuanto a los pacientes frágiles, debe quedar a criterio del médico tratante el poder llegar o no a las metas, con las mejores dosis toleradas, teniendo en cuenta la relación costo/beneficio.

Considerando las diferentes definiciones, los autores recomendamos adoptar aquella más descriptiva, y que abarca la mayor cantidad de características. De esta manera consideramos que una HTA *debe considerarse como resistente cuando no logra alcanzar metas preestablecidas de PA, con la utilización de 3 fármacos o más de diferente mecanismo de acción (preferentemente IECA/ARA II + CA dihidropiridínicos + DIU), a dosis plenas y máximas toleradas. En el caso de los DIU se prefiere que los mismos sean similar TZD como la clortalidona o la indapamida. Se incluyen los pacientes que logren las metas con un cuarto fármaco. En todos los casos se deben excluir causas de pseudoresistencia asegurando el registro correcto de la PA en la consulta, la confirmación con mediciones realizadas fuera del consultorio, la adecuada adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico y descartando las causas más frecuentes de HTA secundaria.*

Epidemiología

La prevalencia de la HTA-R depende de la población estudiada, de la metodología de estudio y de la definición utilizada, lo que en este caso implica la inclusión o no de la pseudoresistencia o HTA-R aparente.

De acuerdo a las guías Americanas del 2018, la prevalencia de la HTA-R aparente es del orden del 12 al 18%,⁽⁷⁾ mientras que en las guías Europeas es de menos del 10% porque en ellas sólo se incluyen la HTA-R verdadera (se excluye la pseudoresistencia).⁽⁴⁾ Los diferentes meta-análisis nos han demostrado que cuando no se excluye la pseudoresistencia, como la HTA de GB, la no adherencia y la incorrecta técnica de medición o la HTA secundaria, la prevalencia es mucho mayor, y gira en el orden del 16% de todas las HTA. Pero cuando se siguen algoritmos de exclusión, la prevalencia de la HTA-R verdadera es del orden del 10,3% y la de HTA-R Aparente (cuando no se excluye la pseudoresistencia) es de 14,7%, como fuera demostrado en un meta-análisis recientemente publicado.⁽⁸⁾ En este mismo meta-análisis, con más de 3 millones de individuos hipertensos, la prevalencia de la HTA-R Verdadera oscila entre 29 y 56% cuando se toman sólo los individuos con ERC y trasplantados renales, siendo en ellos 3 veces más prevalente que en la población general de hipertensos.⁽⁸⁾

Finalmente, la prevalencia de HTA-R es significativamente mayor en pacientes de raza negra que en población caucásica.⁽⁹⁾

Pronóstico de la Hipertensión Arterial Resistente

La evidencia disponible coincide en señalar que los pacientes con HTA-R presentan mayor morbi-mortalidad, en directa asociación a la falta de control de la PA por largos períodos de tiempo en forma persistente, y a las comorbilidades asociadas (mayor edad, obesidad, diabetes y ERC), que a su vez condicionan la menor respuesta al tratamiento antihipertensivo.

El estudio NHANES, con una mediana de seguimiento de 6 años, mostró que la incidencia acumulada de mortalidad por ECV fue significativamente mayor en el grupo de HTA-R en comparación con los HTA no resistentes, con incremento en la mortalidad por ECV (HR 1,47; IC95% 1,10–1,96).⁽¹⁰⁾

En la base de datos de atención primaria de Suecia, los pacientes con HTA-R, mostraron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con aquellos sin HTA-R (HR=1,34; IC95% 1,17 a 1,54).⁽¹¹⁾

En el estudio ALLHAT, los pacientes con HTA-R presentaron mayor riesgo de enfermedad coronaria (HR 1,44; IC95% 1,18-1,76), ACV (HR 1,57; IC95% 1,18-2,08), insuficiencia cardíaca (HR 1,88; IC95% 1,52-2,34), enfermedad arterial periférica (HR 1,23; IC95% 0,85-1,79), ERC terminal (HR 1,95; IC95% 1,11-3,41), y mortalidad por todas las causas (HR 1,30; IC95% 1,11-1,52).⁽¹²⁾

En una cohorte de casi medio millón de pacientes hipertensos, aproximadamente el 13% tuvieron HTA-R, los cuales tuvieron mayor riesgo de ERC terminal (HR 1,32; IC95% 1,27-1,37), cardiopatía isquémica (HR 1,24; IC95% 1,20-1,28), insuficiencia cardíaca (HR 1,46; IC95% 1,40-1,52), ACV (HR 1,14; IC95% 1,10-1,19) y muerte (HR 1,06; IC95% 1,03-1,08). A su vez, la HTA-R no controlada con > 3 drogas se asoció a un 23% mayor riesgo de ACV y 25% de ERC terminal, que la HTA-R controlada con > 4 drogas. ⁽¹³⁾

La prevalencia de HTA-R oscila entre el 25 y 40% de los pacientes con ERC según los distintos reportes, siendo su prevalencia mucho más elevada entre aquellos con ERC asociada a diabetes. Es superior en estadios de ERC avanzada y de su presencia depende, no solamente la posibilidad y velocidad de progresión de la ERC, sino también el desarrollo de eventos cardiovasculares. Los pacientes con enfermedad renal e HTA-R, aun cuando logren controlar la PA con ≥ 4 drogas, mantienen un elevado riesgo residual comparado con los hipertensos renales no resistentes. ^(14,15)

En la HTA-R, el MAPA es útil para diferenciar al verdadero resistente del pseudo-resistente. Cardoso y col sugirieron que las mediciones ambulatorias podrían ser útiles también en el seguimiento de estos pacientes, ya que es mejor marcador pronóstico que la presión de consultorio. ⁽¹⁶⁾

Con el fin de reducir el riesgo residual o mitigar el peor pronóstico en esta población, se pueden plantear metas de PA más estrictas. En el estudio SPRINT, que incluyó a hipertensos no diabéticos con elevado riesgo cardiovascular, la estrategia antihipertensiva intensiva (PAS < 120 mmHg) demostró beneficios, también en el subgrupo de pacientes con HTA-R comparada con la meta estándar (HR 0,62; IC95% 0,40-0,96; p=0,03). ⁽¹⁷⁾

El estudio ACCORD, con un diseño semejante al SPRINT, pero en población diabética tipo 2, ambas ramas con metas de PA, estricta vs estándar, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Un análisis combinando ambos estudios, demostró que en los pacientes con HTA-R (2.710 de un total de 14.094 participantes), tanto diabéticos (ACCORD) como no diabéticos (SPRINT), hubo una reducción significativa (HR 0,81; IC95% 0,71-0,93) del punto final compuesto de infarto de miocardio, ACV y muerte cardiovascular en la rama de tratamiento intensivo. ⁽¹⁸⁾

En conclusión, los estudios controlados demuestran que los pacientes con HTA-R tienen peor pronóstico cardiovascular en comparación con sus pares no resistentes. Queda por demostrar, con mayor evidencia, si debiesen ser tratados con metas más estrictas a fin de reducir el riesgo residual.

Bibliografía

- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36(12), 2284–2309.
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC). (2018). <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., et al. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of Hypertension*, 38(6), 982–1004.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr, Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., et al (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6), e13–e115.
- Cuspidi, C., Paoletti, F., Tadic, M., Sala, C., Gherbesi, E., Dell’Oro, R et al. (2020). Nocturnal blood pressure: the dark side of white-coat hypertension. *Journal of Hypertension*, 38(12), 2404–2408.
- Lamirault, G., Artifoni, M., Daniel, M., Barber-Chamoux, N., & Nantes University Hospital Working Group On Hypertension (2020). Resistant Hypertension: Novel Insights. *Current hypertension reviews*, 16(1), 61–72.
- Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P (2019). Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the United States. *Hypertension*;73(2):424-431
- Noubiap, J. J., Nansseu, J. R., Nyaga, U. F., Sime, P. S., Francis, I., & Bigna, J. J. (2019). Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart (British Cardiac Society)*, 105(2), 98–105.
- Shuey, M. M., Gandelman, J. S., Chung, C. P., Nian, H., Yu, C., Denny, J. C., et al. (2018). Characteristics and treatment of African-American and European-American patients with resistant hypertension identified using the electronic health record in an academic health centre: a case-control study. *BMJ open*, 8(6), e021640.
- Kaczmarzski, K. R., Sozio, S. M., Chen, J., Sang, Y., & Shafi, T. (2019). Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC nephrology*, 20(1), 138.
- Holmqvist, L., Boström, K. B., Kahan, T., Schiöler, L., Hasselström, J., Hjerpe, P., et al. (2018). Cardiovascular outcome in treatment-resistant hypertension: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *Journal of Hypertension*, 36(2), 402–409.
- Muntner, P., Davis, B. R., Cushman, W. C., Bangalore, S., Calhoun, D. A., Pressel, S. L., et al. ALLHAT Collaborative Research Group (2014). Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*, 64(5), 1012–1021.
- Sim, J. J., Bhandari, S. K., Shi, J., Reynolds, K., Calhoun, D. A., Kalantar-Zadeh, K., et al. (2015). Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and non-resistant hypertension. *Kidney International*, 88(3), 622–632.
- Thomas, G., Xie, D., Chen, H. Y., Anderson, A. H., Appel, L. J., Bodana, S., et al. CRIC Study Investigators (2016). Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*, 67(2), 387–396.
- De Nicola, L., Gabbai, F. B., Agarwal, R., Chiadini, P., Borrelli, S., Bellizzi, V., et al. (2013). Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(24), 2461–2467.
- Cardoso, C., Salles, G. C., & Salles, G. F. (2020). Prognostic Importance of On-Treatment Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension*, 75(5), 1184–1194.
- Tsujimoto, T., & Kajio, H. (2019). Intensive Blood Pressure Treatment for Resistant Hypertension. *Hypertension*, 73(2), 415–423.
- Smith, S. M., Gurka, M. J., Calhoun, D. A., Gong, Y., Pepine, C. J., & Cooper-DeHoff, R. M. (2018). Optimal Systolic Blood Pressure Target in Resistant and Non-Resistant Hypertension: A Pooled Analysis of Patient-Level Data from SPRINT and ACCORD. *The American Journal of Medicine*, 131(12), 1463–1472.e7.

2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PREPONDERANTES EN LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Laura Brandani, Nicolás Renna, Pablo Rodríguez

Los mecanismos fisiopatológicos de la HTA-R no difieren en general de los descritos para la HTA esencial pero existe evidencia que respalda un rol preponderante de ciertos mecanismos sobre otros. Así, mientras en la HTA-R predominan mecanismos relacionados con el exceso de volumen a través de alteraciones vinculadas al SRA y la aldosterona, en los pacientes con HTA-RF lo hacen mecanismos relacionados con la estimulación del SNS. Sin embargo, no debemos dejar de considerar que, independientemente de alguna predominancia, los diferentes mecanismos interrelacionan entre sí.

Básicamente la HTA surge de la disfunción de mecanismos que habitualmente mantienen la homeostasis y la PA dentro de valores normales. En el caso de la HTA-R existe fundamentalmente una activación desproporcionada del SNS, especialmente a nivel renal, y del SRAA. El SNS estimula la liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular, contribuyendo a la activación del SRA. La angiotensina generada activa nuevamente el SNS por un mecanismo de retroalimentación, a la vez que estimula la liberación de aldosterona, generando una retención inapropiada de volumen en el espacio intravascular. De esta manera, la estimulación conjunta de estos mecanismos contribuye al desarrollo de resistencia a través del aumento de volumen, vasoconstricción y mecanismos inotrópicos positivos.

Los pacientes sal-sensibles, principalmente diabéticos, adultos mayores o individuos de raza negra, presentan una predisposición mayor a desarrollar HTA-R. La disminución de los mecanismos de natriuresis existente en pacientes con HTA-R podría ser la base de este comportamiento y sería consecuencia de la estimulación del SNS. Esta condición de sal sensibilidad los hace más proclives a elevaciones desmesuradas de la PA ante la ingesta de sodio en la dieta. ⁽¹⁾

En los próximos apartados desarrollaremos en forma más detallada el rol de los mecanismos descritos en la génesis y mantenimiento de la HTA-R.

Aldosterona

La aldosterona es una hormona que se sintetiza a partir del colesterol, en la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal. Su producción está regulada por el gen *CY11B2*, que codifica a la sintasa de aldosterona. La aldosterona es un

mineralocorticoide que se une a receptores específicos (rMNC). La síntesis de aldosterona es estimulada por la angiotensina II, las concentraciones elevadas de potasio, y la ACTH. Al unirse al rMNC, migran al núcleo celular en donde produce una transcripción específica de los genes que intervienen la apertura del canal epitelial al sodio y de la bomba Na⁺/K⁺, produciendo retención de sodio y fluidos y la eliminación de potasio.

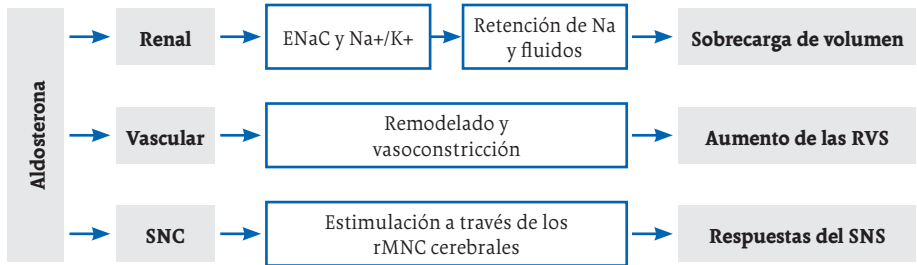
Los hipertensos tienen una mayor sensibilidad de la glomerulosa suprarrenal a la angiotensina II, comparado con personas normotensas. ⁽²⁾ Además, se ha comprobado que los adipocitos producen sustancias que estimulan una sobreexpresión de la sintasa de aldosterona que estimula, a su vez, la producción excesiva de aldosterona. ⁽³⁾ Este último mecanismo podría explicar, al menos parcialmente, los mecanismos de resistencia en los pacientes obesos, sobre todo en presencia de SAHOS, y la respuesta favorable de estos pacientes al tratamiento con antagonistas de los rMNC. ⁽⁴⁾

Los efectos de la aldosterona se pueden dividir en genómicos, como la retención de sodio y agua a nivel renal y no genómicos como el remodelado vascular, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la vasoconstricción, potenciando el efecto del SNS sobre las células musculares lisas vasculares e inhibiendo el efecto vasodilatador de la acetilcolina. La presencia de rMNC en el SNC permite que la sobreexpresión de aldosterona genere activación simpática a este nivel. ⁽⁵⁾

Algunos autores sugieren que la HTA-R es un estado de hiperaldosteronismo crónico leve. En los hipertensos se demostró que aproximadamente el 15% tienen aumento de la relación aldosterona-renina, porcentaje que aumenta al 25% en pacientes con HTA-R. ⁽⁶⁻⁸⁾ Factores genéticos relacionados con el gen CYP11B2 contribuyen a la presentación de HTA con renina baja y aldosterona elevada o relativamente elevada. ⁽⁹⁾ Es importante señalar que la presencia de una relación aldosterona/renina elevada y un nivel bajo de renina son fuertes predictores de una buena respuesta al tratamiento con bloqueantes de los rMNC, como la espironolactona. ^(10,11) En trabajos que utilizaron evaluaciones hemodinámicas, los bloqueantes de los rMNC, como el amiloride, controlaron más rápidamente la HTA-R, al reducir el contenido de líquido torácico. ⁽¹²⁾

Un resumen de los mecanismos que vinculan a la aldosterona con la génesis y mantenimiento de la HTA-R se muestra en la **Figura 1**.

En conclusión, la HTA-R sería, al menos en parte, un estado de hiperaldosteronismo relativo. El exceso de aldosterona contribuye a la progresión de la HTA y a su resistencia.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos que relacionan la aldosterona con la HTA-R.

ENaC: canales epiteliales para el sodio; Na⁺/K⁺: bomba sodio-potasio; Na: sodio; RVS: resistencias vasculares sistémicas; S: sistema nervioso central; rMNC: receptores para mineralocorticoides; SNS: sistema nervioso simpático.

Sistema renina-angiotensina

El aparato yuxtaglomerular está formado por varias estructuras adyacentes entre sí: la mácula densa, el túbulo contorneado distal, la arteriola aferente y terminales del SNS que proveen la inervación. La renina es liberada por el aparato yuxtaglomerular por la acción de tres estímulos principales: la estimulación β adrenérgica, la reducción de la carga de sodio en el túbulo contorneado distal y la disminución del flujo plasmático renal o disminución de la perfusión renal (isquemia).^(13,14) La renina liberada, actuando sobre el angiotensinógeno genera angiotensina I la que a su vez, por acción de la enzima convertidora, genera angiotensina II.

La angiotensina II actúa principalmente sobre 2 receptores llamado AT₁ y AT₂. El receptor AT₁ es el de mayor expresión y se ubica en tejidos muy diversos como células musculares lisas vasculares, células de los túbulos renales, células mesangiales, aparato yuxtaglomerular, miocardiocitos, fibroblastos, corteza suprarrenal y SNC. El receptor AT₂ está mucho menos expresado en condiciones fisiológicas y solo se sobre expresa en condiciones específicas o al inhibir o bloquear el receptor AT₁. Los efectos fisiológicos de la acción de la angiotensina II sobre ambos tipos de receptores son opuestos. Por ejemplo, mientras la acción AT₁ de la angiotensina II es vasoconstrictora, la acción sobre los AT₂ produce vasodilatación.

Las acciones sobre el receptor AT₁ varían según el órgano en donde actúe. A nivel renal genera vasoconstricción renal y como consecuencia disminución del flujo plasmático renal. A fin de mantener la presión de filtración se produce vasoconstricción de la arteriola eferente del glomérulo. Este mecanismo, inicialmente compensador, puede generar daño a largo plazo con pérdida consiguiente de glomérulos. A nivel mesangial la acción vasoconstrictora AT₁ reduce la superficie de filtración. Finalmente, la acción AT₁ a nivel tubular produce un aumento de la reabsorción de sodio y agua. En el SNC, la activación del receptor AT₁ estimula el centro de la sed en

el hipotálamo y la liberación de vasopresina, con expansión del volumen y aumento de la PA. Además, la estimulación de los receptores AT₁ produce efectos cardiovasculares a largo plazo como inflamación, hipertrofia de los miocitos, proliferación de fibroblastos y síntesis de la matriz extracelular, contribuyendo al daño de DOBH.

Lo expuesto expresa la visión tradicional del SRA. Investigaciones en los últimos años han demostrado que el SRA resulta mucho más complejo con la descripción de otros receptores como el AT₃, el AT₄ o el MAS además de diferentes tipos de angiotensina con acciones disímiles de acuerdo a los tejidos en donde se expresan y la situación clínica predominante. ^(15,16)

La activación crónica del SRA puede contribuir a la expansión de volumen característica de los pacientes con HTA-R, especialmente en presencia de alteraciones del mecanismo de natriuresis por presión. En pacientes con HTA-R asociada a obesidad o ERC se observa una activación exagerada y sostenida del SRA, incluso en la presencia de expansión de volumen. Adicionalmente, la vía de la óxido nítrico sintasa ayuda a regular los efectos vasculares del SRA. Esta vía parece estar afectada especialmente en pacientes con HTA-R, generando un incremento de la acción presora de la activación del SRA. ⁽¹⁷⁾

Sistema nervioso simpático

Diferentes cuadros clínicos, frecuentemente asociados al desarrollo de HTA-R, han sido vinculados a la activación del SNS. Entre ellos se deben considerar la obesidad, el SAHOS, y la HTA oculta o enmascarada. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Investigaciones de los últimos años proponen que la activación del SNS estaría íntimamente relacionada con el desarrollo del fenotipo más severo de HTA de difícil manejo, la HTA-RF. En pacientes con este fenotipo se han encontrado valores más elevados de metabolitos de norepinefrina en orina de 24 hs en HTA refractarios. ⁽²¹⁾

La inervación simpática renal y la HTA-R

La HTA-R está íntimamente relacionada con el aumento de la actividad simpática renal. Los ramos eferentes y aferentes simpáticos renales están ubicados en la adventicia de las arterias renales, teniendo más densidad peri-arterial y más cercanía a la luz del vaso, a nivel del hilio renal. Las estructuras del SNC que estimulan el simpático renal son los núcleos rostro-ventro-lateral del bulbo y el intermediolateral de la médula entre otros. De allí se proyectan a los troncos paravertebrales torácicos y lumbares, y luego a los ganglios, de donde salen las fibras post-sinápticas que alcanzan el riñón. Producen su acción a través de la liberación de norepinefrina. Esta produce vasoconstricción, reabsorción de sodio y agua a nivel de las células epiteliales de los túbulos y liberación de renina del aparato yuxtaglomerular. Por otro lado los cambios de los mecano y quimiorreceptores localizados en la pelvis renal llegan al hipotálamo, estimulándolo y aumentando la actividad simpática.

Estas proyecciones llegan también a la hipófisis posterior, produciendo la liberación de vasopresina u hormona antidiurética, con aumento de volemia. ⁽²²⁾

La interrupción de la inervación aferente y eferente renal reduce toda esta actividad simpática central, llevando a un remodelado beneficioso de los ganglios simpáticos, los nervios simpáticos vertebrales y, por lo tanto, disminuyendo la actividad simpática, mecanismo básico de la técnica de denervación renal que se desarrollará en el capítulo destinado al tratamiento de la HTA-R. ⁽²³⁾

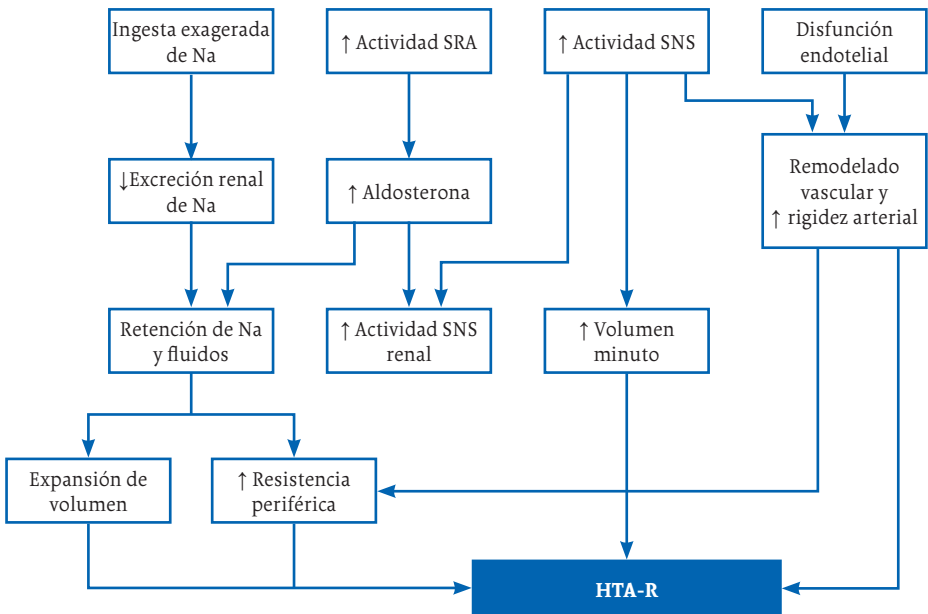
Envejecimiento vascular precoz: ¿Causa o consecuencia de la HTA-R?

Es frecuente encontrar diversos grados de rigidez arterial o envejecimiento vascular precoz en pacientes con HTA-R, a punto tal que su ausencia sugiere fuertemente una probable pseudoresistencia. ⁽²⁴⁾ Si la presencia de un aumento de la rigidez arterial es causa o consecuencia de la HTA-R no ha sido aún dilucidado. Diversos mecanismos comúnmente presentes en la HTA-R pueden contribuir al desarrollo de envejecimiento vascular precoz como el aumento del tono simpático, el exceso de aldosterona y la falta de control de la PA por períodos prolongados. ⁽²⁵⁾

Conclusión

Los mecanismos descriptos, los cuales se resumen en la **Figura 2**, juegan diferentes roles en la génesis y mantenimiento de la HTA-R. Aunque generalmente

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos fundamentales en la HTA-R (Modificado de 17).



Na: sodio; SRA: sistema renina-angiotensina; SNS: sistema nervioso simpático; HTA-R: hipertensión resistente.

interrelacionan entre sí, la predominancia de uno u otros puede contribuir al desarrollo de diferentes fenotipos. Así, en la HTA-R propiamente dicha predominan el exceso de volumen y la activación del SRA. En la HTA-RF, mientras tanto, el aumento del tono simpático parece cumplir un rol preponderante.

Bibliografía

- Balafa, O., & Kalaitzidis, R. G. (2021). Salt sensitivity and hypertension. *Journal of human hypertension*, 35(3), 184–192.
- Foulquier S, Paulis L, Kaschina E, Namsolleck P, Unger T. (2018) Hormonal system. In Berbari A, Mancina G (Eds) Disorders of blood pressure regulation. (pp 81-106). Springer International Publishing.
- Ehrhart-Bornstein, M., Lamounier-Zepter, V., Schraven, A., Langenbach, J., Willenberg, H. S., Barthel, A. et al. (2003). Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 14211–14216.
- Gaddam, K., Pimenta, E., Thomas, S. J., Cofield, S. S., Oparil, S., Harding, S. M. et al. (2010). Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of human hypertension*, 24(8), 532–537.
- Geerling, J. C., & Loewy, A. D. (2009). Aldosterone in the brain. *American journal of physiology. Renal physiology*, 297(3), F559–F576.
- Genest, J., Lemieux, G., Davignon, A., Koiw, E., Nowaczynski, W., & Steyermark, P. (1956). Human arterial hypertension: a state of mild chronic hyperaldosteronism? *Science*, 123(3195), 503–505.
- Vasan, R. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Wilson, P. W., Meigs, J. B., Rifai, N. et al. (2004). Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *The New England journal of medicine*, 351(1), 33–41.
- Calhoun, D. A., Nishizaka, M. K., Zaman, M. A., Thakkar, R. B., & Weissmann, P. (2002). Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 40(6), 892–896.
- Lim, P. O., Macdonald, T. M., Holloway, C., Friel, E., Anderson, N. H., Dow, E. et al. (2002). Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with a raised aldosterone-to-renin ratio. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(9), 4398–4402.
- Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S. V., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G. T. et al, & British Hypertension Society programme of Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group (2018). Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(6), 464–475.
- Calhoun, D. A., Schiffrin, E. L., & Flack, J. M. (2019). Resistant Hypertension: An Update. *American journal of hypertension*, 32(1), 1–3.
- Taler, S. J., Textor, S. C., & Augustine, J. E. (2002). Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*, 39(5), 982–988.
- Danser, A. H., Derkx, F. H., Schalekamp, M. A., Hense, H. W., Riegger, G. A., & Schunkert, H. (1998). Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *Journal of hypertension*, 16(6), 853–862.
- Rompe, F., Artuc, M., Hallberg, A., Alterman, M., Ströder, K., Thöne-Reineke, C. et al. (2010). Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor kappaB. *Hypertension*, 55(4), 924–931.
- Vincent, J. M., Kwan, Y. W., Chan, S. L., Perrin-Sarrado, C., Atkinson, J., & Chillon, J. M. (2005). Constrictor and dilator effects of angiotensin II on cerebral arterioles. *Stroke*, 36(12), 2691–2695.
- Park, Y. A., Choi, C. H., Do, I. G., Song, S. Y., Lee, J. K., Cho, Y. J. et al. (2014). Dual targeting of angiotensin receptors (AGTR1 and AGTR2) in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 135(1), 108–117.
- Hwang, A. Y., Dietrich, E., Pepine, C. J., & Smith, S. M. (2017). Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Current hypertension reports*, 19(7), 56.
- Tsioufis, C., Kordalis, A., Flessas, D., Anastasopoulos, I., Tsiachris, D., Papademetriou, V. et al. (2011). Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *International journal of hypertension*, 2011, 642416.
- Grassi, G., & Ram, V. S. (2016). Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(5), 457–466.

20. Ruilope, L. M., Rodríguez-Sánchez, E., Navarro-García, J. A., Segura, J., Ortiz, A., Lucia, A. et al. (2020). Resistant hypertension: new insights and therapeutic perspectives. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*, 6(3), 188–193.
21. Dudenbostel, T., Acelajado, M. C., Pisoni, R., Li, P., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2015). Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*, 66(1), 126–133.
22. Wilson, A. L., Gandhi, J., Suh, Y., Joshi, G., Smith, N. L., & Khan, S. A. (2020). Renal Innervation in Resistant Hypertension: A Review of Pathophysiology and Renal Denervation as Potential Treatment. *Current hypertension reviews*, 16(2), 115–127.
23. Kiuchi, M. G., Esler, M. D., Fink, G. D., Osborn, J. W., Banek, C. T., Böhm, M. et al. (2019). Renal Denervation Update from the International Sympathetic Nervous System Summit: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(23), 3006–3017.
24. Rimoldi, S. F., Messerli, F. H., Bangalore, S., & Scherrer, U. (2015). Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *European heart journal*, 36(40), 2686–2695.
25. Sharman, J. E., Boutouyrie, P., & Laurent, S. (2017). Arterial (Aortic) Stiffness in Patients with Resistant Hypertension: from Assessment to Treatment. *Current hypertension reports*, 19(1), 2.

3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Alejandro Delucchi, Jessica Barochiner, Laura Brandani, Ernesto Ylarri, Walter Espeche, Carlos Leiva, Gustavo Lavenia, Diego Nannini, Roberto Parodi, Pedro Rumi, Pablo Rodríguez, Marcos Marín

Métodos de medición de la presión arterial en la hipertensión resistente

Alejandro Delucchi, Jessica Barochiner, Laura Brandani

Medición de la presión arterial en el consultorio

Por más de un siglo la PA tomada en consultorio ha sido considerada la base para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HTA. Aunque hoy se acepta que existen varias limitaciones en relación a la técnica de medición y que los registros son poco reproducibles y con menor valor pronóstico que los realizados en forma ambulatoria, la PA de consultorio es fundamental, ya que en muchas situaciones dispara un diagnóstico, el cual no siempre es factible confirmar con mediciones ambulatorias. Por ello siempre se enfatiza en la necesidad del registro correcto de la PA, siguiendo un protocolo estricto de medición. ⁽¹⁻⁴⁾

La prevalencia de la pseudoresistencia es elevada, llegando hasta el 50% en algunas series. Una de las causas más frecuentes es la toma incorrecta de la PA, la que puede estar relacionada a diferentes causas que se enumeran más adelante en este mismo capítulo. ^(5,6)

Existe abundancia de datos en la literatura respecto a los errores relacionados con la toma de la PA en consultorio. En un estudio realizado en pacientes derivados a un centro de atención médica por probable HTA-R, se analizaron las diferencias en los registros obtenidos por médicos no especializados en relación a especialistas en HTA. Estos últimos siguieron de manera estricta el protocolo para un registro correcto de la PA y utilizaron un equipo automático (*BpTRU*). Los resultados demostraron una amplia diferencia entre ambos grupos. Si bien es esperable que la PA sea más baja tomada con el equipo automático, la diferencia se debió a todo el proceso de la toma de PA, no solo a la relacionada con el equipo. Del grupo de HTA-R verdadera, el promedio de la PAS y PAD fue de 171/92 mmHg respectivamente tomada por los médicos no especialistas y 159/89 mmHg en los registros realizados por los especialistas, con una diferencia entre ambas tomas de 12 y 3 mmHg en la PAS y

PAD respectivamente. La mayor diferencia se observó en los pacientes con pseudo-resistencia, en los cuales la PAS y PAD tomada por los médicos no especialistas fue de 155/85 mmHg y la tomada por los fue de 129/75 mmHg con una diferencia de 26 y 10 mmHg en la PAS y PAD respectivamente, arrojando una prevalencia de pseudo-resistencia por esta causa del 33%.⁽⁷⁾

Entre los puntos involucrados en la toma de la PA en el consultorio que pueden resultar importantes para definir a la HTA como resistente debemos señalar los relacionados al observador, a los dispositivos de medición, a la metodología y al paciente.

1. Los errores *relacionados con el observador* que más frecuentemente se presentan son la falta de concentración, la dificultad en la auscultación por problemas visuales o auditivos, la mala interpretación de los ruidos de Korotkoff, sobre todo la PAD, el redondeo y los sesgos.
2. Los problemas *relacionados con los dispositivos* pueden llegar a ser frecuentes y dependen en gran medida del tipo de tensiómetro utilizado. Por ejemplo, los tensiómetros aneroides requieren calibraciones frecuentes.
3. Los errores *relacionados con la metodología* se deben principalmente a no seguir de manera adecuada los protocolos para un registro correcto (Tabla 1). En la Figura 1 se ejemplifica la posición correcta del paciente y el dispositivo. Los errores en la metodología son los que se observan con mayor frecuencia.⁽⁸⁾
Respecto al momento de la medición, existen 3 momentos posibles para llevarla a cabo: antes, durante o después de la consulta. La PA tomada previamente por personal no médico es menor que la de la consulta. Los resultados de un trabajo que comparó las 3 mediciones entre sí con equipo automático y a su vez con MAPA, demostraron que la medición posterior a la consulta médica fue la más baja y tuvo una buena correlación con la PA día del MAPA. Por supuesto su implementación y su utilidad pronóstica dependerán de futuros trabajos con mayor número de pacientes.⁽⁹⁾
4. Los problemas *relacionados con el paciente* son fundamentalmente el fenómeno de alerta, llamado fenómeno de GB. Se evidencia por un aumento concomitante de la PA y de la frecuencia cardíaca, causado por la descarga adrenérgica ante una alerta. La prevalencia en la población de hipertensos es de aproximadamente el 15%, siendo mayor en HTA-R, mujeres, no fumadores y adultos mayores.⁽¹⁰⁾ Disminuye si la PA la toma un profesional no médico y es menor aún si se toma con equipos automáticos (Figura 2). El fenómeno contrario es el de la HTA oculta, menos prevalente que el anterior, pero también importante en pacientes con HTA-R que podría manifestarse como HTA no controlada oculta, fundamentalmente durante el período nocturno. Se observa más en hombres, adultos jóvenes, fumadores, diabéticos, pacientes con ERC, alcohólicos y afroamericanos.

Tabla 1. Recomendaciones para el registro correcto de la PA en la consulta médica (modificado de 2).

Paciente sentado confortable, en un ambiente tranquilo, con 5 minutos de reposo previo a la medición
3 mediciones consecutivas, separadas por 1 o 2 minutos. Toma adicional si las primeras mediciones difieren en más de 10 mmHg. Tomar el promedio de las últimas 2 mediciones
Se toman más mediciones ante la presencia de arritmias, por ejemplo, fibrilación auricular, sugiriendo las tomas con aneroide, porque la mayoría de los oscilométricos no están validados cuando el paciente tiene FA
Usar manguito estándar (12-13 cm ancho por 35 cm de largo) para la mayoría de los pacientes, pero tener a mano más largos para circunferencias de brazo > 32 cm o menos largos para brazos delgados
El manguito debe ubicarse a la altura del corazón, con el brazo apoyado
Cuando se usa el método auscultatorio, tener en cuenta la fase I y V de los ruidos de Korotkoff (aparición y reducción brusca o desaparición), para la PAS y PAD respectivamente
Medir la PA en ambos brazos en la primera visita. Usar el brazo con PA más elevada
Medir la PA 1 y 3 minutos luego de adoptar la posición de pie para detectar hipotensión ortostática en cada visita en los pacientes adultos mayores, diabéticos u otras condiciones que puedan tener hipotensión ortostática
Registrar la frecuencia cardíaca con igual metodología que la PA, Palpar el pulso en búsqueda de arritmias

Figura 1. Posición correcta del paciente y del dispositivo.

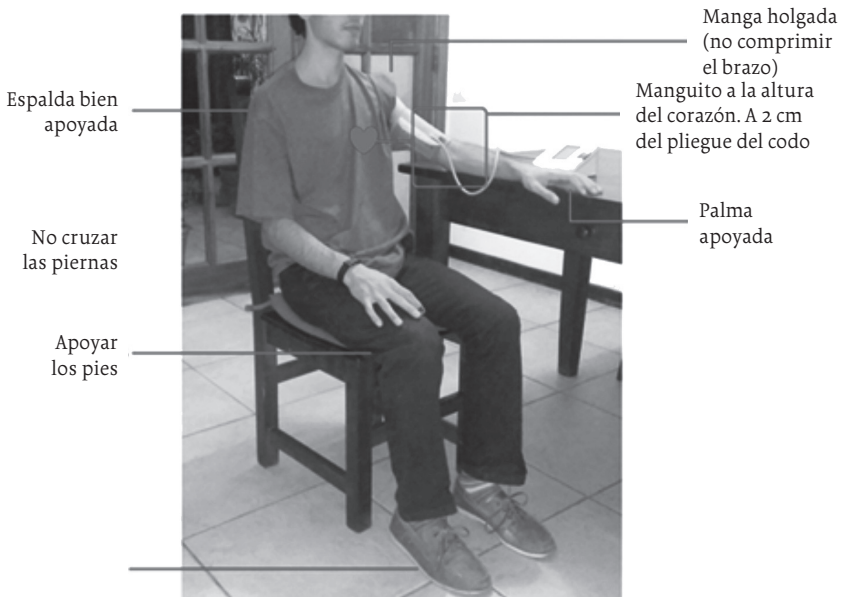
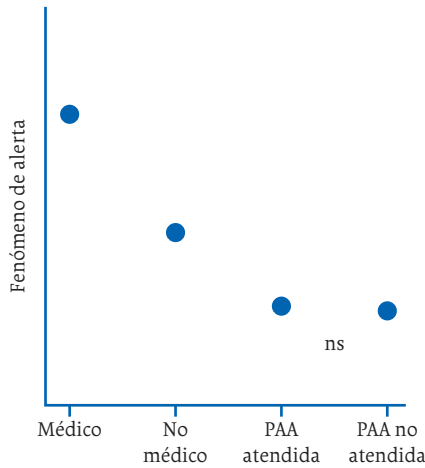


Figura 2. Relación del grado de fenómeno de alerta con la toma de PA en consultorio.



ns: sin diferencia significativa entre la toma de PA atendida y no atendida; PAA: presión arterial automática.

Tipos de dispositivos

Describiremos brevemente los tipos de tensiómetros disponibles para el registro de la PA en la consulta (Tabla 2).

Tabla 2. Tipos de dispositivos para el registro de la PA en la consulta médica.

Auscultatorios	Mercurio
	Aneroide
	Híbrido
	Automático auscultatorio
Oscilométricos	Simple
	Profesional (automático)

- **Esfigmomanómetro de mercurio:** es considerado el gold standard para la toma de PA y la calibración de otros equipos. Es barato, no requiere mayor mantenimiento ni fuente de energía. La OMS no recomienda su uso ya que el mercurio es un elemento tóxico.⁽¹¹⁾ En nuestro país su uso está prohibido por la Resolución Ministerial N° 274/10.
- **Dispositivos aneroides:** son fáciles de transportar, económicos, no requieren fuente de energía, pero se los debe calibrar cada 6 meses. Por este motivo la OMS no los recomienda.
- **Dispositivos híbridos:** son auscultatorios, con una columna de cristal líquido que simula el mercurio.
- **Dispositivos automáticos auscultatorios:** tienen sensores que reemplazan la auscultación. Hay pocos equipos validados.

- **Dispositivos oscilométricos:** se dividen en simples y profesionales o automáticos.
 - **Dispositivo oscilométrico simple:** el observador lo tiene que activar, no excluye el fenómeno de alerta, requiere fuente de energía, hay muchos validados para el uso clínico.
 - **Dispositivo oscilométrico profesional o automático:** permite programar el momento de inicio, el número de mediciones, el intervalo y arroja un promedio, algunos con exclusión de la primera medición. Los datos obtenidos son similares a los del MAPA. Este sería un método ideal pero tiene como principales limitaciones el costo, la durabilidad, el mantenimiento, la necesidad de uso de energía y la falta evidencia respecto al valor pronóstico, aunque hay datos con sustitutos de eventos, como el espesor íntima-media arterial y la HVI. ^(12,13)

Hay que recordar que, ante la presencia de arritmias, como la fibrilación auricular, no infrecuente en los pacientes con HTA-R, debe tenerse mucho cuidado, preferentemente utilizar los métodos auscultatorios, tratando de ser lo más preciso posible en su medición.

En la [Tabla 3](#) se resumen los contenidos de las principales guías nacionales e internacionales en relación a la toma de la PA en la consulta.

Tabla 3. Indicaciones para el registro de la PA en la consulta médica en diferentes guías nacionales e internacionales.

ítem	AHA 2017 ⁽¹⁾	ESC 2018 ⁽²⁾	Consenso 2018 ⁽³⁾	MSN 2019 ⁽⁴⁾	CHINA 2018 ⁽¹⁴⁾	CHEP 2020 ⁽¹⁵⁾	JSH 2019 ⁽¹⁶⁾
Dispositivo	M, AN, AUTO	AUS, OSC, AUTO	AN, OSC	AN, OSC, AUTO	OSC, M, AUTO	AUTO, OSC, AN, M	M, HIBRI, AN
Descanso	> 5 min	> 5 min	> 5 min	-	> 5 min	> 5 min	Algunos min
Vejiga vacía	Sí	-	Sí	-	-	-	-
No hablar	Sí		Sí	-	-	Sí	Sí
Nº lecturas	≥ 2	3	2	2	2	3	≥ 2
FC	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Sí
Ambos brazos	1º visita	1º visita	-	-	una visita	1º visita	1º visita
Parado	-	Siempre	-	-	-	sí	-

AN: aneroide; AUS: auscultatorio; AUTO: automático; HIBRI: híbrido; M: mercurio; OSC: oscilométrico.

Utilidad del monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 hs en la hipertensión resistente

La relación de la PA y el riesgo cardiovascular, así como el beneficio asociado a la terapia antihipertensiva, se estableció a partir de registros de la PA en el consultorio. Asimismo, la medición de la PA en el consultorio ha sido por más de un siglo la principal herramienta en la práctica clínica para el diagnóstico y manejo terapéutico de la HTA. En las últimas décadas, el creciente desarrollo e implementación en la práctica clínica de métodos de medición de la PA fuera del consultorio, como el MAPA y el MDPA, obedece a que en comparación con la PA en consultorio, estas técnicas han demostrado superioridad para predecir riesgo cardiovascular e identificar pacientes mal clasificados como la hipertensión de GB e hipertensión oculta.

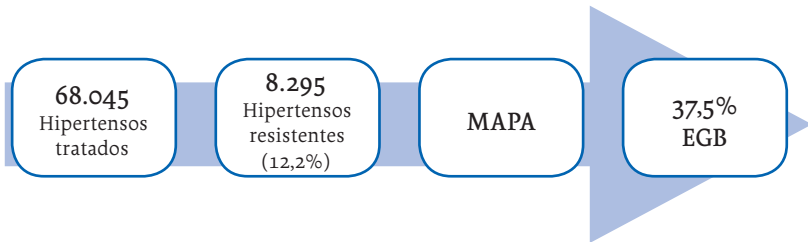
La definición de HTA-R exige descartar “pseudoresistencia”. Para ello, debe asegurarse una buena calidad de mediciones de la PA en el consultorio, debe excluirse la falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo y debe descartarse el “efecto de GB” (PA elevada en consultorio y normal fuera del mismo).

El “efecto de GB” está presente en un gran porcentaje de pacientes hipertensos aparentemente resistentes, ^(6,17) y está particularmente asociado a HTA de corta duración y a la ausencia de DM o ERC. Según datos del registro español de MAPA, el 37,5% de los pacientes con HTA-R aparente tiene una PA ambulatoria normal (**Figura 3**), ⁽⁶⁾ y cuando fueron analizados los pacientes con HTA-RF (HTA no controlada con 5 fármacos), el 26,7% de los mismos presentaron un MAPA normal. ⁽¹⁸⁾ Sin embargo, la presencia de “efecto de GB” en pacientes con HTA-R aparente, debe ser revisada evaluando la PA ambulatoria periódicamente. Esto es debido a que su reproducibilidad es moderada, siendo frecuente el cambio a la categoría de HTA-R verdadera. Es así como, a excepción de aquellos pacientes con PAS diurna ≤ 115 mmHg en quienes puede repetirse anualmente, parecería necesario un MAPA confirmatorio a los 3 meses del primer diagnóstico de HTA-R de guardapolvo blanco. ⁽¹⁹⁾

Si bien el MDPA podría ser de utilidad, las principales sociedades científicas internacionales ^(20,21), recomiendan enérgicamente al MAPA como el método de elección para la confirmación diagnóstica de la HTA-R. Esta posición se debe a la necesidad de estimar los valores nocturnos de la PA y el patrón de reposo en situaciones clínicas que están fuertemente asociadas a HTA-R, entre las que se encuentran la hipertensión endócrina, la ERC y, particularmente, la apnea obstructiva del sueño. La principal limitación del MDPA en la confirmación diagnóstica de la HTA-R, es que los dispositivos disponibles en la actualidad, especialmente en nuestro medio, no permiten evaluar la PA durante el reposo nocturno. Si bien hay experiencia clínica que apoyaría la utilización de dispositivos de MDPA preparados para monitorear los niveles de PA durante la noche, la evidencia respecto a su valor pronóstico no es lo suficientemente robusta para disputarle al MAPA su condición de *gold standard* en

la valoración de la PA nocturna. Además, quedan muchos problemas prácticos sin resolver, como el programa de mediciones y las condiciones para el uso nocturno de estos dispositivos. ⁽²²⁾

Figura 3. Prevalencia de “efecto de GB” en HTA-R definido por MAPA (modificado de 6).



MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 hs. **HTA-R:** hipertensión resistente. **EGB:** efecto de guardapolvo blanco.

Para confirmar el diagnóstico de HTA-R es suficiente que al menos uno de los tres valores promedio del MAPA supere los límites de normalidad. A diferencia de las guías americanas que establecen valores umbrales diagnósticos de HTA más bajos, el Consenso Argentino de HTA ⁽³⁾ vigente y las guías europeas para la medición de la PA en el consultorio y fuera del mismo, ⁽²³⁾ sostienen los límites de normalidad para el MAPA recomendados en ediciones previas (PA de 24 hs < 130/80 mmHg, PA diurna < 135/85 mmHg y PA nocturna < 120/70 mmHg).

El rol central del MAPA en la confirmación diagnóstica de la HTA-R, queda reflejada en el diseño de los nuevos estudios de intervención, especialmente en los que son evaluados los tratamientos basados en dispositivos como la terapia de denervación renal. En estos ensayos, los criterios de inclusión y resultados están basados únicamente en los valores de PA registrados por MAPA.

La importancia de la realización de un MAPA en pacientes con HTA-R es actualmente una indicación ampliamente aceptada, no solo para la confirmación diagnóstica, sino también para la valoración del pronóstico y el buen manejo del tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Utilidad del monitoreo domiciliario de la presión arterial en la hipertensión resistente

Para el diagnóstico de HTA-R, las guías actuales exigen la confirmación del inadecuado control de la PA, ya sea por MAPA o por MDPA. ⁽²⁰⁾ Esto se debe a que alrededor de un tercio de los pacientes que aparentemente serían resistentes en base a la PA de consultorio, tienen en realidad fenómeno de GB. La alta prevalencia de esta forma de pseudoresistencia se observa no sólo por MAPA, sino también por MDPA. ⁽²⁴⁾ La falta de detección del fenómeno podría llevar a una sobre medicación,

con un incremento de los costos en salud y, sobre todo, de la incidencia de efectos adversos asociados a los antihipertensivos. Por otra parte, el monitoreo de la PA fuera del consultorio en pacientes que toman al menos tres drogas a dosis óptimas, siendo una de ellas un diurético, permiten desenmascarar una HTA-R que podría estar oculta al medir sólo la PA de consultorio y que indudablemente pone en riesgo a los pacientes. En efecto, la HTA oculta es un fenómeno frecuente, especialmente en hipertensos que se encuentran bajo tratamiento, en los que puede llegar a más de un 40%.⁽²⁵⁾ Un estudio realizado en nuestro medio, demostró que la HTA oculta detectada por MDPA en pacientes con HTA-R era, luego de un seguimiento a 6,7 años, un predictor independiente para mortalidad cardiovascular y eventos cerebrovasculares fatales y no fatales.⁽²⁶⁾ Otro reciente estudio realizado en Japón demostró, luego de un seguimiento a 6,2 años, una duplicación del riesgo de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes que cumplían criterio de HTA-R detectada por MDPA en comparación con pacientes medicados con menos de tres drogas y adecuadamente controlados.⁽²⁷⁾ Es interesante remarcar que este tipo de estudios utiliza, para la estimación del riesgo, las mediciones de PA basales. En este sentido, un eventual cuestionamiento es: ¿qué ocurre con las variaciones de la PA a lo largo del tiempo y cómo esto impacta en la ocurrencia de eventos? Un estudio realizado en pacientes con HTA-R evaluó esta cuestión utilizando el MAPA como método de medición de la PA fuera del consultorio y encontraron que el promedio de la PA ambulatoria acumulado a lo largo del tiempo se asociaba con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que la PA basal y que la PA considerada como una co-variable que varía en el tiempo.⁽²⁸⁾ Como desafío para futuros estudios, queda por demostrar si esto mismo ocurre con la PA medida por MDPA en una población de iguales características.

De las dos técnicas estandarizadas de medición de la PA fuera del consultorio, el MDPA ofrece algunas ventajas sobre el MAPA: se encuentra más ampliamente disponible, es más económico y es mejor tolerado por los pacientes.⁽²⁹⁾ Esto lo torna un método ideal -especialmente en países con recursos limitados- para el seguimiento a largo plazo de los hipertensos que ya se encuentran bajo tratamiento farmacológico, como es el caso de los pacientes con HTA-R. Más aún, el MDPA ha demostrado ser una herramienta que, en conjunto con medidas educativas, contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo, un tema crucial a tener en cuenta en la HTA-R dada la mayor probabilidad de pobre adherencia al requerir mayor número de drogas ([Tabla 4](#)).

Es necesario enfatizar que, el MDPA ha cobrado un nuevo cariz en el contexto de la pandemia COVID-19. Ya que el hecho de ser una técnica que puede realizarse sin que el paciente salga de su domicilio, la posiciona como una estrategia invaluable para monitorear y lograr un adecuado control de la PA en los pacientes hipertensos,

incluyendo a los resistentes, particularmente en ancianos, inmunocomprometidos, pacientes con contraindicación para recibir la vacuna y todo paciente de alto riesgo con especial indicación de mantener el aislamiento. El MDPA ha mostrado buena concordancia con el MAPA, con una especificidad del 91% para detectar adecuado control de la PA en el seguimiento de los hipertensos resistentes. ⁽³⁰⁾

Tabla 4. Ventajas y desventajas del MDPA con respecto al MAPA en el contexto de la HTA-R.

Ventajas
Más ampliamente disponible, más económico y mejor tolerado por los pacientes
Contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento
Ideal para el monitoreo de la HTA-R en el contexto del COVID-19
Desventajas
La mayoría de los dispositivos de MDPA no permiten medir la PA nocturna

La principal desventaja del MDPA con respecto al MAPA es que el primero no permite medir la PA nocturna. En nuestro medio esto cobra especial relevancia dado que una elevada proporción de los pacientes con HTA oculta tienen elevación de la PA exclusivamente a expensas de la PA nocturna ⁽³¹⁾ y serían falsamente clasificados como adecuadamente controlados con el MDPA. Sin embargo, cabe destacar que en los últimos años se han desarrollado equipos de MDPA con la capacidad de realizar mediciones nocturnas, mostrando una correlación con daño de órgano blanco similar al MAPA y un mejor perfil de tolerancia. En efecto, un meta-análisis que incluyó 6 estudios con 1.404 participantes, en el que se compararon las mediciones de PA nocturnas por MDPA y por MAPA, mostró una elevada correlación de las mediciones por ambos métodos, así como una asociación similar con el índice de masa ventricular izquierdo, la albúmina urinaria y el espesor íntima media carotídeo, como representantes de DOBH. En los cuestionarios que se realizaron sobre la aceptabilidad de ambas técnicas, los pacientes refirieron haberse sentido más cómodos con las mediciones nocturnas por MDPA en comparación al MAPA. ⁽³²⁾ Futuros estudios deberán develar la utilidad de estos dispositivos específicamente en pacientes con HTA-R.

En conclusión, el MDPA es una herramienta valiosa y subutilizada en el contexto de la HTA-R. Su empleo sistemático podría, en los casos en que se confirme el inadecuado control de la PA, evitar la realización de un MAPA que impondría mayores costos y exposición del paciente fuera de su domicilio.

Bibliografía

1. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr, Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C. et al (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A

- Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), 2199–2269.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36(12), 2284–2309.
 - Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC). (2018). En: <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>
 - Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles 2019. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-de-hipertension-arterial>
 - Judd, E., & Calhoun, D. A. (2014). Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *Journal of human hypertension*, 28(8), 463–468.
 - de la Sierra A, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A y col (2011) Clinical features of 8295 patients with resistant HTN classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 57(5): 898-902.
 - Bhatt, H., Siddiqui, M., Judd, E., Oparil, S., & Calhoun, D. (2016). Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(6), 493–499.
 - Burguess SE, MacLaughlin EJ, Smith PA, Sacido A, Benton TJ. (2011) Blood pressure rising: differences between current clinical and recommended measurement techniques. *J Am Soc Hypertens* 5(6): 484-488
 - Shahab H, Khan HS, Almas A, Khan SA, Khan AH, (2015) Are BP readings taken after a patient-physician encounter in a real-world clinic scenario the lowest of all the readings in a clinic visit. *J Coll Physicians Surg Pak* 25 (3): 206-209.
 - Dolan, E., Stanton, A., Atkins, N., Den Hond, E., Thijs, L., McCormack, P. et al. (2004). Determinants of white-coat hypertension. *Blood pressure monitoring*, 9(6), 307–309.
 - World Health Organization. (2020). WHO technical specifications for automated non-invasive blood pressure measuring devices with cuff. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331749>.
 - Campbell, N. R., McKay, D. W., Conradson, H., Lonn, E., Title, L. M., & Anderson, T. (2007). Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male firefighters. *Journal of human hypertension*, 21(7), 588–590.
 - Andreadis EA, Agaliotis BD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. (2011) Automated office blood pressure and 24 h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens* 24(6): 661-666
 - Joint Committee for Guideline Revision (2019). 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension-A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. *Journal of geriatric cardiology*, 16(3), 182–241.
 - Rabi, D. M., McBrien, K. A., Sapir-Pichhadze, R., Nakhla, M., Ahmed, S. B., Dumanski, S. M. et al. (2020). Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *The Canadian journal of cardiology*, 36(5), 596–624.
 - Umemura, S., Arima, H., Arima, S., Asayama, K., Dohi, Y., Hirooka, Y. et al. (2019). The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertension research*, 42(9), 1235–1481.
 - Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? (2001). *Am J Hypertens*;14:1263-1269
 - Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, et al (2017). Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*;6:e007365.
 - Muxfeldt, E, Fiszman R, de Souza F, Viegas B, Oliveira F & Salles G (2012). Appropriate Time Interval to Repeat Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients With White-Coat Resistant Hypertension. *Hypertension*;59(2),384-389.

20. Carey R, Calhoun D, Bakris G, Brook R, Daugherty S, Dennison-Himmelfarb C, et al (2018). Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*;72(5):e53-e90.
21. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas J, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al (2019). Position statement on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) by the Spanish Society of Hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc*;36(4):199-212.
22. Fujiwara T, Hoshida S, Tomitani N, Cheng HM, Soenarta AA, Turana Y, et al (2021). Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*;23(3):457-466.
23. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al (2021); European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*;39(7):1293-1302.
24. Barochiner, J., Alfie, J., Aparicio, L. S., Cuffaro, P. E., Rada, M. A., Morales, M. S., et al. (2013). Prevalence and clinical profile of resistant hypertension among treated hypertensive subjects. *Clinical and experimental hypertension*; 35(6), 412-417
25. Franklin, S. S., O'Brien, E., & Staessen, J. A. (2017). Masked hypertension: understanding its complexity. *European heart journal*; 38(15), 1112-1118.
26. Barochiner J, Aparicio LS, Martínez R, Alfie J, Marín MJ (2021). Prognostic value of masked uncontrolled apparent resistant hypertension detected through home blood pressure monitoring. *J Hypertens*; 1;39(11):2141-2146.
27. Narita, K., Hoshida, S., & Kario, K. (2022). Association of treatment-resistant hypertension defined by home blood pressure monitoring with cardiovascular outcome. *Hypertension research*, 45(1), 75-86.
28. Cardoso CRL, Salles GC, Salles GF (2020). Prognostic Importance of On-Treatment Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension*; 75(5):1184-1194.
29. División Garrote J. A. (2017). La monitorización ambulatoria de la presión arterial no siempre es necesaria [Outpatient blood pressure monitoring is not always necessary]. *Hipertension y riesgo vascular*; 34(1), 41-44.
30. Muxfeldt, E. S., Barros, G. S., Viegas, B. B., Carlos, F. O., & Salles, G. F. (2015). Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *American journal of hypertension*; 28(2), 190-199.
31. Marín, M., Barochiner, J., Rodríguez, P., Renna, N., Castellaro, C., Espeche, W., et al. (2019). Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients under specialist care in Argentina: Results from the CHARTER study. *Journal of clinical hypertension*; 21(10), 1456-1462.
32. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS (2017). Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*; 35(3):442-452.

Evaluación de la adherencia en la hipertensión resistente

Ernesto Ylarri, Carlos Leiva, Walter Espeche

Definición de adherencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia a la medicación como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un profesional de atención médica. ⁽¹⁾ La OMS estima que la prevalencia de la no adherencia a la medicación antihipertensiva es de entre 30 y 50%, según la clase de fármaco, el tipo de prevención y los métodos de medición de adherencia.

Categorías de adherencia

una alta tasa de adherencia a los fármacos antihipertensivos se asocia a una mayor probabilidad (OR 1,45; IC95% 1,04-2,02) de controlar la HTA comparando con niveles medios o bajos de adherencia. Si bien se considera que un sujeto es adherente a la medicación cuando toma correctamente entre el 80 y el 100% de la misma, existen diferentes categorías de adherencia de acuerdo con el porcentaje de cumplimiento. Sin embargo, esta clasificación depende del método utilizado para definir adherencia. ⁽²⁾ Los métodos para evaluar la adherencia pueden ser directos o indirectos, siendo estos últimos los más fáciles de usar en la práctica diaria.

Entre los métodos indirectos, la Escala de Adherencia a la Medicación Morisky de 8 ítems (MMAS-8) es una prueba simple, que ha sido ampliamente validada para diferentes enfermedades crónicas y puede usarse para evaluar la adherencia a los medicamentos antihipertensivos en entornos del “mundo real”. De acuerdo a la puntuación obtenida en esta encuesta se establecen tres niveles de adherencia: alta, cuando la puntuación del MMAS es igual a 8; media, cuando está entre 6 y 7 y baja, cuando es menor a 6. Esta categorización ha revelado una asociación significativa con el grado de control de la presión arterial en pacientes hipertensos. Otra forma de clasificar la adherencia en niveles, es agrupando adherencia media y alta en adherencia alta, quedando así el remanente como baja adherencia.

En un estudio de casi 18.000 pacientes hipertensos recientemente diagnosticados, sin ECV previa, tratados con antihipertensivos y seguidos por un año, se evaluó la relación entre la adherencia al tratamiento antihipertensivo y la incidencia de eventos cardiovasculares. La adherencia fue definida como la medida en que los pacientes siguieron con su medicación antihipertensiva según lo prescrito por su médico de cabecera, calculando la proporción de días en que un paciente tenía píldoras disponibles durante el seguimiento. La adherencia se clasificó en 3 categorías: alta ($\geq 80\%$), intermedia (40 a 79%) y baja ($\leq 40\%$). La conclusión principal fue que el riesgo de eventos cardiovasculares disminuyó 38% en los pacientes con alta adherencia al tratamiento. ⁽³⁾

Esta diferencias a la hora de definir los grados de adherencia, es de crucial importancia, ya que discrepancias en la prevalencia de adherencia entre los estudios pueden deberse en parte a esta categorización. ⁽⁴⁾

Metodologías para la evaluación de la adherencia al tratamiento

como ya fuera señalado, los métodos para evaluación de la adherencia al tratamiento se dividen en directos e indirectos. ⁽⁵⁾

Métodos directos

Monitoreo de drogas terapéuticas (TDM): consiste en el dosaje de fármacos o sus metabolitos en fluidos corporales, como sangre u orina. Es considerado actualmente

el patrón de referencia contra el cual deben compararse otros métodos. La tasa de metabolismo, el estado fisiológico y la interacción entre fármacos pueden alterar su precisión diagnóstica. Son determinaciones costosas y requieren de personal y equipamiento altamente especializado (cromatografía líquida de alta eficacia); por ello, a veces quedan reservadas para el ámbito de la investigación. Por último, hay que considerar el sesgo de guardapolvo blanco toda vez que el paciente puede ingerir la medicación cerca de la consulta, sabiendo que en ella será evaluada su adherencia con una muestra de sangre u orina. ^(6,7)

Métodos indirectos

- Variables obtenidas de bases de datos de adquisición de medicación: estiman aceptablemente la adherencia al tratamiento. En este grupo se encuentran:
 - *Tasa de posesión de la medicación (MPR)*: cociente entre los días de un período preestablecido entre prescripciones y los días que transcurrieron entre la primera y la última adquisición de la medicación (adherente $\geq 0,8$). ⁽⁸⁾
 - *Medida continua de lapsos sin medicación (CMG)*: es la inversa del anterior (adherente $< 0,2$)
 - *Medida continua de un intervalo de adquisición de medicación (CSA)*, similar a la MPR pero de un solo período de prescripción/adquisición (adherente $\geq 0,8$). ⁽⁹⁾
 Estos métodos se utilizan en estudios poblacionales, asumen que la toma del medicamento es adecuada en el período estudiado y no brindan información sobre las barreras para la adherencia.
- **Sistemas electrónicos de monitoreo de toma de medicación (MEMS)**: cada vez que se abre el reservorio de medicación queda registrada la fecha y la hora (adherente $\geq 80\%$) ⁽¹⁰⁾. Estos sistemas asumen que acto seguido el paciente ingiere la medicación. Por su costo, su uso suele reservarse al ámbito de la investigación. Era el patrón de referencia antes del TDM.
- **Conteo de pastillas**: se contabilizan las pastillas de medicamento que el paciente trae a la visita teniendo en cuenta la cantidad otorgada la visita anterior y el intervalo de dosis (adherente $\geq 80\%$). Por su simplicidad y bajo costo es utilizado ampliamente. No da información sobre el patrón de consumo del medicamento. Era el patrón de referencia antes de la emergencia del MEMS.
- **Diario del paciente**: se anota el horario de las tomas de la medicación.
- **Entrevista al paciente**: preguntando, por ejemplo, sobre el nombre de los fármacos prescritos, su posología e intervalo de dosis.
- **Cuestionarios y escalas**: los más conocidos son el Test de Morinsky de 8 y 4 preguntas (MMAS-8 y MMAS-4) y la escala de Hill-Bone, desarrollada exclusivamente para pacientes con HTA. ⁽¹¹⁾ El primero tiene mejores propiedades psicométricas y es de amplio uso. Evalúan la conducta relacionada a la ingesta de medicamentos y las barreras para su uso adecuado.

Actualmente, hay escasa evidencia acerca de la capacidad diagnóstica de adherencia al tratamiento en HTA-R de diferentes métodos. En la **Tabla 1** se expone la evidencia ampliada a la población hipertensa en general.

Tabla 1. Estudios que evalúan la capacidad diagnóstica de adherencia al tratamiento farmacológico, en individuos con HTA-R e HTA no resistente, de distintos métodos.

Estudio	Año	N	Método índice	Adherencia (%)	Método de referencia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Estudios realizados en HTA-R							
Batista Corréa N ⁽⁶⁾	2016	21	MMAS 8 = 8	43	Fluorescencia en 3 muestras de orina	78	83
Pandey A ⁽⁷⁾	2015	47	MMAS 8 = 8	49	TDM en sangre	39	58
Estudios realizados en HTA no resistente							
Krousel-Wood M ⁽⁸⁾	2013	394	Cuestionario 4 ítems	77	MPR > 80%	68	67
			MMAS 8 = 8			58	65
			Hill-Bone Compliance			75	54
Meddings J ⁽⁹⁾	2012	1064	2 preguntas	80	CMG < 20%	78	37
van Onzenoort HA ⁽¹⁰⁾	2010	228	Conteo de pastillas	61	MEMS > 90%	78	37
Krousel-Wood M ⁽¹¹⁾	2009	87	MMAS 8 = 8	77	CSA > 80%	69	80
				75	MPR > 80%	66	68
				65	CMG < 20%	67	60
Prado JC ⁽¹²⁾	2007	109	MMAS 4 = 4	31	Conteo de pastillas	74	45
			Autorreporte			88	19
			Entrevista al paciente			82	16

El método recomendado, aunque no ampliamente disponible, para evaluar la adherencia en pacientes con HTA-R aparente es el TDM. En su ausencia, el cuestionario MMAS-8 y el conteo de pastillas son herramientas a considerar, aunque su rendimiento diagnóstico es menor. Su uso conjunto aumenta la capacidad de identificar adherencia.⁽¹²⁾

Conclusiones

Excluir la falta de adherencia a la medicación es un problema importante entre los pacientes con HTA y fundamental a la hora de diagnosticar HTA-R.⁽¹³⁾ Es necesario identificar los métodos de evaluación de la adherencia más precisos y clínicamente viables para mejorar el control de la HTA y reducir la morbilidad

cardiovascular, facilitar la intervenci3n conductual temprana y evitar pruebas diagn3sticas innecesarias.⁽¹⁴⁾

Bibliograf3a

1. World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Edited by Eduardo Sabate. World Health Organization. En: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
2. Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension*, 10(5), 348–354.
3. Mazzaglia, G., Ambrosioni, E., Alacqua, M., Filippi, A., Sessa, E., Immordino, V. et al. (2009). Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 120(16), 1598–1605.
4. Abegaz, T. M., Shehab, A., Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., & Elnour, A. A. (2017). Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(4), e5641.
5. Lam, W. Y., & Fresco, P. (2015). Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed research international*, 2015, 217047.
6. Corr3a, N. B., de Faria, A. P., Ritter, A. M., Sabbatini, A. R., Almeida, A., Brunelli, V. et al. (2016). A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(6), 510–516.e1.
7. Pandey, A., Raza, F., Velasco, A., Brinker, S., Ayers, C., Das, S. R. et al. (2015). Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 9(6), 420–426.e2.
8. Krousel-Wood, M., Joyce, C., Holt, E. W., Levitan, E. B., Dornelles, A., Webber, L. S. et al. (2013). Development and evaluation of a self-report tool to predict low pharmacy refill adherence in elderly patients with uncontrolled hypertension. *Pharmacotherapy*, 33(8), 798–811.
9. Meddings, J., Kerr, E. A., Heisler, M., & Hofer, T. P. (2012). Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC health services research*, 12, 270.
10. van Onzenoort, H. A., Verberk, W. J., Kessels, A. G., Kroon, A. A., Neef, C., van der Kuy, P. H. et al. (2010). Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *American journal of hypertension*, 23(2), 149–154.
11. Krousel-Wood, M., Islam, T., Webber, L. S., Re, R. N., Morisky, D. E., & Muntner, P. (2009). New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *The American journal of managed care*, 15(1), 59–66.
12. Prado, J. C., Jr, Kupek, E., & Mion, D., Jr (2007). Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *Journal of human hypertension*, 21(7), 579–584.
13. B3dil3, E., Japie, C., Weiss, E., Balahura, A. M., Bartoş, D., & Scafa Udrişte, A. (2021). The Road to Better Management in Resistant Hypertension-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Pharmaceutics*, 13(5), 714.
14. Durand, H., Hayes, P., Morrissey, E. C., Newell, J., Casey, M., Murphy, A. W. et al. (2017). Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*, 35(12), 2346–2357.

Estudios hemodinámicos no invasivos en el paciente con hipertensión resistente

Gustavo Lavenia, Diego Nannini

Los diferentes métodos de evaluación hemodinámica no invasiva identifican las alteraciones hemodinámicas de los pacientes con HTA-R o de difícil manejo, permitiéndonos comprender los mecanismos involucrados en dicho escenario y ocupan un lugar de vital importancia para la elección del tratamiento farmacológico. Dentro de las evaluaciones hemodinámicas, se distinguen por su potencial utilidad en la HTA-R la cardiografía por impedancia (CI), la velocidad de la onda del pulso (VOP) y la medición de la presión central (PAC).

CARDIOGRAFÍA POR IMPEDANCIA (CI)

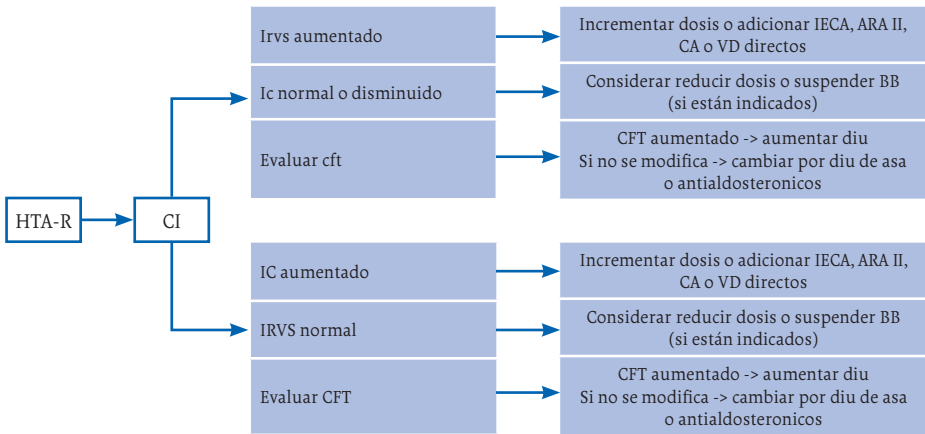
Es un método no invasivo que permite caracterizar la patente hemodinámica a través de la medición del paso de una corriente eléctrica (imperceptible en el tórax). La CI nos permite conocer la descarga sistólica, el volumen minuto cardíaco (VMC), el índice cardíaco (IC), la resistencia vascular sistémica (RVS), el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) y el contenido de fluidos torácicos (CFT), permitiendo conocer los diferentes patrones hemodinámicos y adaptar la terapéutica a los mismos, siendo más eficientes en descender la PA. El tratamiento basado en la CI consigue mejores resultados al lograr cifras de PA menores en más pacientes, logrando un mayor número de pacientes controlados con mejoría del patrón hemodinámico y en menor tiempo. ⁽¹⁾

De acuerdo con lo señalado, utilizando principalmente el IC, el IRVS y el CFT obtenidos mediante la CI podemos establecer los siguientes patrones hemodinámicos ⁽²⁾:

- *Patrón hipodinámico*: IC bajo/IRVS elevado
- *Patrón normal*: IC normal/IRVS normal
- *Patrón hiperdinámico*: IC alto/IRVS bajo
- *Contenido de fluidos torácicos elevado*: representa el volumen total de fluidos en el tórax (comprende intra y extravascular)
- *Patrones combinados*: por ejemplo: IC alto/IRVS normal, IC normal/IRVS alta, IC normal/IRVS baja e IC bajo/IRVS normal.

Del resultado de la información aportado por la CI, y de las recomendaciones aportadas por los grupos de investigación que más han profundizado en este tema, surge el siguiente algoritmo adaptado del trabajo de Smith y col (Figura 1). ⁽³⁾

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de acuerdo con los patrones hemodinámicos obtenidos por CI (modificado de 3).



HTA-R: hipertensión resistente; **CI:** cardiografía por impedancia; **IRVS:** índice de resistencia vascular sistémica; **IC:** índice cardíaco; **CFT:** contenido de fluido torácico; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA II:** antagonistas de los receptores de angiotensina; **CA:** calcioantagonistas; **VD:** vasodilatadores; **BB:** betabloqueantes; **DIU:** diuréticos

En el año 2002, Taler y col randomizaron 104 pacientes con HTA-R a manejo guiado por CI comparado con manejo estándar. El primer grupo logró mayor porcentaje de control de la PA (56 vs 33% con $p < 0,05$) y menor tiempo hasta alcanzar el control, principalmente debido al uso de mayores dosis de diuréticos ($p < 0,01$).⁽⁴⁾

Smith y col, estudiaron pacientes no controlados bajo un tratamiento con 1 a 3 drogas, a quienes dividieron en 2 grupos: tratamiento guiado por CI vs tratamiento estándar. El grupo guiado por CI tuvo mayor control de la PA, 77 vs 57% ($p < 0,01$), menor grado de RVS y cifras promedio de PA de 129/76 vs 136/82 en el grupo estándar. Básicamente, se lograron mejores controles de PA mejorando la hemodinamia, un objetivo que podría ir más allá del simple hecho de controlar la PA.⁽³⁾

La restricción de la CI al paciente con HTA-R, a juicio de los autores, circunscribe excesivamente el método y los médicos pierden de ese modo, una herramienta extraordinaria para el tratamiento de la HTA. En la HTA-R es excepcional el hallazgo de patrones diferentes al de aumento de resistencias, que sí se encuentran en hipertensos de menor severidad y edad. En referencia a este punto, el uso de la CI en otros estadios de HTA hasta la publicación del estudio *PREVENCION* era discutido. En este estudio se evaluó a 1.639 adultos de 18 a 80 años en población general, con un seguimiento medio de 10,9 años, donde varios parámetros de la CI predijeron en forma independiente la mortalidad en este grupo. Los predictores más fuertes fueron la complacencia arterial total y los índices de contractilidad cardíaca (índice de velocidad e índice de aceleración), pudiendo incluso aplicarse en estadios tempranos de HTA, identificando individuos con alto riesgo en estadios iniciales de HTA.⁽⁵⁾

Es frecuente hallar HTA-R en los pacientes que padecen ERC. En estos, el uso y aplicación de la CI pone en evidencia y confirma el componente de retención hidrosalina, que es progresivo con la progresión de los estadios de la ERC. Un estudio reciente, evaluó la progresión y grado de control de la PA comparando 2 esquemas diuréticos (furosemida vs espironolactona) en HTA-R con un seguimiento de 32 meses. Demostró que el tratamiento con espironolactona fue más efectivo que la furosemida para reducir la PA y la albuminuria, y estuvo asociada con una menor posibilidad de progresión de la ERC. ⁽⁶⁾

Una revisión reciente de la evidencia publicada respecto a la CI en el manejo de la HTA, concluyó que la terapia guiada por la hemodinamia es muy valiosa en la evaluación y el manejo de los pacientes con HTA. La CI pone el foco en la causa que incrementa la PA y su mecanismo fisiopatológico, permitiendo un mejor control de la PA con potencial reducción en los eventos cardiovasculares, mortalidad, efectos adversos al tratamiento y costos asociados con la HTA. Es importante que existan futuros estudios que mejoren nuestro entendimiento sobre los cambios hemodinámicos y fisiopatológicos de la HTA, posibilitando una reducción en la morbimortalidad asociada con la HTA. ⁽⁷⁾

Velocidad de onda de pulso (VOP) y presión central (PAC)

La VOP es el patrón oro no invasivo que permite evaluar la rigidez de arterias centrales y la PAC, medida a través de la tonometría radial (método indirecto a través de algoritmos matemáticos), permite conocer la presión real que impacta sobre los órganos blanco.

En una investigación de Cai y col, se comparó la VOP y la PAC entre 30 hipertensos resistentes controlados versus hipertensos no resistentes controlados. Los hallazgos fueron que en el grupo de hipertensos resistentes había mayor número de afroamericanos y requirieron, como era de esperar, mayor número de fármacos que los hipertensos no resistentes (4,4 drogas vs 2,2 respectivamente). Pero las mediciones de VOP (9,9 vs 9,3 m/seg, respectivamente) y PAC (115 vs 113 mmHg respectivamente) no difirieron entre ambos grupos. La limitante de este estudio fue el número pequeño de pacientes. ⁽⁸⁾

A pesar de lo anterior no debemos perder la perspectiva de que la VOP alterada tiene valor pronóstico para eventos cardiovasculares. Por ejemplo, Cardoso y col. evaluaron 891 pacientes con HTA-R, con un seguimiento de 7,8 años, demostrando que aquellos pacientes con VOP > 10 m/seg tuvieron entre 2,2 y 2,6 veces más riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular y global. ⁽⁹⁾

La determinación de la PAC sigue en etapa de investigación, sobre todo hasta poder homogeneizar su medición y estandarizarla con los diferentes métodos. Se trata de un parámetro que ha demostrado su utilidad básicamente en los pacientes jóvenes, en los cuales puede existir marcada amplificación de la onda del pulso, por

lo cual la presión braquial es muy superior a la PAC, considerándolos erróneamente hipertensos resistentes, sin que lo fueran. Para ello es fundamental considerar los límites considerados máximos normales de la PAC de acuerdo al género y edad. ⁽¹⁰⁾

Conclusiones

Se recomienda, siempre y cuando sea accesible, utilizar la CI para definir los patrones hemodinámicos y mecanismos involucrados en la HTA-R y actuar de acuerdo con los resultados. Sugerimos fuertemente utilizar métodos directos o indirectos para la medición de la VOP con fines pronósticos y como meta terapéutica también, aunque para esto último hay escasa evidencia. Reservar la PAC sólo para fines de investigación por ahora y en pacientes jóvenes con HTA-R braquial, en los cuales sospechamos una HTA espuria.

Bibliografía

1. Waisman G. (2018). Estado actual de la hemodinamia no invasiva en hipertensión arterial [Current status of noninvasive hemodynamics in hypertension]. *Hipertensión y riesgo vascular*, 35(1), 30–36.
2. Rada M, Galarza C (2013). Patrones hemodinámicos de la hipertensión arterial. En Hernán Gómez Llambi y Daniel Piskorz, *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (219-223), Buenos Aires, Argentina. Editorial Inter-Medica S.A.I.C.I.
3. Smith, R. D., Levy, P., Ferrario, C. M., & Consideration of Noninvasive Hemodynamic Monitoring to Target Reduction of Blood Pressure Levels Study Group (2006). Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension*, 47(4), 771–777.
4. Taler, S. J., Textor, S. C., & Augustine, J. E. (2002). Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*, 39(5), 982–988.
5. Medina-Lezama, J., Narvaez-Guerra, O., Herrera-Enriquez, K., Morey-Vargas, O. L., Bolaños-Salazar, J. F., Abugattas, J. P. et al. (2018). Hemodynamic Patterns Identified by Impedance Cardiography Predict Mortality in the General Population: The PREVENCIÓN Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(18), e009259.
6. Verdalles, U., Goicoechea, M., García de Vinuesa, S., Torres, E., Hernández, A., Verde, E. et al. (2020). Chronic kidney disease progression in patients with resistant hypertension subject to 2 therapeutic strategies: Intensification with loop diuretics vs aldosterone antagonists. Progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con hipertensión resistente sometidos a 2 estrategias terapéuticas: intensificación con diuréticos de asa vs. antagonistas de la aldosterona. *Nefrología*, 40(1), 65–73.
7. Nazário Leão R, Marques Da Silva P. (2019) Impedance Cardiography in the Evaluation of Patients with Arterial Hypertension. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 32(1)61-69.
8. Cai, A., Siddiqui, M., Judd, E. K., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2020). Aortic blood pressure and arterial stiffness in patients with controlled resistant and non-resistant hypertension. *Journal of clinical hypertension* 22(2), 167–173.
9. Cardoso, C., Salles, G. C., & Salles, G. F. (2019). Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertension*, 73(3), 728–735.
10. Herbert, A., Cruickshank, J. K., Laurent, S., Boutouyrie, P., & Reference Values for Arterial Measurements Collaboration (2014). Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *European heart journal*, 35(44), 3122–3133.

Fenotipos de hipertensión resistente y refractaria

Roberto Parodi, Pedro Rumi

La HTA-R se caracteriza por la agrupación de variables de distintas características demográficas, comorbilidades, alteraciones fisiológicas y anomalías metabólicas. Así, los pacientes con HTA-R podrían tener un fenotipo distintivo en comparación con el resto de los pacientes hipertensos, dado por la combinación de varias de las siguientes características: pacientes añosos (típicamente mayores de 75 años), con una larga historia de hipertensión arterial, con obesidad, alta prevalencia de SAHOS (60-84%), con distintos grados de ERC, enfermedad cardíaca isquémica y cerebrovascular, así como con DOBH (HVI y albuminuria), y comorbilidades, especialmente DM y síndrome metabólico. ⁽¹⁾

Suele detectarse daño vascular aterosclerótico y rigidez arterial, la cual se relaciona con el riesgo de eventos cardiovasculares totales y mayores. ⁽²⁾ La presencia de disfunción endotelial, compliance arterial reducida y aumento de resistencia vascular sistémica suelen ser más notorio en HTA-R comparado con hipertensos no resistentes. Se detecta en general alto riesgo en score de Framingham a diez años. Además, es común comprobar un exceso del consumo de sodio en la dieta.

Se ha observado un predominio en varones y en raza negra. Las entidades de mayor asociación son la edad avanzada y la obesidad. Muchas de estas características no son mutuamente excluyentes y pueden ser interdependientes, como por ejemplo obesidad, síndrome metabólico y SAHOS. ⁽¹⁾ También se detectan otras anormalidades del sueño en HTA-R comparado con normotensos o HTA controlados, incluyendo menor duración y reducción de su eficiencia, así como disminución del sueño REM (rapid eye movement). ⁽¹⁾

Una elevada proporción presentan en MAPA patrón no dipper (43-65%). Además, se ha asociado a la HTA-R con alteraciones metabólicas, incluidas hiperuricemia, exceso de aldosterona, supresión de niveles circulantes de renina. También suelen presentar una exquisita sensibilidad a la sal. ⁽¹⁾ Podría existir una regulación alterada de la aldosterona en pacientes obesos con alto consumo dietario de sodio e HTA-R. ⁽³⁾ La coceptina es un glucopéptido que forma la fracción terminal de la molécula de pro-vasopresina, la cual a su vez es la precursora de la vasopresina. Se considera que la coceptina es un marcador subrogante que expresa la liberación de vasopresina. En la HTA R se ha detectado concentraciones casi dos veces más elevadas de coceptina, comparada con los no resistentes.

A su vez, estas características demográficas, clínicas y bioquímicas puedan ser diferentes según la edad de los pacientes con HTA-R. ⁽⁴⁾

En los últimos años, aunque inicialmente se usaban como términos intercambiables, se diferenciaron la HTA-R de la HTA-RF, siendo este último un fenotipo extremo de HTA con resistencia a drogas y con aparentes características fenotípicas diferentes. ^(5,6)

Si bien los pacientes con HTA-R e HTA-RF comparten características similares y comorbilidades, incluyendo obesidad, raza negra, DM, ERC, SAHOS, y presencia de enfermedad coronaria, los pacientes con HTA-RF tienden a ser más jóvenes, con mayor peso, y es más probable que padezcan de insuficiencia cardíaca. ^(5,6)

Hay coincidencia en la literatura respecto a que, los pacientes con HTA-RF tienden a ser más jóvenes, afectando más frecuentemente a mujeres, cuando se los compara con los pacientes con HTA-R. También, como es de esperar dado que presentan una larga historia de HTA mal controlada, a menudo severa, suelen presentar DOBH, incluido HVI e ICFEp. ⁽⁷⁾

Posiblemente, este fenotipo extremo se deba a una causa o mecanismo subyacente diferente, ya que existe evidencia preliminar que sugiere una etiología neurogénica, con aumento del tono simpático, a diferencia del aumento del volumen intravascular característico de la HTA-R. ⁽⁵⁻⁷⁾ Esta diferencia potencial en los mecanismos fisiopatológicos entre ambas HTA de difícil manejo, se basa en que los pacientes con HTA-RF tienen mayor FC, mayor rigidez vascular por VOP, excreción de norepinefrina en orina de 24 horas más elevada, comparados con los pacientes con HTA-R. Por el contrario, los indicadores de exceso de volumen, incluyendo actividad de renina, niveles de aldosterona, excreción de sodio urinario, niveles de péptidos natriuréticos y volúmenes intracardíacos, son mayores en los pacientes con HTA-R, sugiriendo que la retención de fluidos contribuye a la falla del tratamiento antihipertensivo en este fenotipo en particular. ⁽⁸⁾

De todas maneras, no siempre se pueden diferenciar los diferentes mecanismos y los fenotipos no suelen tener una clara diferenciación. Seguramente existan casos en los cuales se combinen mecanismos, por momentos con predominancia neurogénica y por momentos con predominancia de exceso de volumen. Diferenciar estos fenotipos es importante para la decisión terapéutica, ya que en la HTA-R al tener exceso de volumen se agotarán las instancias de indicar asociaciones de diuréticos con diferentes mecanismos de acción.

Bibliografía

1. Carey R, Calhoun D, Bakris G, Brook R, Daugherty S, Dennison-Himmelfarb C, et al (2018). Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*;72(5):e53-e90.
2. Cardoso, C., & Salles, G. F. (2022). Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study. *Hypertension*, 79(2), 447–456.
3. Dudenbostel, T., Li, P., & Calhoun, D. A. (2021). Paradoxical Increase of 24-Hour Urinary Aldosterone Levels in Obese Patients With Resistant Hypertension on a High Salt Diet. *American journal of hypertension*, 34(6), 600–608.

4. Ghazi, L., Oparil, S., Calhoun, D. A., Lin, C. P., & Dudenbostel, T. (2017). Distinctive Risk Factors and Phenotype of Younger Patients With Resistant Hypertension: Age Is Relevant. *Hypertension*, 69(5), 827–835.
5. Acelajado, M. C., Pisoni, R., Dudenbostel, T., Dell'Italia, L. J., Cartmill, F., Zhang, B. et al. (2012). Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *Journal of clinical hypertension*, 14(1), 7–12.
6. Calhoun, D. A., Booth, J. N., 3rd, Oparil, S., Irvin, M. R., Shimbo, D., Lackland, D. T. et al. (2014). Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*, 63(3), 451–458.
7. Acelajado, M. C., Hughes, Z. H., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2019). Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circulation research*, 124(7), 1061–1070.
8. Dudenbostel, T., Siddiqui, M., Gharpure, N., & Calhoun, D. A. (2017). Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *Journal of nature and science*, 3(9), e430.

HTA secundaria: ¿cuándo buscarla? ¿Qué causas se deben buscar en esta población?

Marcos Marín

Uno de los tres grandes objetivos en el diagnóstico de un paciente hipertenso es identificar probables causas secundarias de HTA. La HTA-R es una de las condiciones en la que la búsqueda de alguna causa secundaria se encuentra más justificada. En la medida que avanzamos en el algoritmo diagnóstico propuesto para un paciente con resistencia al tratamiento, una vez descartada la pseudoresistencia y luego de evaluar la racionalidad del tratamiento (dosis máximas toleradas, uso adecuado de combinaciones y elección de diuréticos), el siguiente paso, y antes de indicar la cuarta droga, es descartar una causa secundaria de HTA-R; para lo cual se propone como enfoque inicial un trípede diagnóstico: INTERROGAR, EXAMINAR y valorar la RUTINA DE LABORATORIO con el objeto de encontrar índices de sospecha clínica de alguna causa secundaria. ^(1,2)

- INTERROGAR sobre el consumo de drogas o sustancias que puedan causar aumento de la PA, como ser los AINEs, corticoides, simpaticomiméticos, anfetaminas, anticonceptivos orales, drogas inmunosupresoras, drogas ilícitas, antidepressivos, eritropoyetina, consumo excesivo de alcohol y productos a base de regaliz.
- INTERROGAR sobre la calidad y duración del sueño:
 - El insomnio o la mala calidad de sueño si se prolonga en el tiempo, así como el síndrome de piernas inquietas, pueden aumentar el tono simpático y ocasionar aumento de la PA y crisis hipertensivas, cuadro también conocido como pseudofeocromocitoma. ⁽³⁾
 - La relación entre la duración del sueño auto-informado y la HTA sigue una asociación en forma de U con el nadir entre 7 y 8 horas de sueño ininterrumpido por noche. ⁽⁴⁾

- Sospechar SAHOS ante la presencia de: ronquidos, despertares nocturnos, apneas relacionadas por familiares, cefaleas matinales, somnolencia diurna, HTA nocturna, anomalías en las vías aéreas superiores, obesidad, circunferencia de cuello mayor a 43 cm en el hombre y 40 cm en la mujer

El SAHOS es muy prevalente en HTA-R; se han reportado casos de prevalencia en este subgrupo de pacientes de hasta 70-80%. Esta alta incidencia se ha atribuido a una mayor retención de líquidos y por lo tanto edema en las vías aéreas superiores, como lo sugieren los estudios que demuestran un exceso de aldosterona, una alta ingesta de sodio en la dieta y una buena respuesta a la espironolactona, no solo en la HTA sino también en el índice de apnea-hipopnea. Dado que el tratamiento con C-PAP induce reducciones generalmente modestas de la PA; es más difícil establecer a esta causa como secundaria; pero sí como un factor de riesgo para la resistencia. En una evaluación aleatorizada del tratamiento de SAHOS moderado-grave con y sin C-PAP en pacientes con HTA-R, el tratamiento con C-PAP redujo la PAS y PAD media de 24 horas en 3,1 y 3,2 mm Hg, respectivamente. La mejor adherencia al C-PAP mejora en 1 mmHg la HTA diurna y en 4 mmHg la HTA nocturna. ⁽⁴⁾ A pesar de esta alta prevalencia, no está indicado de rutina evaluar con una polisomnografía a todo paciente con HTA-R; solo aquellos con fuerte índice de sospecha clínica.

- INTERROGAR sobre síntomas específicos de causas secundarias:
 - Episodios de sudoración-diaforesis, cefalea, palpitaciones, hipotensión postural, palidez, enrojecimiento facial (Feocromocitoma)
 - Episodios de calambres musculares, arritmias, debilidad muscular y tetania, síntomas inducidos por diuréticos (Hiperaldosteronismo primario)
 - Aumento rápido de peso, debilidad, fatiga, oligo/amenorrea, polidipsia, poliuria, arritmias, fragilidad de la piel, giba dorsal y estrías cutáneas (Síndrome de Cushing)
 - Fatiga, letargia, ganancia de peso, caída de cabello, confusión, debilidad muscular (Hipotiroidismo)
 - Palpitaciones, pérdida de peso, sequedad de piel (Hipertiroidismo)
- EXAMINAR signos sugestivos de HTA secundaria:
 - Hallazgos del síndrome de Cushing
 - Facies del hipotiroideo o hipertiroidismo
 - Estigmas en piel de neurofibromatosis. (Feocromocitoma)
 - Antecedentes de MEN 2A, MEN 2B, Enfermedad de Von Hippel-Lindau. (Feocromocitoma)
 - Palpación de agrandamiento renal (Riñón poliquistico)
 - Disminución de los pulsos periféricos y de la PA en tobillo (Coartación de aorta)

- VALORAR EN EL LABORATORIO DE RUTINA: elementos de la función renal como el índice de filtrado glomerular y de daño renal como aparición de albuminuria, el ionograma plasmático, el hemograma y la calcemia, entre otros.

Luego de evaluar con el trípode diagnóstico y ante la sospecha de una causa secundaria, tanto las últimas Guías Europeas de HTA como el último Consenso Argentino de HTA ⁽¹⁻²⁾ recomiendan la derivación del paciente a un centro especializado. Confirmar y tratar una causa secundaria en un paciente con HTA-R requiere de una experiencia considerable para no fallar en la detección y realizar estudios innecesarios, costosos y a veces con riesgo para el paciente. Encontrar una causa secundaria puede ofrecer un tratamiento específico e inclusive en etapas tempranas de la HTA puede curar la enfermedad. ⁽⁵⁾

Estrategias para iniciar la búsqueda de una causa secundaria

Se han propuesto diversas estrategias en el caso de no encontrar ningún índice de sospecha clínica. Siempre tener en cuenta la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad, los factores de riesgo cardiovascular, la forma abrupta de la aparición de la resistencia y las expectativas terapéuticas. *Hannah-Shmouni* y col. en el 2019 proponen iniciar la búsqueda de una causa secundaria en HTA-R, midiendo la ARP y la ALDOP y de esta manera establecer cinco diferentes fenotipos: ⁽⁶⁾

1. ARP baja y ALDOP elevada: Hiperaldosteronismo Primario.
2. ARP baja y ALDOP baja o normal: Exceso Aparente de Mineralocorticoides (clásico y no clásico)
3. ARP baja y ALDOP baja: Síndrome de Liddle
4. ARP alta y ALDOP alta: Hiperaldosteronismo secundario. Probable HTA renovascular. (si la ARP está elevada por 3)
5. ARP normal y ALDOP normal: Evaluar otras causas: Síndrome de Cushing, Feocromocitoma.

En el caso de no encontrar la causa y persistir la HTA-R se pueden solicitar otras hormonas: T4 y TSH para detectar trastornos tiroideos, metanefrinas fraccionadas urinarias para detectar feocromocitomas o paragangliomas, cortisol libre urinario y el test de dexametasona para detectar síndrome de Cushing

Causas más frecuentes de hta secundaria en esta población

En la **Tabla 1** se muestran las causas más comunes y las menos frecuentes de HTA secundaria. A continuación se enumeran las tres causas secundarias más prevalentes en la HTA-R, y que necesariamente debemos descartar. El juicio clínico será quien determine si debemos continuar con la búsqueda de otras causas.

Tabla 1. Causas secundarias de HTA.

Causas más comunes	Causas más raras
Enfermedad Renal Crónica	Síndrome de Liddle
Hiperaldosteronismo Primario	Exceso aparente de mineralocorticoides clásico y no clásico
SAHOS	Aldosteronismo supresible con glucocorticoides
HTA Renovascular	Hiperplasia suprarrenal congénita: déficit de 11 β Hidroxilasa
Feocromocitoma o Paraganglioma	Hiperplasia suprarrenal congénita: déficit de 17 α Hidroxilasa
Hipo e Hipertiroidismo	Acromegalia
Hiperparatiroidismo Primario (hipercalcemia)	Cáncer adrenocortical
Coartación aórtica	Tumor carcinoide
Síndrome de Cushing	Poliquistosis Renal

SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño

Enfermedad renal crónica

Es importante tener en cuenta que los datos de prevalencia de enfermedad parenquimatosa renal, actualizados de acuerdo con la Segunda Encuesta de Nutrición y Salud, oscilan entre el 20 y el 25 % en HTA y para algunos autores es responsable del 50% de los casos de resistencia al tratamiento. ⁽⁷⁾

La ERC se define como un $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ de superficie corporal. Este deterioro funcional se asocia a una cascada inflamatoria que a nivel vascular produce disfunción endotelial y compromiso del músculo liso vascular. Este remodelado patológico y acelerado más la retención de agua y sal propia de la ERC, son responsables de la alta prevalencia de HTA en estos pacientes, así como de la resistencia al tratamiento y la dificultad de control. A su vez, este aumento de la post-carga, junto a la acción directa de la ERC sobre el miocardio es responsable de la disfunción ventricular izquierda, predominantemente diastólica. ⁽⁸⁻⁹⁾

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario, El control efectivo de la PA en etapas iniciales del daño renal tiene un rol fundamental en el retardo de la progresión del mismo y de las complicaciones cardiovasculares secundarias.

Hiperaldosteronismo Primario

El hiperaldosteronismo primario es un síndrome que se caracteriza por una producción inapropiadamente alta de aldosterona, relativamente autónoma del SRA, no suprimible por la sobrecarga salina. ⁽⁸⁾ Esta entidad o síndrome se asocia con un mayor daño de órgano blanco y de complicaciones cardiovasculares como la fibrilación auricular, el infarto de miocardio y el ACV en comparación con la HTA esencial, a un grado similar de elevación de la PA. ⁽¹⁰⁾

Su prevalencia fue aumentando en los últimos años, dado que previamente los métodos de pesquisa se dirigían solo a pacientes hipertensos con hipokalemia y representaba menos del 1% de las causas de HTA de origen endócrino. Actualmente es considerado como la forma curable más común de HTA. A la fecha, su incidencia es del 5 al 13% de la población de hipertensos no seleccionados, 11,2% en centros especializados y más del 20% en pacientes con HTA-R. ⁽¹¹⁾

Este alto porcentaje de hiperaldosteronismo primario en hipertensos resistentes justifica la búsqueda sistemática en este subgrupo de pacientes. El mayor problema radica en su sub-diagnóstico. Diversos estudios demostraron que solo el 2,7% de los pacientes con hipokalemia y el 2.1% de los hipertensos resistentes fueron estudiados para descartar esta entidad. ^(12,13)

El diagnóstico definitivo y la diferenciación de subtipos es compleja, se basan en la determinación de la relación aldosterona/renina, pruebas confirmatorias y estudios de localización como tomografía computarizada y cateterismo adrenal venoso selectivo. ⁽¹¹⁾

El tratamiento depende del subtipo y está orientado a detener o revertir las complicaciones que ocasiona la enfermedad. La adrenalectomía es la mejor opción cuando se detecta un adenoma productor de aldosterona. El tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoides ha demostrado ser muy efectivo en pacientes con hiperplasia adrenal bilateral o que no aceptan la cirugía. ^(8,11)

Hipertensión Renovascular

La HTA renovascular puede ser causada por distintas etiologías. La más frecuente en la edad adulta es la aterosclerótica. Obstrucciones superiores al 70% son clínicamente relevantes. Debe ser sospechada en pacientes con HTA de difícil manejo, insuficiencia renal progresiva o insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón tipo “flushing”. ⁽¹⁴⁾

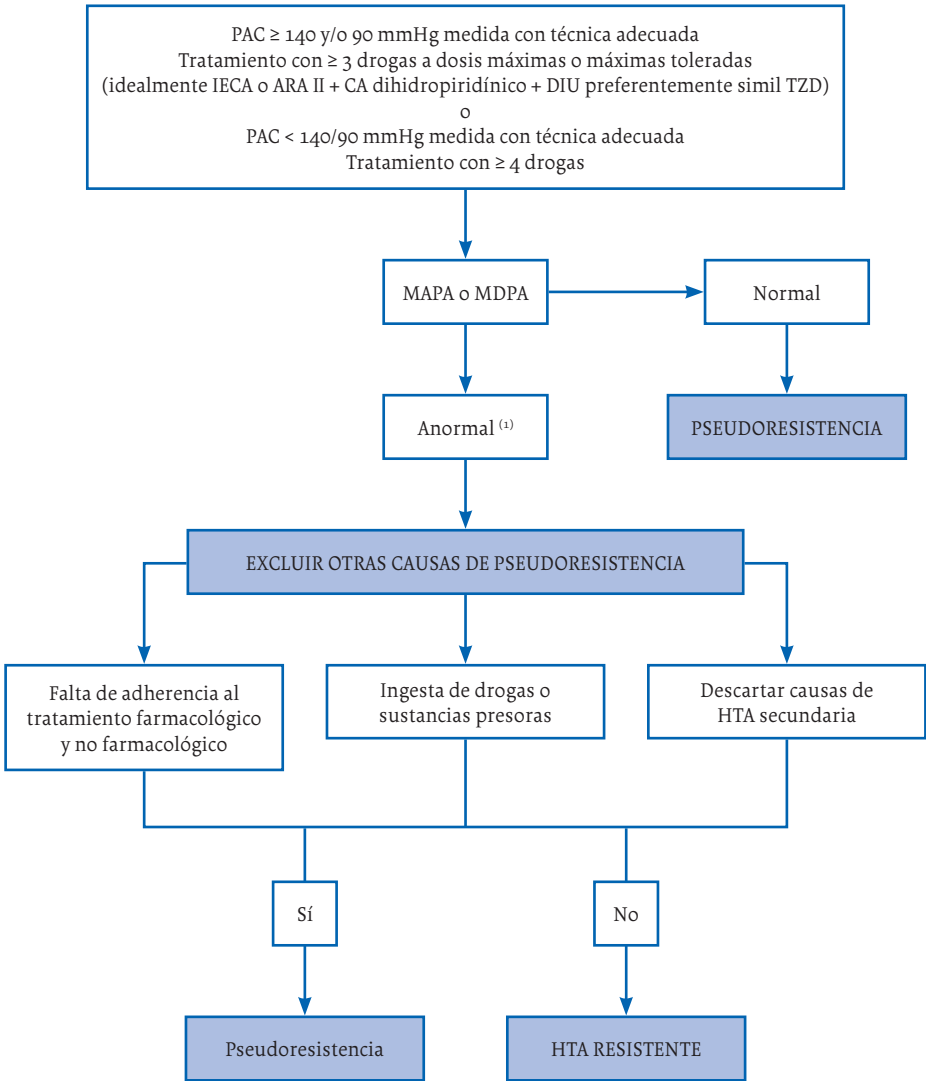
El screening puede iniciarse con un eco-doppler color de arterias renales. El hallazgo de una velocidad pico sistólica > 180 cm/seg es sugestivo de estenosis. Un estudio normal no descarta la posibilidad diagnóstica, por lo que otros estudios no invasivos como la angiotomografía o angioresonancia pueden confirmar el diagnóstico. El diagnóstico definitivo se realiza por angiografía.

El abordaje terapéutico de los pacientes con HTA renovascular secundaria a enfermedad aterosclerótica no se encuentra agotado. De momento la terapia de angioplastia con stent queda reservada para casos de HTA-R, insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón o fallo renal progresivo. Es mandatorio el uso de IECA o ARA II y la asociación de otros antihipertensivos para lograr un control adecuado de la PA. Asimismo, debería agregarse una estatina y ácido acetilsalicílico. ^(8,14-15)

Bibliografía

1. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC). (2018). En: <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>.
2. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36(12), 2284–2309.
3. Itani, O., Jike, M., Watanabe, N., & Kaneita, Y. (2017). Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep medicine*, 32, 246–256.
4. Martínez-García, M. A., Capote, F., Campos-Rodríguez, F., Lloberes, P., Díaz de Atauri, M. J., Somoza, M., et al, Spanish Sleep Network (2013). Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*, 310(22), 2407–2415.
5. Rimoldi, S. F., Scherrer, U., & Messerli, F. H. (2014). Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *European heart journal*, 35(19), 1245–1254.
6. Hannah-Shmouni, F., Gubbi, S., Spence, J. D., Stratakis, C. A., & Koch, C. A. (2019). Resistant Hypertension: A Clinical Perspective. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(4), 811–828.
7. Resultados Preliminares de la Segunda Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENNyS 2) 2018-2019. Ministerio de Salud. Argentina <https://slanh.net/wp-content/uploads/2020/04/Datos-de-prevalencia-de-ERC-ENNyS2-Argentina-1.pdf>
8. Grupo de Trabajo de Hipertensión Secundaria de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (2021) Hipertensión arterial secundaria en casos clínicos. Problemas reales, soluciones prácticas. Pag 1-33. Buenos Aires, Argentina. En: https://saha.org.ar/files/documents/LibroHTASecundariadigitalSAHAversionFINAL.pdf?fbclid=IwAR1B_QKUfw1RKpQ5E-m6YJqHA75JdD4Zzy9m8SX5ifnrhatHbt9fwT-tqug
9. Cheung, A. K., Chang, T. I., Cushman, W. C., Furth, S. L., Ix, J. H., Pecoits-Filho, R. et al, & Conference Participants (2019). Blood pressure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*, 95(5), 1027–1036.
10. Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P. F., Blacher, J., Safar, M. E., & Mourad, J. J. (2005). Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), 1243–1248.
11. Baguet, J. P., Steichen, O., Mounier-Véhier, C., & Gosse, P. (2016). SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Annales d'endocrinologie*, 77(3), 187–191.
12. Ruhle, B. C., White, M. G., Alsafran, S., Kaplan, E. L., Angelos, P., & Grogan, R. H. (2019). Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery*, 165(1), 221–227.
13. Jaffe, G., Gray, Z., Krishnan, G., Stedman, M., Zheng, Y., Han, J. et al. (2020). Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension*, 75(3), 650–659.
14. Boutari, C., Georgiou, E., Sachinidis, A., Katsimardou, A., Christou, K., Piperidou, A. et al. (2020). Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Current hypertension reviews*, 16(1), 24–29.
15. Prince, M., Tafur, J. D., & White, C. J. (2019). When and How Should We Revascularize Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis?. *JACC. Cardiovascular interventions*, 12(6), 505–517.

Algoritmo diagnóstico en la hipertensión resistente



⁽¹⁾ **MAPA ANORMAL**
24 hs ≥ 130 y/o 80 mmHg y/o
día ≥ 135 y/o 85 mmHg y/o
noche ≥ 120 y/o 70 mmHg

MDPA ANORMAL
≥ 135 y/o 85 mmHg

4. EVALUACIÓN DEL DAÑO DE ÓRGANO BLANCO

Marcos Baroni

La HTA-R, controlada o no, se asocia con mayor prevalencia de DOBH y mayor riesgo de morbi-mortalidad CV, en comparación con la HTA controlada. Por esta razón, la investigación de DOBH en la HTA-R es fundamental para complementar la estratificación de riesgo y establecer el pronóstico. ⁽¹⁾

Múltiples comorbilidades como obesidad, HVI, albuminuria, DM, ERC y SAHOS son más comunes en la HTA-R. ⁽²⁾ Se postula que estos cambios son debidos a la sobreexpresión de factores hormonales y humorales que están involucrados en el desarrollo y mantenimiento del DOBH, causando alteraciones estructurales y funcionales cardiovasculares, favoreciendo además que la PA resulte más difícil de controlar.

En un estudio retrospectivo de más de 200000 pacientes, aquellos con HTA-R tuvieron 47% más de probabilidades de sufrir complicaciones CV (infarto de miocardio, ACV y muerte) además de mayor progresión de enfermedad renal. ⁽²⁾

A la hora de evaluar la presencia de DOBH en pacientes con HTA-R debemos investigar alteraciones micro y macrovasculares, cambios cardíacos y cambios renales.

Cambios vasculares

Los pacientes con HTA-R muestran cambios vasculares, tanto funcionales como estructurales como consecuencia de la HTA no controlada. El remodelado de las arterias de pequeño calibre es la forma de presentación más frecuente y su magnitud tiene importancia pronóstica. Los factores de crecimiento, especialmente endotelina-1 y angiotensina II tienen un papel en el remodelado de tipo hipertrófico. La endotelina-1, a su vez, es un poderoso vasoconstrictor y estimulante de la división celular que contribuye a la elevación de la PA y al remodelado vascular. ^(3,4) Los mecanismos fisiopatológicos como el estrés oxidativo, la hipertrofia de células musculares lisas y los cambios en la distribución del colágeno producen una verdadera disfunción endotelial con aumento en la rigidez arterial, promoviendo la vasoconstricción y remodelación eutrófica, siendo todos estos cambios más pronunciados en HTA-R en comparación con HTA controlada.

La evaluación de los vasos retinianos puede representar un buen método para la evolución del DOBH vascular ya que el examen fundoscópico exhibe una alta tasa de cambios vasculares retinianos en HTA-R comparado con un grupo control. ⁽³⁻⁵⁾

Existe una relación entre la calcificación vascular, la rigidez arterial y la HTA-R. Se ha documentado una mayor prevalencia de aumento del espesor íntima-media

y/o presencia de placas de ateroma en carótidas comparados con pacientes con PA controlada. Por otro lado, diferentes estudios comparativos han demostrado un aumento de rigidez arterial a través de la VOP comparando pacientes con HTA-R vs con HTA controlada, considerando como anormal una VOP > 12 ms. Estos cambios vasculares también afectan las arterias cerebrales, lo que podría tener relación con el aumento en la prevalencia de ACV o accidente isquémico transitorio en los pacientes con HTA-R. A partir de estudios de imágenes realizados en pacientes con HTA-R, se ha demostrado una mayor frecuencia de lesiones microangiopáticas (aneurismas de Charcot-Bouchard), pudiendo causar hemorragias intraparenquimatosas y mayor predisposición a los eventos cerebrovasculares.

Todos estos cambios pueden evaluarse mediante diferentes estudios complementarios como la ecografía doppler vascular color de vasos de cuello o miembros inferiores, realización de fondo de ojo y medición de VOP, ayudando a evaluar mejor el pronóstico y seguimiento de los pacientes de alto riesgo. ⁽³⁻⁵⁾

Cambios en la estructura cardíaca

Los pacientes con HTA-R presentan con mayor frecuencia enfermedad cardíaca hipertensiva evidenciada por la presencia de HVI, disfunción ventricular izquierda, agrandamiento de la aurícula izquierda y dilatación de la raíz aórtica. ^(3,4)

La anormalidad más frecuente en HTA-R es la HVI, diagnosticada tanto por electrocardiografía como por ecocardiografía doppler color. Los cambios geométricos y funcionales de las cámaras cardíacas como la HVI y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo tienen una prevalencia que varía entre 68% y 87% siendo la HVI concéntrica, el patrón geométrico más frecuente. La disfunción diastólica predispone a eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca independientemente de la masa cardíaca y los niveles de PA. La prevalencia exacta de disfunción diastólica en pacientes con HTA-R es incierta, pero la fuerte asociación entre esta condición e HVI sugiere que es bastante frecuente en esta población. ^(5,6)

Estos cambios estructurales y funcionales predisponen al desarrollo de isquemia miocárdica, incluso con coronarias normales provocando una disminución de la reserva coronaria en pacientes con HTA-R. La HVI es un predictor independiente de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y arritmias crónicas. ⁽⁶⁾

Estudios simples como el electrocardiograma y el ecocardiograma doppler color con o sin doppler tisular pueden orientarnos a una mejor evaluación pronóstica en estos pacientes.

Cambios renales

La enfermedad del parénquima renal es una causa y, a su vez, una complicación de la HTA mal controlada. La disminución del FG y la presencia de MAU en diferentes

estudios fueron predictores de mayor riesgo CV y mal pronóstico en hipertensos resistentes comparados con hipertensos controlados.

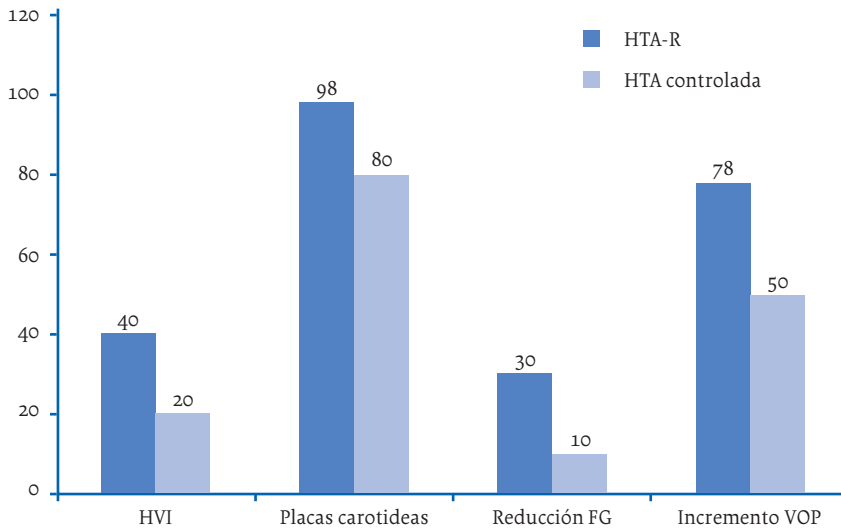
Diferentes grupos de trabajo han proporcionado pruebas significativas de la importancia pronóstica de las alteraciones estructurales y funcionales renales y el daño orgánico relacionado con HTA-R. En un estudio de 531 pacientes con HTA-R, se observó una prevalencia de MAU al inicio del estudio. La MAU basal fue un poderoso predictor de riesgo de morbi-mortalidad CV y de mortalidad por todas las causas independientemente de los factores de riesgo CV tradicionales, la función renal y los niveles ambulatorios de PA. Más interesante aún, el impacto adverso de la MAU se asoció con valores más bajos que el límite tradicional para la MAU (12,5-18 mg/24 hs). El hallazgo de que los cambios en los niveles de MAU desde el inicio y durante el seguimiento se asociaron con un cambio paralelo en los eventos cardiovasculares, reforzando la necesidad de ser más agresivos para mejorar tanto el control de la PA como la regresión de DOBH. ⁽³⁾ Estos datos refuerzan el papel fundamental de la albuminuria como marcador de inflamación vascular más allá de la tasa de FG.

La evaluación y seguimiento de la lesión renal, a través del cálculo del FG y la determinación de la MAU, debiese ser recomendando en todos los pacientes con HTA-R. ⁽³⁾

Evaluación del daño en múltiples órganos en la HTA-R

Pocos estudios han evaluado la presencia de DOBH en múltiples órganos en esta población. El estudio epidemiológico Vobarno evaluó la prevalencia de DOBH cardíaco, renal y vascular, comparando a individuos con HTA-R vs HTA controlada. En todos los pacientes se realizó análisis de laboratorio para evaluar la función renal, ecocardiograma modo M y doppler, ecografía doppler de vasos del cuello y medición de la VOP. El análisis de los resultados mostró que los pacientes con HTA-R presentaban valores más bajos de FG (72 ± 17 vs. 80 ± 16 ml/min; $p < 0,01$) y una mayor prevalencia de ERC (< 60 ml/min; 27 vs. 8,5%, $p < 0,01$), mayor índice de masa ventricular izquierda (48 ± 11 vs. 41 ± 10 g/m²), con mayor prevalencia de HVI concéntrica (40 vs. 22%; $p < 0,04$). A nivel vascular los pacientes con HTA-R tuvieron mayor espesor íntima-media ($1,48 \pm 0,42$ mm vs. $1,25 \pm 0,31$ mm; $p < 0,001$) y mayor prevalencia de placas carotídeas (97 vs. 83%, $p < 0,04$) así como también mayor rigidez arterial evaluada por VOP ($13,3 \pm 2,8$ vs. $11,8 \pm 2,6$ ms; $p < 0,03$) (Figura 1). ^(3,7)

Los pacientes con HTA-R confirmada, en comparación con los pacientes con HTA-R aparente o pseudoresistencia, presentan mayor DOBH. De acuerdo a los autores del estudio Vobarno, la ausencia o el menor impacto de DOBH en los pacientes nos debiese orientar a pensar en pseudoresistencia. De lo contrario, su presencia sería muy útil en el seguimiento y pronóstico de los pacientes con HTA-R. ^(2,3,7)

Figura 1. Prevalencia de DOBH en pacientes con HTA-R (modificado de 3,7).

HVI: hipertrofia ventricular izquierda; **FG:** filtrado glomerular; **VOP:** velocidad de onda de pulso; **HTA-R:** hipertensión resistente; **HTA:** hipertensión arterial; **DOBH:** daño de órgano blanco hipertensivo

En un análisis comparativo del riesgo cardiovascular, renal y mortalidad entre más de 470.000 pacientes con HTA-R vs HTA no resistente, en el que a su vez los individuos con HTA-R se dividieron en HTA-R controlados e HTA-R no controlados, el riesgo de enfermedad renal terminal, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ACV y mortalidad, fue mayor en HTA-R vs HTA-no resistente. El riesgo de enfermedad renal terminal y ACV fue el 25 y 23% respectivamente mayor entre individuos con HTA-R no controlada vs HTA-R controlada. ⁽¹⁾

Conclusión

La HTA-R se reconoce como un fenotipo clínico asociado con un alto riesgo CV. La presencia de DOBH en diferentes territorios vasculares, corazón y riñón pueden explicar, al menos parcialmente, el aumento de resistencia al tratamiento. Además la presencia de DOBH se asocia con un riesgo CV absoluto muy alto, por lo que es necesario reconocer e identificar adecuadamente a los pacientes con HTA-R y lograr la regresión del DOBH a través de un control más adecuado de la PA.

Bibliografía

1. Sim, J. J., Bhandari, S. K., Shi, J., Reynolds, K., Calhoun, D. A., Kalantar-Zadeh, K. et al. (2015). Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and non-resistant hypertension. *Kidney international*, 88(3), 622–632.
2. Carey, R. M., Calhoun, D. A., Bakris, G. L., Brook, R. D., Daugherty, S. L., Dennison-Himmelfarb, C. R. et al., & American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on

- Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2018). Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 72(5), e53–e90.
3. Muiesan, M. L., Salvetti, M., Rizzoni, D., Painsi, A., Agabiti-Rosei, C., Aggiusti, C. et al. (2013). Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertension research*, 36(6), 485–491.
 4. de La Sierra, A., Larrousse, M., Oliveras, A., Armario, P., Hernández-Del Rey, R., Poch, E. et al. (2012). Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. *Blood pressure*, 21(2), 104–109.
 5. Yugar-Toledo, J. C., Moreno Júnior, H., Gus, M., Rosito, G., Scala, L., Muxfeldt, E. S., et al (2020). Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 114(3), 576–596.
 6. Muxfeldt, E. S., de Souza, F., Margallo, V. S., & Salles, G. F. (2014). Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Current hypertension reports*, 16(9), 471.
 7. Muiesan, M. L., Pasini, G., Salvetti, M., Calebich, S., Zulli, R., Castellano, M. et al. (1996). Cardiac and vascular structural changes. Prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *Hypertension*, 27(5), 1046–1052.

5. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE

María Preibisch, Daniela Cianfagna, Graciela Botvinick, Victoria Ferretti, Laura Brandani, Pablo Rodríguez, Ramiro Sánchez.

Tratamiento no farmacológico

Los cambios al estilo de vida constituyen un pilar fundamental del tratamiento antihipertensivo y su efecto sobre la PA ha sido demostrado en forma fehaciente en diferentes estudios (Tabla 1).⁽¹⁾ Sin embargo, el efecto de las diferentes medidas no farmacológicas en pacientes con HTA-R ha sido por lo general pobremente estudiado, incluyendo escaso número de pacientes y con diseños muchas veces discutibles, al menos hasta la reciente publicación del estudio TRIUMPH.^(2,3)

Se ha postulado que la obesidad, la inactividad física, el hábito de fumar, el consumo de alcohol en exceso, la no adherencia a la dieta DASH y el alto consumo de sodio podrían contribuir al desarrollo de HTA-R.⁽²⁾ Sin embargo, esta hipótesis no ha podido probarse en estudios poblacionales, de manera que la prevalencia y la contribución de estos factores en el desarrollo de HTA-R continúan siendo controvertidas.

Tabla 1. Efecto estimado sobre la PAS de diferentes medidas no farmacológicas en pacientes hipertensos (Modificado de Ozemek C et al 1).

INTERVENCIÓN		OBSERVACIONES	REDUCCIÓN PAS
Reducción de peso		Se estima 1 mmHg/kg de descenso de peso	↓ 5 mmHg
Dieta DASH		Rica en frutas, vegetales, cereales y lácteos descremados	↓ 11 mmHg
Reducción Ingesta de Sodio		Óptimo: < 1.500 mg/día Mínimo: Reducción 1.000 mg/d	↓ 5/6 mmHg
Aumento Ingesta de Potasio		3.500-5.000 mg/día en alimentos ricos en potasio	↓ 4/5 mmHg
Actividad Física	Aeróbica	90-150 min/semana	↓ 5/8 mmHg
	Ejercicio Dinámico	90-150 min/semana; hasta 10 repeticiones	↓ 4 mmHg
	Ejercicio Isométrico	8-10 veces/semana (4 x 2 min; hand grip)	↓ 5 mmHg
Moderar consumo de alcohol		Hombres: ≤ 2 bebidas/día Mujeres: ≤ 1 bebida/día	↓ 4 mmHg

Los datos más relevantes en relación a las medidas no farmacológicas en HTA-R se resumen en los siguientes puntos:

- Aunque el exceso de volumen tiene una relación fisiopatológica innegable con la génesis de la HTA-R y el sodio se relaciona innegablemente con dicho exceso de volumen, los datos que relacionan la ingesta de sodio con el desarrollo de HTA-R son escasos. Independientemente del exceso de volumen, la ingesta excesiva de sodio se relaciona con aumento de la resistencia periférica, disfunción endotelial, cambios en la estructura y función de las arterias elásticas y desregulación autonómica, factores que en forma total o parcial pueden contribuir al desarrollo de HTA-R. Estudios realizados en este tipo de pacientes demuestran que la dieta hiposódica, comparada con una dieta con una elevada carga de sodio, induce reducciones de la PA de hasta 27 mmHg en la PAS y de 9 mmHg en la PAD. ⁽⁴⁾
- Diferentes estudios poblacionales demuestran que el riesgo de desarrollar HTA-R aumenta hasta 2 veces en individuos con IMC > 30 k/m². ^(1,2)
- El ejercicio aeróbico, como herramienta no farmacológica para el tratamiento de la HTA-R, tiene un sustento importante en la literatura durante la última década. ⁽⁵⁾ Dimeo y col. ⁽⁶⁾ demostraron que los pacientes con escasa respuesta a los fármacos antihipertensivos, no necesariamente tenían una pobre respuesta hipotensora al ejercicio. En los pacientes con HTA-R las caminatas de un mínimo de 30 minutos, realizadas 3 veces por semana, durante un período de 8 a 12 semanas, se asociaron a un descenso de la PAS/PAD diurnas por MAPA de 6 ± 12 y 3 ± 7 mmHg respectivamente. Guimaraes y col. ^(7,8) confirmaron estos resultados, utilizando un ejercicio diferente, consistente en caminatas y calistenia en el agua a 32°C, 3 veces por semana durante 12 semanas. La PA evaluada por MAPA descendió 17 ± 11 y 9 ± 3 mmHg en la PAS/PAD de 24 hs, 21 ± 11 mmHg y 11 ± 3 mmHg en el período diurno, y 15 ± 10 y 8 ± 1 mmHg en el período nocturno. Sin embargo, en otro estudio recientemente publicado, comparando el efecto de un programa de actividad física ajustado a los requerimientos de cada paciente, demostró que en pacientes con HTA-R en relación con hipertensos adecuadamente controlados, la actividad física indujo cambios no significativos de la PA medidos por MAPA luego de 6 meses de seguimiento. ⁽⁹⁾ Tanto como en otras poblaciones, pero especialmente en pacientes con HTA-R por el alto riesgo cardiovascular asociado a esta entidad, se debe tener especial cuidado al prescribir la realización de actividad física. Se recomienda la realización de ejercicio supervisado, desalentando los ejercicios vigorosos y exclusivamente isométricos. La progresión en intensidad el ejercicio aeróbico, debe ser gradual, con el fin de asegurar la adherencia y evitar injurias musculares y articulares. Se desaconsejan los ejercicios puramente

isométricos y vigorosos hasta tanto no tener una PA controlada. Parece ser prudente mantener una PAS \leq 220 mmHg y/o una PAD \leq 105 mmHg durante el ejercicio.

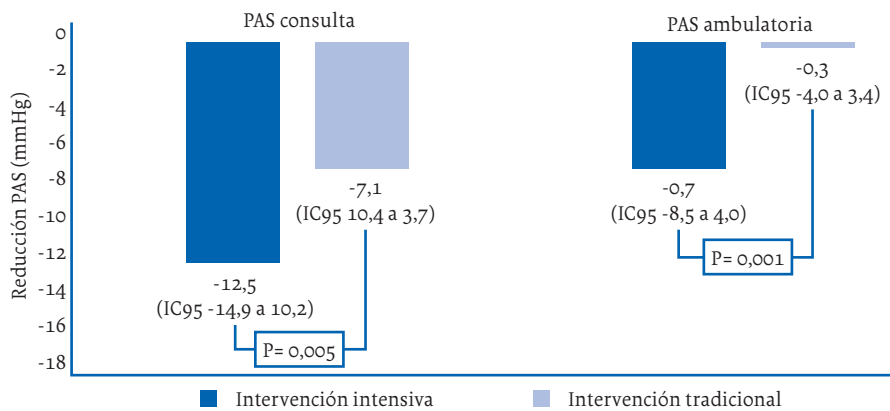
Estudios recientes demuestran que los cambios al estilo de vida inducen en algunos casos reducciones de la PA y, fundamentalmente, del riesgo cardiovascular en pacientes con HTA-R. El análisis de los resultados del estudio REGARDS (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*) en pacientes con HTA-R, mostró una relación entre los cambios al estilo de vida saludable y el pronóstico en estos pacientes. Los pacientes que adoptaron un mayor número de hábitos saludables tuvieron un menor riesgo cardiovascular, tanto en el número de eventos como en mortalidad, que aquellos que no lo hicieron o lo hicieron mínimamente (P para la tendencia = 0,020).⁽¹⁰⁾ La actividad física y el abandono del tabaquismo fueron los dos cambios al estilo de vida con mayor impacto en la población de este estudio. El señalado estudio TRIUMPH (*Treating Resistant Hypertension Using Lifestyle Modification to Promote Health*) evaluó en forma comparativa dos estrategias destinadas a promover los cambios al estilo de vida, fundamentalmente dieta y actividad física, en pacientes con HTA-R. Un grupo de pacientes fue aleatorizado a participar en un programa de supervisión permanente de 4 meses de duración, en un centro especialmente dedicado a este fin y fue comparado con un grupo en el que la intervención se limitó a una única consulta en la que se explicaron los lineamientos fundamentales de los cambios al estilo de vida sugeridos. Los resultados mostraron que los participantes en el programa de intervención permanente mostraron una reducción significativa en la PA medida tanto en la consulta médica como en forma ambulatoria en relación al grupo que tuvo una intervención menor (**Figura 1**). Además, los pacientes en el grupo de intervención intensiva presentaron una mejoría en algunos biomarcadores de daño cardiovascular en relación con el grupo de intervención tradicional que en el largo plazo podría significar una disminución del riesgo cardiovascular en estos pacientes.⁽³⁾

¿Se debe considerar condición indispensable en el diagnóstico de HTA-R?

El cumplimiento de las medidas no farmacológicas o cambios al estilo de vida constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento antihipertensivo, incluyendo pacientes con HTA-R. El éxito de un tratamiento depende muchas veces de este cumplimiento. La mayoría de las Guías nacionales e internacionales, y principalmente aquellas destinadas específicamente a la HTA-R,⁽²⁾ incluyen a la evaluación de la adherencia a los cambios al estilo de vida como uno de los pasos iniciales en el diagnóstico de este fenotipo particular de la HTA. Los autores consideramos que los pacientes que no cumplen con el tratamiento no farmacológico, deben con-

siderarse como pseudoresistentes y debería ponerse especial énfasis en los mismos para que adhieran correctamente a las diferentes medidas que constituyen los pilares básicos de este tratamiento (disminución significativa de la ingesta de sodio, aumento de la actividad física y descenso de peso). Sin embargo, hasta que estas medidas se hagan efectivas y su cumplimiento pueda ser debidamente comprobado, no se deberían dilatar las modificaciones necesarias en el tratamiento farmacológico con el fin de alcanzar rápidamente el control de la PA y la disminución del riesgo cardiovascular consiguiente.

Figura 1. Efecto de los cambios al estilo de vida sobre la PA en el estudio TRIUMPH (Modificado de Blumenthal et al 3).



PAS: Presión arterial sistólica

Tratamiento farmacológico

¿Cómo elegir la cuarta droga?

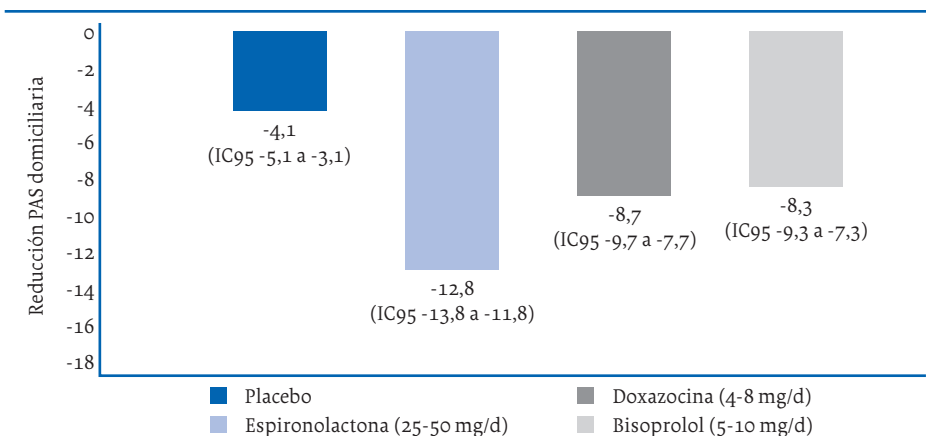
Por definición, los pacientes con HTA-R deben estar recibiendo un tratamiento con tres drogas a dosis suficientes o máximas, incluyendo un diurético. Este triple esquema, sin embargo, merece algunas consideraciones que es importante considerar:

- Debe estar constituido por fármacos con evidencia científica que demuestren no solo eficacia terapéutica sino también reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En esta categoría se incluyen los bloqueantes del SRA, los CA y los DIU TZD o similar
- TZD. Su elección debe hacerse acorde al escenario clínico de cada paciente, la presencia de comorbilidades como ERC, DM o ECV, las posibles interacciones farmacológicas y los antecedentes de efectos adversos y contraindicaciones. Se debe procurar alcanzar el mejor efecto antihipertensivo, asociando drogas con diferentes mecanismos de acción con efecto sinérgico.

- Los BB pueden ocupar un lugar en el triple esquema en caso de indicación precisa para ellos, o contraindicación para el uso de inhibidores del SRA.
- Los estudios hemodinámicos no invasivos, indican que, en estos pacientes la retención subclínica de volumen es la causa más común de la resistencia al tratamiento. ⁽¹¹⁾ Por este motivo, la optimización del tratamiento diurético es esencial. Las guías de HTA-R ⁽²⁾ recomiendan que antes de incluir una cuarta droga, se debería modificar el tratamiento diurético indicando una símil TZD (clortalidona o indapamida) en los pacientes que estén recibiendo DIU TZD tradicionales. Metaanálisis recientes han demostrado la superioridad de la clortalidona y la indapamida en relación con la hidroclorotiazida en pacientes con HTA. ⁽¹²⁾ Tanto los DIU TZD como símil TZD deben utilizarse en pacientes cuyo FG sea igual o mayor a 30 ml/min. Por debajo de este valor o en estados hipoalbuminémicos (albúmina sérica < 3,0 g/l) estos diuréticos deben reemplazarse por un diurético de asa, preferentemente de acción prolongada como la torasemida (una dosis diaria), o en su defecto por otro de acción más corta como la furosemida (2 tomas diarias).

Respecto a la elección de la cuarta droga, los ensayos clínicos han demostrado que los agentes antialdosterónicos son efectivos en este lugar de cuarta droga para lograr el control de la PA en esta población de HTA-R. ^(2,13) Los estudios PATHWAY-2 ⁽¹⁴⁾ y ReHot ⁽¹⁵⁾ demostraron que la espironolactona es más efectiva que doxazosina/bisoprolol y clonidina, respectivamente, como cuarta droga en HTA-R (Figura 2). La espironolactona debe ser empleada preferentemente en dosis de 25 a 50 mg/día, aunque en pacientes seleccionados las dosis pueden alcanzar hasta 200 mg/d. En caso de efectos adversos como ginecomastia, dolor mamario o disfunción eréctil

Figura 2. Descenso de la PAS con espironolactona vs diferentes comparadores en el estudio PATHWAY-2 ⁽¹⁴⁾.



PAS: Presión arterial sistólica

está indicado considerar rotar a eplerenona, la cual posee mayor selectividad y menor efecto androgénico, aunque con menor vida media y menos potencia antihipertensiva.⁽¹⁶⁾ Tanto para la espironolactona como para la eplerenona se debe controlar estrictamente la kalemia, fundamentalmente en diabéticos, ancianos, renales crónicos, o pacientes en tratamiento concomitante con AINES, en los que, la presencia de hiperkalemia secundaria al uso de estos fármacos, es frecuente.

De acuerdo con los trabajos que utilizaron la evaluación de la hemodinamia no invasiva,⁽¹³⁾ la espironolactona ejercería su mayor efecto antihipertensivo por su acción diurética, tal como fue demostrado en un análisis post-hoc del estudio PATHWAY-2.⁽¹⁷⁾ Por otra parte, el efecto de este fármaco guarda una estrecha correlación con la ARP y el índice aldosterona/renina, siendo mayor en los pacientes con renina baja o índice elevado, como indicadores de la expansión de volumen, muy común en pacientes con HTA-R^(14,17). Sugerimos, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial publicadas en el 2020, ser precavidos en el uso de espironolactona o similares y DIU ahorradores de potasio cuando el FG es $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o la kalemia es $> 4,5 \text{ mmol/L}$.⁽¹⁸⁾

En caso de contraindicación para el uso de espironolactona o en su defecto eplerenona, deberían considerarse como cuarta opción terapéutica los BB o los alfa-bloqueantes⁽¹⁴⁾. En el caso de los BB, se prefiere aquellos con propiedades vasodilatadoras como el carvedilol o el nebivolol, por su mejor tolerabilidad y perfil metabólico. No debe excluirse, sin embargo, drogas como el bisoprolol, fundamentalmente en pacientes con frecuencia cardíaca elevada o perfil hiperdinámico en la cardiografía por impedancia.

Una serie de fármacos denominados emergentes, en diferentes etapas de investigación, podrían tener un rol significativo en el tratamiento de la HTA-R en el futuro. Entre estos se incluyen los inhibidores duales del receptor de angiotensina II-nepri-lisina (sacubitril-valsartan), los estimuladores de la guanilato-ciclase soluble, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides no esteroideos basados en dihidropiridinas, como la finerenona, y los inhibidores del co-transportador tipo 2 de sodio-glucosa (SGLT-2). Los inhibidores de la aminopeptidasa A de acción central y los antagonistas del receptor de endotelina tienen un programa de desarrollo específico para la hipertensión. Es probable, no obstante, que la evaluación de la eficacia y seguridad de estos nuevos enfoques terapéuticos, requieran un período prolongado de tiempo. Mientras tanto, el uso de dosis diarias apropiadas y personalizadas de los medicamentos disponibles, y en particular el de combinaciones fijas dobles y triples, pueden contribuir a disminuir la inercia terapéutica y mejorar la adherencia al tratamiento favoreciendo el control de pacientes con HTA-R.⁽¹⁹⁾

¿Cuáles son las opciones subsiguientes?

Al momento actual existe poca evidencia para establecer cuál es el quinto medicamento antihipertensivo en los pacientes que permanecen hipertensos a pesar de recibir un régimen de cuatro drogas que incluya un diurético (preferentemente indapamida o clortalidona) y un antagonista del rMNC.

Factores dependientes del paciente (clínicos, efectos adversos, preferencias, costos), el mecanismo de resistencia sospechado, drogas disponibles y otras características determinarán la mejor opción. La CI y otros procedimientos diagnósticos que determinen el gasto cardiaco, resistencia vascular sistémica y el contenido de fluido torácico, resultan de gran valor en este momento de la decisión terapéutica.

Aquellos pacientes con frecuencia cardíaca mayor a 70 latidos/min pueden beneficiarse con la suma de un BB con acción vasodilatadora como el labetalol, el carvedilol o el nebivolol. ⁽²⁾

En caso de contraindicaciones para el empleo de BB se podrá considerar el uso de fármacos con acción a nivel del sistema nervioso central como los agonistas de los receptores alfa 2 post-sinápticos (alfametildopa) y de los receptores imidazolinícos (clonidina y rilmenidina), aunque los efectos adversos (cefaleas, somnolencia, sequedad de boca, hipotensión ortostática) limitan su uso.

Otras estrategias incluyen las drogas vasodilatadoras directas: ⁽²⁾

- La hidralazina administrada en 25 mg vía oral 3-4 veces al día, con incremento gradual hasta alcanzar el rango de dosificación habitual: 100 a 200 mg/día. Dosis > 200 mg/día presentan un mayor riesgo de presentar reacción similar al lupus. Deben combinarse con un BB y/o diurético ya que su empleo se asocia con taquicardia refleja y retención de líquidos.
- El minoxidil por sus efectos adversos graves, particularmente cuando se usa de manera prolongada, debe ser reservado sólo para aquellos que no responden a otros agentes. Pueden producir cambios electrocardiográficos (onda T), derrame pericárdico, angina de pecho, taquicardia y severa retención de líquido entre otros, de allí la importancia al igual que la hidralazina, del empleo concomitante con BB y diuréticos de asa. La hipertricosis suele limitar la adherencia en particular en las mujeres. La dosis Inicial recomendada es de 2,5 mg 2 a 3 veces al día, con aumento gradual en intervalos de ≥ 3 días hasta alcanzar la dosis efectiva habitual de 10 a 40 mg/día en 1 a 3 dosis diarias.

Los casos que no logran los niveles de PA inferiores a 140/90 mmHg con el empleo de cinco drogas, incluidas entre ellas un diurético y un antagonista de la aldosterona deben considerarse HTA-RF. La etiopatogenia de la HTA-RF, si bien no definida totalmente hasta el momento, se vincula a un mecanismo neurogénico, como fuera visto en capítulos previos. En estos pacientes, las opciones de tratamiento invasivo, como la DNR, en un futuro podrán considerarse como parte de una estrategia terapéutica. ⁽²⁰⁾

Tratamiento invasivo

En los últimos años se han desarrollado una serie de procedimientos invasivos para el tratamiento de la HTA R o HTA-RF, los cuales se encuentran en diferentes etapas de desarrollo e investigación y cuya utilización es limitada por diferentes motivos entre los cuales debemos considerar fundamentalmente los costos y la falta de definición clara sobre cuáles de los diferentes fenotipos de la HTA-R o HTA-RF podrían obtener mayores beneficios con la utilización de estas técnicas. Se destacan los siguientes procedimientos ^(2,21,22):

- Denervación simpática renal (por radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol).
- Terapia de activación Barorrefleja
- Amplificación Barorrefleja endovascular
- Ablación del cuerpo carotídeo
- Neuromodulación cardíaca
- Creación de fístula arteriovenosa ilíaca central
- Estimulación de nervios medianos transcutáneos

En razón de que de todas estas técnicas, es la denervación simpática renal la que presenta un mayor desarrollo y, por ende, mayor evidencia, desarrollaremos en mayor extensión los aspectos relacionados con la misma.

Denervación simpática renal

El concepto de simpatectomía como tratamiento de la HTA data de principios del siglo XX. En esa época, la denervación simpática a través de la toracotomía permitió un descenso efectivo de la PA en los pacientes sometidos a esta técnica, a expensas de la aparición de efectos adversos serios vinculados a la inhibición simpática y la consiguiente activación parasimpática. La gravedad de estos efectos adversos y la complejidad de la intervención necesaria hicieron que pronto el método cayera en desuso. En 2009, se presentó el primer trabajo de denervación simpática a nivel de las arterias renales, tomando como concepto base el mismo de las simpatectomías señaladas, pero limitando el tratamiento a los filetes simpáticos ubicados en la adventicia, fundamentales en el rol del riñón en la regulación de la PA. ⁽²³⁾ Se publicaron una serie de estudios denominados SYMPPLICITY, debido al nombre del catéter utilizado, con muy buenos resultados en los dos primeros estudios, lo que le valió la inclusión en guías y la aprobación por entidades regulatorias de su incorporación como herramienta terapéutica en la práctica clínica. Hasta que se llevó a cabo el estudio SYMPPLICITY HTN-3, el cual tuvo mayor rigurosidad científica, ya que se trató de un ensayo multicéntrico, randomizado, controlado por simulación y con seguimiento con MAPA y no solo con PA de consultorio, incluyendo 535 pacientes con HTA-R. En este estudio, desarrollado fundamentalmente en Estados Unidos, Australia y Alemania, no se pudo demostrar la superioridad de la denervación renal

sobre un tratamiento simulado en la reducción de la PAS en el consultorio a los 6 meses. Tampoco hubo diferencia entre grupos en la PAS ambulatoria de 24 h a los 6 meses (-1,96 mmHg, IC95% -4,97 a 1,06 mmHg, $p=0,98$). Un subanálisis posterior reveló factores de confusión en el diseño y ejecución del estudio, así como en la selección de pacientes (inclusión de pacientes con hipertensión sistólica aislada o hipertensión secundaria no detectada y un tercio de afroamericanos), cambios en el régimen antihipertensivo, variación en adherencia al tratamiento durante el seguimiento, variabilidad del procedimiento, denervación renal incompleta y limitada y pobre curva de aprendizaje de los intervencionistas^(2,21,24). A partir de estos resultados, y a pesar de haber quedado demostrada la seguridad de esta técnica, el uso de la misma fue desaconsejado en la práctica clínica hasta no tener datos más certeros.

La investigación posterior tuvo como principal énfasis desarrollar mejoras en los catéteres necesarios para la ablación, a partir de un mejor conocimiento de la localización y distribución de las fibras nerviosas simpáticas alrededor de las arterias renales. Los análisis de estudios previos permitieron conocer que a mayor distancia entre la arteria por donde transcurre el catéter y las fibras nerviosas, menor es la eficacia del procedimiento. Este conocimiento llevó a la elaboración de catéteres que actuaran en forma circunferencial y que pudiesen alcanzar la zona más cercana a la pelvis renal, donde se encuentra la mayor cantidad de fibras simpáticas y a menor distancia de la pared arterial.

El estudio EnligHTN 1 realizado en 46 pacientes con HTA-R, utilizó un catéter multi-electrodo, demostró un descenso significativo de la PA de consultorio, domiciliaria y por MAPA. Pero, nuevamente no hubo un grupo control (simulación), ni monitoreo de adherencia.⁽²⁵⁻²⁷⁾

El estudio DENER-HTN es un ensayo multicéntrico controlado randomizado, subvencionado por el Ministerio de Salud Francés, que incluyó 106 pacientes con hipertensión resistente. La denervación renal se sumó a un tratamiento farmacológico estandarizado, comenzando con espironolactona seguido de bisoprolol, prazosin y rilmenidina. Luego de 6 meses de tratamiento, los pacientes del grupo denervación presentaron una reducción de la PAS ambulatoria diurna significativamente mayor a la del grupo que sólo recibió tratamiento farmacológico estandarizado. La mayor limitación de este estudio fue que el 50% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento no fueron adherentes a un promedio de cinco medicamentos antihipertensivos recetados en dosis similares a los 6 meses; tampoco hubo grupo control simulado.⁽²⁶⁻²⁸⁾

A partir del año 2017 se estableció por consenso una metodología única a ser utilizada en los ensayos de denervación.^(29,30) Siguiendo esta metodología, una nueva serie de estudios con denervación, tanto por radiofrecuencia (SPYRAL-HTN OFF-MED, sin medicación antihipertensiva y SPYRAL-HTN ON-MED, con medicación

antihipertensiva), ^(31,32) como por ultrasonido (RADIANCE-HTN SOLO, sin medicación antihipertensiva y RADIANCE-HTN TRIO, con una combinación fija de tres fármacos antihipertensivos) ^(33,34) demostraron reducciones significativas de la PA ambulatoria y de consultorio tanto en el corto como en el mediano plazo (2-3 o 6 meses, respectivamente) sin informar eventos adversos graves, avalando nuevamente la seguridad de esta técnica (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto sobre la PAS ambulatoria en estudios de denervación renal ⁽³¹⁻³⁴⁾.

Estudio	MAPA 24 hs (mmHg)			
	PAS promedio	Valor p	PAD promedio	Valor p
SPYRAL-HTN ON-MED	-7,0 (-12,0 a -2,1)	0,0059	-4,3 (-7,8 a -0,8)	0,0174
SPYRAL-HTN OFF-MED	-5,3 (-8,6 a -2,0)	0,0020	-4,8 (-6,8 a -2,8)	0,001
RADIANCE-HTN SOLO	-7,0 (-7,1 a -1,2)	0,006	-4,4 (-3,7 a -0,2)	0,07
RADIANCE-HTN TRIO	-8,0 (-16,4 a 0,0)	0,016	-5,4 (-10,4 a 0,0)	0,12

Datos a largo plazo sobre la eficacia denervación simpática renal

El Registro Global SYMPPLICITY es un programa de denervación llevado a cabo en la población con HTA-R. El objetivo es la documentación de datos de eficacia y seguridad de dicho método en pacientes del mundo real. ⁽³⁵⁾ El registro es prospectivo, abierto, observacional e incluye más de 2.700 pacientes tratados con los catéteres de radiofrecuencia Symplicity Flex y Spyral de 196 sitios en todo el mundo. Hasta el momento mostró una disminución de 16,7 mmHg de PA sistólica de consultorio y de 9,2 mmHg de la presión ambulatoria de 24 hs en forma sostenida durante 3 años y con efectos adversos no significativos.

Indicaciones de la denervación renal

En la actualidad todas las guías de hipertensión arterial ponen a la denervación renal con un nivel de evidencia y grado de recomendación III A, desaconsejando su utilización en la práctica diaria y limitando su uso exclusivamente a ensayos clínicos. Sin embargo, es factible que esta situación cambie en un futuro cercano a la luz de los resultados de los últimos estudios señalados. Además, en un primer momento, estos procedimientos invasivos sólo estaban pensados para HTA-R o HTA-RF, pero a la luz de ciertos resultados, su indicación se podría ampliarse a otros hipertensos que desean no tomar medicación o que no son adherentes o para disminuir el número de fármacos administrados o pacientes con intolerancia farmacológica. Tampoco debemos descartar su indicación potencial en patologías más allá de la

HTA, como podría ser fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, HTA asociada a insuficiencia renal crónica o trastornos del sueño como el SAOS. ⁽³⁶⁾

Terapia de activación barorrefleja

El sistema nervioso autónomo interviene en la regulación a corto y largo plazo de la PA. Recordemos que la PA es sensada por dos sistemas de barorreceptores ubicados en el arco aórtico y en el seno carotídeo. El barorreflejo es un circuito cerrado compuesto por sensores de presión ubicados en la bifurcación carotídea (seno carotídeo) y en el arco aórtico (barorreceptores aórticos). La información viaja por el glosofaríngeo desde el seno carotídeo y por el vago desde el arco aórtico hasta alcanzar el sistema nervioso central, especialmente el núcleo del tracto solitario a nivel bulbar produciendo una reducción del estímulo simpático. La inhibición simpática genera vasodilatación periférica, reducción de la liberación de noradrenalina y disminución de la renina plasmática. Siendo este último un mecanismo importante en el mantenimiento de la PA dentro de límites normales. Los tratamientos que actúan sobre la activación barorrefleja disminuyen la actividad simpática y como consecuencia la PA. ⁽²²⁾

El *Rheos* es un sistema de activación barorrefleja de primera generación y consiste en un dispositivo marcapasos implantado quirúrgicamente mediante la colocación de dos electrodos alrededor del bulbo carotídeo bilateralmente, con un generador de pulso programable ubicado en un bolsillo subcutáneo a nivel pectoral. Los principales estudios realizados con este dispositivo son el DEBuT-HT, realizado en Europa ⁽³⁷⁾ y el PIVOTAL, llevado a cabo en EEUU. ⁽³⁸⁾

Globalmente, los estudios realizados con los dispositivos de primera generación demostraron un descenso de la PAS de consultorio de 179 ± 24 mmHg basal a 144 ± 28 mmHg final ($p < 0,0001$) y la PAD de 103 ± 16 mmHg a 85 ± 18 mmHg ($p < 0,0001$), en el seguimiento a 6 años. ⁽³⁹⁾ A pesar del buen resultado sobre la PA, las complicaciones quirúrgicas y los efectos adversos relacionados, además de la corta duración de las baterías ⁽³⁸⁾ generaron que estos dispositivos no fueran aprobados finalmente para el tratamiento de la HTA-R.

Los problemas señalados en los equipos de primera generación hizo necesario el desarrollo de nuevos dispositivos, vulgarmente llamados como de segunda generación, como el *Barostim Neo*. Se trata de un dispositivo más pequeño, con una batería de mayor duración que el *Rheos*, que consta de un electrodo unipolar en forma de disco que se sutura unilateralmente en la pared del seno carotídeo. El primer ensayo clínico observacional, no controlado, abierto para evaluar eficacia y seguridad del *Barostim Neo*, incluyó 30 pacientes con HTA-R, en siete centros europeos y canadienses. A los 24 meses se observó una reducción de la PA de consultorio de $-25 \pm 33/-9 \pm 18$ mmHg y en el MAPA de 24 hs de $-8 \pm 23/-5 \pm 13$ mmHg, para la PAS/PAD

respectivamente, con un descenso en el número de medicamentos de 7 a 5 drogas día y efectos adversos menores. ^(40,41)

En definitiva, la terapia de estimulación eléctrica de los barorreceptores, en inglés denominada BAT, reduce efectivamente la PA aunque solo los dispositivos de segunda generación demostraron diferencias significativas con un grupo control de simulación. La principal ventaja relacionada a esta técnica radica en la rápida identificación de los respondedores, a través de la una respuesta aguda e inmediata en la PA y la posibilidad de ajustar la intensidad de la estimulación a lo largo del tiempo, además de la reversibilidad al apagar el dispositivo. ^(37,42)

Amplificación endovascular barorrefleja

Es una técnica invasiva, no quirúrgica, que permite la activación barorrefleja, a través del implante de un stent autoexpandible endovascular unilateral (*Mobius-HD*) en la proximidad de la carótida interna, a nivel del seno carotídeo. El dispositivo aumenta pasivamente el radio efectivo del vaso conservando la pulsatilidad, generando una estimulación parasimpática y el consiguiente descenso de la PA. A la fecha sólo se han publicado dos estudios utilizando esta técnica, mientras otros cuatro se encuentran en desarrollo.

Los estudios publicados coinciden en el escaso número de participantes y la falta de grupo control, lo que dificulta trasladar sus resultados a la práctica clínica. El estudio *CALM-FIM_EUR* incluyó 30 pacientes observándose un descenso significativo de la PA en consultorio y en el MAPA de 24 horas, asociada a una disminución en el número de fármacos utilizados y la dosis de los mismos, sin efectos adversos significativos. ⁽⁴³⁾ El más reciente *CALM-DIEM*, incluyó sólo 14 pacientes, en los que el objetivo primario, la activación simpática medida en el nervio peroneo, no se modificó en forma significativa, a pesar de una reducción consistente de la PA. ⁽⁴⁴⁾ Los resultados de los estudios actualmente en desarrollo permitirán extraer mayores conclusiones sobre esta técnica en el futuro.

Ablación del cuerpo carotídeo

El cuerpo carotídeo es una estructura que está localizada en la bifurcación de ambas carótidas que constituye el principal quimiorreceptor. En los pacientes hipertensos la actividad de este receptor está aumentada debido al aumento de la actividad simpática. En animales se demostró que la denervación del seno carotídeo produce disminución de la descarga simpática. ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

La extirpación quirúrgica del cuerpo carotídeo se llevó a cabo en un número pequeño de pacientes con HTA-R. No se logró demostrar el descenso de la PA. Las investigaciones con catéter transvenoso y mediante la emisión de ultrasonido (catéter *Cibiem*) parecen tener resultados promisorios, pero aún está en etapas muy iniciales en su investigación. ⁽⁴⁸⁾

Neuromodulación cardíaca

El sistema Moderato (*BackBeat CNT, Orchestra BioMed*) es un generador de pulsos implantable de doble cámara (aurícula y ventrículo) con respuesta a la frecuencia cardíaca que lo que hace es acortar o alargar los intervalos aurículo-ventriculares, creando cambios en el acoplamiento y disminución del llenado ventricular izquierdo en algunos latidos, con caída secundaria del volumen anterógrado, y por ende la PA. Para impedir una descarga simpática compensatoria se alternan latidos con diferente grado de acoplamiento. ⁽⁴⁹⁾

Los estudios realizados hasta la fecha con este método (MODERATO 1 y 2) en pacientes con HTA-R con indicación de marcapasos definitivo, debido a que según señalan los autores, el 66% de los pacientes con indicación de marcapasos son hipertensos. El MODERATO 1 demostró la utilidad de la técnica mientras que MODERATO 2 incluyó de manera aleatorizada 47 pacientes en los que se demostró la eficacia para disminuir la PA en un seguimiento a 2 años. Se desconoce si este método puede inducir remodelado auricular y como consecuencia, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca. ^(49,50)

Creación fístula arteriovenosa ilíaca central

El racional de la utilización de este dispositivo es que al crear una fístula arteriovenosa parte de la sangre va a un espacio de baja resistencia y gran capacitancia. Esto genera una caída de la PA, como fuera hallado en pacientes dializados cuando se les realizó la fístula arterio-venosa. En el caso de los pacientes con HTA-R se realizó la fístula entre arteria y vena ilíacas externas con un acoplador especial.

Se llevaron a cabo dos estudios utilizando este método. El estudio ROX CONTROL HTN, fue un estudio multicéntrico para evaluar el acoplamiento arteriovenoso en pacientes considerados hipertensos resistentes. Los hallazgos preliminares fueron promisorios en cuanto al control de la PA, pero los efectos adversos como trombosis venosa profunda, oclusión venosa y otros limitaron seriamente su utilidad. ⁽⁵¹⁾ El estudio ROXCONTROL HTN-2, fue suspendido precozmente porque los pacientes presentaban signos de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. ⁽⁵²⁾

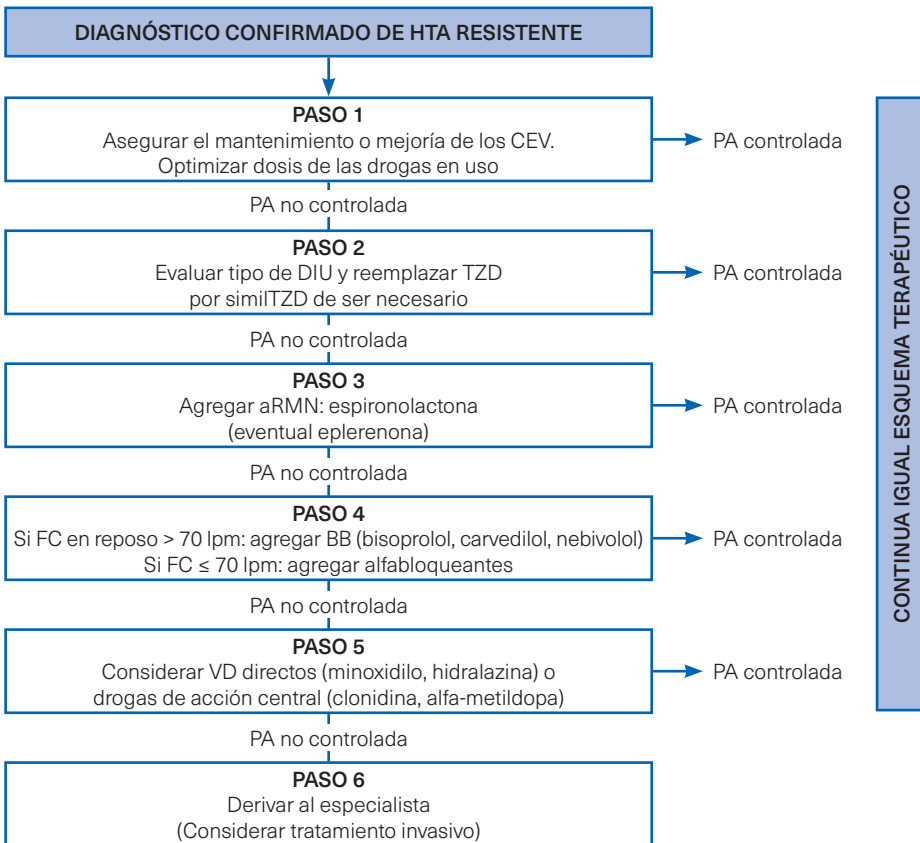
Estimulación de nervios medianos transcutáneos

La estimulación nerviosa aferente, tanto por acupuntura como por electroestimulación ha demostrado inducir un descenso de la PA tanto en animales como en hombres. En un estudio realizado en 12 pacientes con HTA-R, la electroestimulación realizada en ambos antebrazos durante 30 minutos en dos aplicaciones diarias por 4 semanas indujo un descenso significativo de la PA medida por MAPA. ⁽⁵³⁾ A pesar de estos resultados, la técnica no ha vuelto a ser evaluada en estudios con mayor cantidad de pacientes y con un grupo control.

Conclusiones

Luego de haber hecho esta revisión de lo publicado al momento de escribir este capítulo podemos decir que hasta el momento ninguno de los procedimientos se encuentra aceptado para su uso clínico, tanto por las diferentes guías de HTA, como por los organismos regulatorios como la FDA, la EMA y por ende la ANMAT. De todos los dispositivos, la denervación renal, ya sea por radiofrecuencia o ultrasonido, es la terapia que más evidencia ha acumulado, inclusive con varios trabajos recientemente publicados con estricto rigor científico que han terminado de probar la eficacia y seguridad del procedimiento. Por lo tanto, consideramos que la aprobación de su utilización es una situación que puede cambiar con la suma de las evidencias presentadas y con los resultados de los nuevos estudios que están en ejecución.

Algoritmo terapéutico en hipertensión resistente



CEV: cambios al estilo de vida; DIU: diuréticos; TZD: tiazida; aRMN: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; FC: frecuencia cardíaca; BB: betabloqueantes; lpm: latidos por minuto; VD: vasodilatadores

Bibliografía

- Ozemek, C., Tiwari, S., Sabbahi, A., Carbone, S., & Lavie, C. J. (2020). Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(1), 4–9.
- Carey, R. M., Calhoun, D. A., Bakris, G. L., Brook, R. D., Daugherty, S. L., Dennison-Himmelfarb, C. R. et al & American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2018). Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 72(5), e53–e90.
- Blumenthal, J. A., Hinderliter, A. L., Smith, P. J., Mabe, S., Watkins, L. L., Craighead, L et al. (2021). Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 144(15), 1212–1226.
- Pimenta, E., Gaddam, K. K., Oparil, S., Aban, I., Husain, S., Dell’Italia, L. J. et al. (2009). Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 54(3), 475–481.
- Ribeiro, F., Costa, R., & Mesquita-Bastos, J. (2015). Exercise training in the management of patients with resistant hypertension. *World journal of cardiology*, 7(2), 47–51.
- Dimeo, F., Pagonas, N., Seibert, F., Arndt, R., Zidek, W., & Westhoff, T. H. (2012). Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*, 60(3), 653–658.
- Guimaraes, G. V., de Barros Cruz, L. G., Fernandes-Silva, M. M., Dorea, E. L., & Bocchi, E. A. (2014). Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEX trial). *International journal of cardiology*, 172(2), 434–441.
- Guimarães, G. V., Cruz, L. G., Tavares, A. C., Dorea, E. L., Fernandes-Silva, M. M., & Bocchi, E. A. (2013). Effects of short-term heated water-based exercise training on systemic blood pressure in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Blood pressure monitoring*, 18(6), 342–345.
- Kruk, P. J., & Nowicki, M. (2018). Effect of the physical activity program on the treatment of resistant hypertension in primary care. *Primary health care research & development*, 19(6), 575–583.
- Diaz, K. M., Booth, J. N., 3rd, Calhoun, D. A., Irvin, M. R., Howard, G., Safford, M. M., et al. (2014). Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascular events and mortality in treatment-resistant hypertension: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *Hypertension*, 64(3), 465–471.
- Taler, S. J., Textor, S. C., & Augustine, J. E. (2002). Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*, 39(5), 982–988.
- Roush, G. C., Ernst, M. E., Kostis, J. B., Tandon, S., & Sica, D. A. (2015). Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*, 65(5), 1041–1046.
- Dahal, K., Kunwar, S., Rijal, J., Alqatahni, F., Panta, R., Ishak, N. et al. (2015). The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *American journal of hypertension*, 28(11), 1376–1385.
- Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G., et al, & British Hypertension Society’s PATHWAY Studies Group (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 386(10008), 2059–2068.
- Krieger, E. M., Drager, L. F., Giorgi, D., Pereira, A. C., Barreto-Filho, J., Nogueira, A. R., et al, ReHOT Investigators (2018). Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*, 71(4), 681–690.
- Eguchi, K., Kabutoya, T., Hoshida, S., Ishikawa, S., & Kario, K. (2016). Add-On Use of Eplerenone Is Effective for Lowering Home and Ambulatory Blood Pressure in Drug-Resistant Hypertension. *Journal of clinical hypertension*, 18(12), 1250–1257.
- Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S. V., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G. T. et al, & British Hypertension Society programme of Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group (2018). Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(6), 464–475.

18. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D. et al. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of hypertension*, 38(6), 982–1004.
19. Azizi, M., Rossignol, P., & Hulot, J. S. (2019). Emerging Drug Classes and Their Potential Use in Hypertension. *Hypertension*, 74(5), 1075–1083.
20. Siddiqui, M., Dudenbostel, T., & Calhoun, D. A. (2016). Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. *The Canadian journal of cardiology*, 32(5), 603–606.
21. Schmieder, R. E., Mahfoud, F., Azizi, M., Pathak, A., Dimitriadis, K., Kroon, A. A. et al & Members of the ESH Working Group on Interventional Treatment of Hypertension (2018). European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *Journal of Hypertension*, 36(10), 2042–2048.
22. Lauder, L., Azizi, M., Kirtane, A. J., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2020). Device-based therapies for arterial hypertension. *Nature reviews. Cardiology*, 17(10), 614–628.
23. Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P. A., Sadowski, J., Bartus, K. et al. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 373(9671), 1275–1281.
24. Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., O'Neill, W. W., D'Agostino, R., Flack, J. M., Katzen, B. T. et al, & SYMPLICITY HTN-3 Investigators (2014). A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine*, 370(15), 1393–1401.
25. Papademetriou, V., Tsioufis, C. P., Sinhal, A., Chew, D. P., Meredith, I. T., Malaipapan, Y. et al. (2014). Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: 12-month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multielectrode ablation system. *Hypertension*, 64(3), 565–572.
26. Kiuchi, M. G., Esler, M. D., Fink, G. D., Osborn, J. W., Banek, C. T., Böhm, M., et al (2019). Renal Denervation Update from the International Sympathetic Nervous System Summit: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(23), 3006–3017.
27. Peixoto A J. (2020). Is There a Role for Devices Therapies in Resistant Hypertension? The CON Side. *Kidney* 360; (1):1- 9.
28. Azizi, M., Sapoval, M., Gosse, P., Monge, M., Bobrie, G., Delsart, P. et al & Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators (2015). Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9981), 1957–1965.
29. Mahfoud, F., Schmieder, R. E., Azizi, M., Pathak, A., Sievert, H., Tsioufis, C. et al. (2017). Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *European heart journal*, 38(44), 3272–3281.
30. Mahfoud, F., Azizi, M., Ewen, S., Pathak, A., Ukena, C., Blankestijn, P. J. et al. (2020). Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *European heart journal*, 41(16), 1588–1599.
31. Böhm, M., Kario, K., Kandzari, D. E., Mahfoud, F., Weber, M. A., Schmieder, R. E. et al SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators (2020). Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of anti-hypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 395(10234), 1444–1451.
32. Kandzari, D. E., Böhm, M., Mahfoud, F., Townsend, R. R., Weber, M. A., Pocock, S. et al, & SPYRAL HTN-N MED Trial Investigators (2018). Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of anti-hypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*, 391(10137), 2346–2355.
33. Azizi, M., Schmieder, R. E., Mahfoud, F., Weber, M. A., Daemen, J., Davies, J. et al; RADIANCE-HTN Investigators (2018). Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 391(10137), 2335–2345.
34. Azizi, M., Sanghvi, K., Saxena, M., Gosse, P., Reilly, J. P., Levy et al; RADIANCE-HTN investigators (2021). Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*, 397(10293), 2476–2486.
35. Mahfoud, F., Böhm, M., Schmieder, R., Narkiewicz, K., Ewen, S., Ruilope, L. et al. (2019). Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *European heart journal*, 40(42), 3474–3482.
36. Kandzari, D. E., Townsend, R. R., Bakris, G., Basile, J., Bloch, M. J., Cohen, D. L. et al. (2021). Renal denervation in hypertension patients: Proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheterization and cardiovascular interventions*, 98(3), 416–426.

37. Groenland, E. H., & Spiering, W. (2020). Baroreflex Amplification and Carotid Body Modulation for the Treatment of Resistant Hypertension. *Current hypertension reports*, 22(4), 27. (13)
38. Bisognano, J. D., Bakris, G., Nadim, M. K., Sanchez, L., Kroon, A. A., Schafer, J. et al. (2011). Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(7), 765–773.
39. de Leeuw, P. W., Bisognano, J. D., Bakris, G. L., Nadim, M. K., Haller, H., Kroon, A. A., & DEBuT-HT and Rheos Trial Investigators (2017). Sustained Reduction of Blood Pressure with Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension*, 69(5), 836–843.
40. Wallbach, M., Born, E., Kämpfer, D., Lüders, S., Müller, G. A., Wachter, R. et al (2020). Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system. *Clinical research in cardiology*, 109(4), 513–522.
41. Hoppe, U. C., Brandt, M. C., Wachter, R., Beige, J., Rump, L. C., Kroon, A. A. et al. (2012). Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *Journal of the American Society of Hypertension*, 6(4), 270–276.
42. Lohmeier, T. E., & Hall, J. E. (2019). Device-Based Neuromodulation for Resistant Hypertension Therapy. *Circulation research*, 124(7), 1071–1093.
43. Spiering, W., Williams, B., Van der Heyden, J., van Kleef, M., Lo, R., Versmissen, J. et al & CALM-FIM_EUR investigators (2017). Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet*, 390(10113), 2655–2661.
44. van Kleef, M., Heusser, K., Diedrich, A., Oey, P. L., Tank, J., Jordan, J. et al (2021). Endovascular baroreflex amplification and the effect on sympathetic nerve activity in patients with resistant hypertension: A proof-of-principle study. *PloS one*, 16(11), e0259826.
45. Siński, M., Lewandowski, J., Przybylski, J., Bidiuk, J., Abramczyk, P., Ciarka, A., et al. (2012). Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertension research*, 35(5), 487–491.
46. Abdala, A. P., McBryde, F. D., Marina, N., Hendy, E. B., Engelman, Z. J., Fudim, M. et al (2012). Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *The Journal of physiology*, 590(17), 4269–4277.
47. Del Rio, R., Marcus, N. J., & Schultz, H. D. (2013). Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25), 2422–2430.
48. Schlaich M, Schultz C, Shetty S, Hering D, Worthley S, Delacroix S y col. (2018) Transvenous carotid body ablation for resistant hypertension: main results of a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Eur Heart J*; 39: ehy565.1416. En: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.1416>
49. Neuzil, P., Merkely, B., Erglis, A., Mariniskis, G., de Groot, J. R., Schmidinger, H. et al; BackBeat Study Investigators (2017). Pacemaker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e006974.
50. Kalarus, Z., Merkely, B., Neuzil, P., Grabowski, M., Mitkowski, P., Mariniskis, G. et al. (2021). Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy in Patients with Hypertension: A Pilot Study. *Journal of the American Heart Association*, 10(16), e020492.
51. Lobo, M. D., Sobotka, P. A., Stanton, A., Cockcroft, J. R., Sulke, N., Dolan, E. et al, & ROX CONTROL HTN Investigators (2015). Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9978), 1634–1641.
52. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895386>
53. Jacobsson, F., Himmelmann, A., Bergbrant, A., Svensson, A., & Mannheimer, C. (2000). The effect of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with therapy-resistant hypertension. *Journal of human hypertension*, 14(12), 795–798.

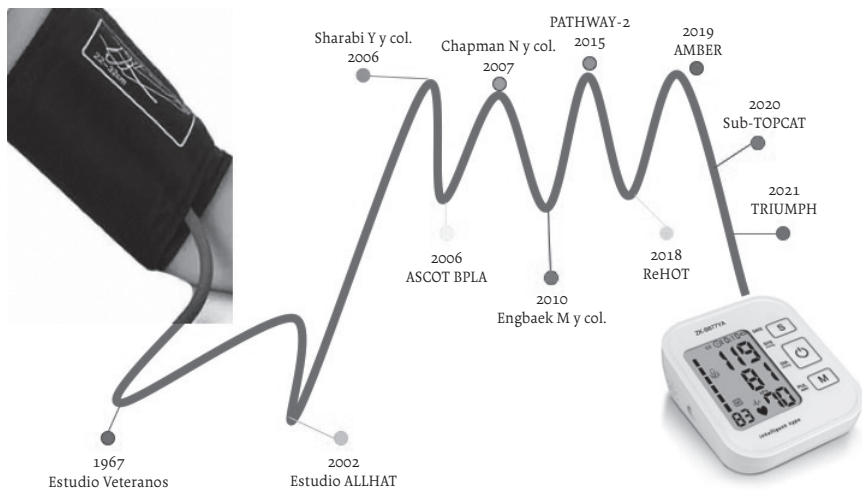
6. ENSAYOS CLÍNICOS RELEVANTES EN HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Nicolás F. Renna

Hoy resulta difícil creer que hasta hace 50 años no se comenzó a considerar necesaria la intervención médica en el paciente hipertenso. Sin embargo, este hecho no es extraño si se piensa que hasta 1967 no se tuvo la evidencia de que el tratamiento antihipertensivo reducía la morbimortalidad asociada a la HTA. Irvine Page, uno de los pioneros en el estudio de la HTA, ha expuesto la evolución del tratamiento antihipertensivo desde 1925 (dieta pobre en sodio, erradicación de focos infecciosos, mantenimiento de un ritmo intestinal normal, electroterapia, purgas y enemas), a 1947 (nefrectomía, tiocianato de potasio, simpatectomía dorso-lumbar, extractos de riñón, vitamina A, rutina y dieta pobre en sal), 1956 (cuando se empezaron a introducir los bloqueantes ganglionares y la reserpina) y la revolución que causaron los DIU TZD en 1958.⁽¹⁻³⁾

En este capítulo repasaremos los principales ensayos clínicos que permitieron la comprensión de la fisiopatología, la prevalencia y el tratamiento actual de la HTA-R. La **Figura 1** representa una síntesis temporal de los estudios más relevantes relacionados con esta entidad.

Figura 1. Ensayos clínicos relevantes en la investigación relacionada a la HTA-R



Prevalencia y riesgo cardiovascular de la hipertensión resistente

Aproximadamente el 5-12% de todos los pacientes con HTA tienen HTA-R. Esta condición, como ya hemos señalado en capítulos previos, se asocia con un riesgo cardiovascular significativamente mayor. ⁽⁴⁾

En un análisis de los participantes de la *Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES)* que estaban siendo tratados por HTA, solo el 53% estaba controlado (<140/90 mmHg). En un análisis transversal de los participantes del Framingham Heart Study, solo el 48% de los tratados estaban adecuadamente controlados y menos del 40% de los participantes de edad avanzada (> 75 años) tenían una PA dentro del objetivo terapéutico. ^(5,6)

En el estudio *ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*, después de aproximadamente 5 años de seguimiento, el 34% de los participantes permanecieron sin control tomando un promedio de 2 antihipertensivos. Al finalizar el estudio, el 27% de los participantes tomaban 3 o más fármacos antihipertensivos. En general, el 49% de los participantes de ALLHAT alcanzaron un buen control de la PA con 1 o 2 medicamentos, lo que significa que aproximadamente el 50% de los participantes habría necesitado 3 o más fármacos antihipertensivos para controlar la HTA. ⁽⁷⁾

El pronóstico los pacientes con HTA-R es claramente diferente al de la HTA. Los pacientes con HTA-R presentan antecedentes de HTA mal controlada desde hace mucho tiempo y tienen patologías asociadas como DM, SAHOS, o DOBH como HVI y/o ERC. Se desconoce el grado en que se reduce el riesgo cardiovascular con el tratamiento de la HTA-R. Sin embargo, los beneficios de un tratamiento exitoso son probablemente sustanciales, como lo sugieren los estudios de resultados de HTA en general y los primeros estudios cooperativos de la Administración de Veteranos, que demostraron una reducción del 96% en los ECV durante 18 meses con el uso de regímenes antihipertensivos triples en comparación con placebo en pacientes con HTA grave. ⁽¹⁾

Uso de espironolactona

Sharabi y col evaluaron una población de hipertensos no controlados (n=340, 186 hombres, edad promedio 63 años, 80% con sobrepeso u obesidad), en los que 42 recibieron espironolactona en dosis de 12,5 a 25 mg como terapia complementaria, mientras que 298 pacientes recibieron uno o más fármacos adicionales diferentes a la espironolactona. Todos los pacientes toleraron bien la adición de espironolactona y sólo un paciente desarrolló hiperpotasemia transitoria. Durante el seguimiento, tanto la PAS como la PAD disminuyeron significativamente. La PA disminuyó 23,2/12,5 mmHg en los pacientes que recibieron espironolactona, mientras que disminuyó 7,6/5,8 mmHg en aquellos que recibieron otra terapia complementaria.

Al final del seguimiento, el 54,7% del grupo que recibió espironolactona logró el objetivo de PAS, el 78,6% logró el objetivo de PAD mmHg y el 50% logró el control de ambas. ⁽⁸⁾

El estudio ASCOT-BPLA ⁽⁹⁾ fue un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, que comparó 2 regímenes antihipertensivos abiertos para la prevención de enfermedad coronaria en 19.257 pacientes hipertensos con factores de riesgo cardiovascular adicionales, sin antecedentes de enfermedad coronaria. Chapman y col, analizaron 1.411 individuos con datos disponibles antes y durante el tratamiento con espironolactona de este estudio en una media de 1,3 años. La reducción media de la PAS fue de 21,9 mmHg (IC95% 20,8 a 23,0 mmHg) y de la PAD de 9,5 mmHg (IC95% 9,0 a 10,1 mmHg; ambas estadísticamente significativas). Se observaron reducciones ampliamente similares en subgrupos definidos por edad, sexo, tabaquismo, el estado de DM, y grupos aleatorizados (basado en atenolol o basado en amlodipina). Estas diferencias no difirieron materialmente después del ajuste por posibles factores de confusión. El efecto de la espironolactona no se modificó por el uso concomitante de TZD, otros DIU o IECA. Este análisis de participantes del estudio ASCOT-BPLA muestra que el uso de espironolactona en dosis moderadas parece reducir la PA de forma eficaz en pacientes con PA no controlada a pesar de un promedio de 3 fármacos antihipertensivos. La mayor debilidad de este análisis es que se trata de un estudio observacional no controlados con placebo. ⁽¹⁰⁾

Otro estudio de tipo observacional, que permitió inferir conclusiones favorables sobre el uso de espironolactona a dosis bajas en la HTA-R fue el de Engback y col. Este estudio incluyó 344 pacientes, de los cuales el 43% tenía ECV y el 10,5% eran diabéticos. Si bien este estudio registro mayor cantidad de efectos adversos que los estudios mostrados anteriormente, el seguimiento al primer mes mostró una reducción de 16,6/7 mmHg de PAS y PAD, que se incrementaba gradualmente hasta el final del estudio (3 meses de 24/9,7 y 6 meses 26/10,7 mmHg). Otro punto importante de este estudio es que el 86% de los participantes ya tenía el esquema denominado A + C + D (antagonista del SRA + CA + DIU). Los resultados indican que la terapia complementaria con espironolactona en dosis bajas en pacientes con HTA-R tiene un efecto sustancial sobre la PA que conduce al control en el 50% de los casos en 6 meses. ⁽¹¹⁾

Un estudio fundamental en esta patología fue el ensayo PATHWAY-2. ⁽¹²⁾ Fue un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó diferentes fármacos para reducir la PA en 335 pacientes con HTA-R. En un orden aleatorio previamente asignado, los participantes fueron tratados durante 12 semanas cada uno con espironolactona 25 a 50 mg, bisoprolol 5 a 10 mg, doxazosina de liberación modificada 4 a 8 mg y placebo. Durante las primeras seis semanas de cada ciclo de tratamiento, los medicamentos se iniciaron con la dosis más baja. Después de eso, las

dosis del fármaco se duplicaron durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La reducción media de la PAS domiciliar fue mayor con espironolactona que con placebo (-8,7 mmHg; IC95% -9,7 a -7,7; $p < 0,0001$), doxazosina (-4,0 mmHg; IC95% -5,0 a -3,0; $p < 0,0001$) o bisoprolol (-4,5 mmHg; IC95% -5,5 a -3,5; $p < 0,0001$). Este estudio concluyó que se debería recomendar a la espironolactona como terapia de cuarta línea en pacientes con hipertensión no controlada. Sin embargo, el uso de espironolactona puede verse limitado por la hiperpotasemia, que se asocia con un aumento de la mortalidad.

Tsujimoto y col. describieron los resultados de un sub-análisis del estudio TOP-CAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial*), en el que compararon el efecto de la espironolactona vs placebo en 403 participantes divididos entre aquellos con ICFep con HTA-R versus participantes con ICFep sin HTA-R. En el grupo con HTA-R, la espironolactona resultó en una disminución significativa en la PAS de 6,1 mmHg y 2,9 mmHg en la PAD durante los primeros 8 meses. El control de la PA se obtuvo después de 4 semanas en el 63% de los pacientes que recibieron espironolactona frente al 46% que recibieron placebo con resultados similares a las 8 semanas, 4 y 8 meses. Los pacientes con HTA-R obtuvieron un beneficio general similar de la espironolactona en los resultados primarios que aquellos sin HTA-R. ⁽¹³⁾

Amiloride en hipertensión resistente

La evidencia del uso de amiloride en HTA-R disponible es escasa. Resultados de estudios observacionales sugieren que las concentraciones plasmáticas de renina a menudo están más suprimidas de lo previsto en pacientes con HTA-R, lo que es coherente con un estado de retención de sodio y expansión de volumen.

Un sub-estudio del estudio PATHWAY-2, propuso que la amiloride, si no se tolera la espironolactona, debe ser el tratamiento de primera línea para la HTA-R, además del tratamiento de base con el esquema A + C + D. Los resultados de un análisis específico de los mecanismos implicados en el descenso de la PA en este estudio muestran que la eficacia de la espironolactona como fármaco antihipertensivo podría deberse a su acción diurética. El hallazgo adicional de que amiloride en dosis de 10 a 20 mg logró reducciones de la PA similares a las de la espironolactona con ligeros cambios en los electrolitos demuestra que este fármaco puede ser una herramienta útil en aquellos pacientes con reacciones adversas o contraindicaciones al uso de espironolactona.

Implicancias Clínicas: los resultados sugieren que la HTA-R es comúnmente un estado de retención de sal, muy probablemente debido a una secreción inapropiada de aldosterona. El bloqueo del rMNC por la espironolactona supera la retención de sal y la resistencia de la hipertensión al tratamiento. El amiloride parece ser un antihipertensivo tan eficaz como la espironolactona y ofrece un tratamiento sustituto para pacientes con HTA-R.

Clonidina en hipertensión resistente

Posteriormente a las publicaciones de Williams y col ^(12,13) los ensayos clínicos se centralizaron en la discusión de cuál debería ser el cuarto fármaco para agregar al régimen A+ C+ D.

Krieger y col ⁽¹⁵⁾ condujeron un estudio multicéntrico sistemático que incluyó a pacientes hipertensos en estadio 2 de todas las regiones de Brasil. El resultado principal demostró que el tratamiento con espironolactona o clonidina alcanza un grado de control de la PA similar, según lo determinado tanto por la PA en el consultorio como por MAPA de 24 horas. En general, la adherencia y la tolerancia de ambos fármacos fueron igualmente buenas. Sin embargo, los datos de los puntos finales secundarios mostraron que los pacientes asignados al tratamiento con espironolactona tuvieron una mayor disminución en su PAS/PAD de 24 horas y en la PAD diurna que el grupo asignado al tratamiento con clonidina. De esta manera, los resultados del estudio ReHOT indicaron que la clonidina no fue superior a la espironolactona como cuarto fármaco en pacientes con HTA-R. Los autores señalan que en razón de la posibilidad de ser usado en una única dosis diaria y la demostración de mejores resultados en algunos parámetros del MAPA, la espironolactona debe preferirse a la clonidina en este tipo de pacientes.

Debido a que solo el 21% de los hipertensos resistentes se controlan tanto en el consultorio como en la MAPA con cualquiera de los cuatro fármacos, se deben realizar esfuerzos adicionales para identificar indicadores para los mejores respondedores a cada fármaco y asociaciones de fármacos novedosos.

Patiromer en pacientes con insuficiencia renal

El patiromer es un quelante (polímero de fijación de potasio no absorbible con calcio como ion de intercambio) de potasio de administración oral que reduce los niveles de potasio sérico y, por lo tanto, puede ser útil en pacientes con hiperpotasemia relacionada con los antagonistas mineralocorticoideos, utilizados en el tratamiento de la HTA-R. En el ensayo AMBER ⁽¹⁶⁾, se comparó patiromer con placebo en 295 pacientes con HTA-R. La tasa de FG estimada fue de 25 a 45 ml/min/1,73 m² y el potasio sérico entre 4,3 y 5,1 mmol/L. Todos los pacientes recibieron espironolactona (25 a 50 mg) y patiromer (8,4 g) o placebo. Después de 12 semanas, la terapia con espironolactona pudo continuarse en el 66% de los pacientes del grupo control y en el 86% de los pacientes del grupo de patiromer (diferencia de grupo 19,5%, IC_{95%} 10,0-29,0; p<0,0001). La dosis acumulada de espironolactona fue 385 mg más alta en el grupo de patiromer (p=0,0021). Los efectos secundarios fueron comparables entre los dos grupos. Aunque se administró una dosis más alta de espironolactona el descenso de PA no fue estadísticamente significativo entre los grupos (-1,0 mmHg; IC 95%: -4,4-2,4 mmHg; p=0,58).

Implicancias Clínicas: en comparación con el placebo, el patiromer permite la administración de espironolactona en más pacientes con HTA e insuficiencia renal resistente al tratamiento. Sin embargo, el uso de patiromer además de espironolactona no se asoció con un mejor control de la PA. Se desconocen los efectos a largo plazo (> 12 semanas) de este fármaco.

Triumph

Es sorprendente que las modificaciones del estilo de vida no se hubieran evaluado rigurosamente en pacientes con HTA-R. Las modificaciones en el estilo de vida, incluyendo el entrenamiento físico y la modificación de la dieta, en particular la pérdida de peso y el plan de alimentación DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), tienen una eficacia probada para reducir la PA en pacientes con HTA y se recomiendan como el primer paso del tratamiento. Sin embargo, revisiones recientes del manejo de la HTA-R han señalado que no se ha establecido la eficacia de estas modificaciones del estilo de vida en estos pacientes.

TRIUMPH fue un ensayo clínico aleatorizado diseñado para evaluar si una intervención intensiva en el estilo de vida supervisada por un médico, en comparación con una condición de educación y asesoramiento, puede lograr reducciones clínicamente significativas de la PA en pacientes con HTA-R. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

Se incluyeron 140 pacientes con HTA-R que se asignaron al azar en formato 2: 1 a una Intervención centrada en los cambios en el estilo de vida (C-LIFE) o centrada en la educación estandarizada y asesoramiento médico (SEPA). El criterio de valoración principal fue la PAS clínica. Todos los puntos finales se midieron al inicio del estudio y nuevamente después de completar las intervenciones de 4 meses. Los resultados mostraron el beneficio de una intervención intensiva en el estilo de vida para reducir la PA tanto clínica como ambulatoria en pacientes con HTA-R. La intervención más intensiva administrada en un entorno de rehabilitación cardíaca proporcionó además una mejoría en los biomarcadores de ECV.

Implicancias Clínicas: la modificación del estilo de vida, incluida la adopción de enfoques dietéticos para detener la HTA con restricción calórica y menor consumo de sal y ejercicio aeróbico regular, puede reducir significativamente la PA y mejorar los biomarcadores de ECV.

Inhibidores SGLT-2 en hipertensión resistente

Los inhibidores SGLT-2 reducen tanto la PAS como la PAD y, a menudo, mejoran el ritmo circadiano de la PA a través de la reducción de la PA nocturna. Muchos factores contribuyen a los efectos beneficiosos de estos fármacos sobre la PA y a su protección renal y cardiovascular. Inducen un balance calórico negativo persistente, pérdida de peso y diuresis osmótica. Además inhiben el NHE3 y alteran el equilibrio osmótico del túbulo proximal independientemente de la hiperglucemia, lo que conduce a

la secreción tubular neta de Na^+ .⁽¹⁹⁾ Un aumento adaptativo en el transporte del asa de Henle durante la terapia con inhibidores SGLT-2 puede ser la base de su actividad natriurética sinérgica con los diuréticos del asa. Los fármacos de este grupo generalmente no alteran el SRA. Sin embargo, producen una inhibición simpática que contribuiría a la reducción de la PA y la restauración del ritmo circadiano normal.

Un metaanálisis confirma que los inhibidores de SGLT-2 en comparación con placebo reducen significativamente la PA ambulatoria de 24 horas en 3,7 mmHg (IC95%: 2,3-4,2) y 1,8 mmHg (IC 95%: 1,3-2,4) mmHg, para la PAS y DBP, respectivamente.⁽²⁰⁾

Ferreira y col. realizaron un análisis post-hoc del estudio EMPA-REG, evaluando los efectos sobre la glucemia y la PA de la empagliflozina en individuos con presunta HTA-R aparente.⁽²¹⁾ La población estudiada tenía un esquema A+C+D y PA no controlada en el consultorio (PAS \geq 140 y / o PAD \geq 90 mmHg) o el uso de \geq 4 clases de medicamentos antihipertensivos. Aproximadamente el 22% de la población en este ensayo tenía HTA-R aparente, similar a la prevalencia de HTA-R en diabéticos. Aunque la PA no fue el resultado primario en este estudio, la empagliflozina redujo la PAS y la PAD en 4,5 (IC95% 3,1-5,9) y 1,7 (IC95%: 0,9-2,5) mmHg después de 12 semanas.⁽²²⁾ Las principales limitaciones del estudio son el hecho de tratarse de un análisis post-hoc y que no está realmente diseñado como un ensayo de eficacia de un fármaco. Por otra parte, la PA se midió en el consultorio con técnicas de medición no estandarizadas que pueden clasificar erróneamente a los pacientes con HTA-R.

Perspectivas futuras

Existen varios estudios clínicos que aportaran datos para la comprensión de la fisiopatología o la mejora el tratamiento farmacológico de la HTA-R. En la [Tabla 1](#) se muestran los principales estudios y sus características.

El uso de los bloqueantes del rMNC en HTA-R todavía es motivo de evaluación en diferentes estudios comparativos con placebo o con otros fármacos que nos permitirán evaluar mejor el uso de este grupo de fármacos en pacientes con HTA-R. Entre otros debemos señalar:

- Un estudio comparativo entre espironolactona y amiloride en la PA domiciliaria en pacientes con HTA-R (NCT04331691).
- Los nuevos antagonistas de la rMNC como finerenona o esaxerenona han mostrado resultados interesantes respecto a su efecto en pacientes con HTA, diabéticos o HTA no controlada, siendo incluso una opción de tratamiento eficaz para la HTA nocturna, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos con un patrón de PA nocturna de tipo *non-dipper*.^(23,24)
- El estudio HALO evalúa al CIN-107, un inhibidor oral de molécula pequeña altamente selectivo de la aldosterona sintasa, versus placebo en adultos con HTA-R tratados durante 12 semanas (NCT04519658).

Tabla 1. Principales estudios en diferentes etapas de desarrollo en pacientes con HTA-R

Numero NCT	Droga a evaluar	Características del estudio
NCT04331691	Espironolactona vs. Amiloride	Comparativo. Punto final la presión arterial domiciliaria
NCT04519658	Inhibidor oral altamente selectivo de la aldosterona sintasa	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico
NCT02515331	Inhibidor de la neprilisina	Fase 2; aleatorizado, abierto con patrocinador, de sitio y sujeto, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con placebo
NCT04637152	Sacubitril/valsartan	Estudio controlado aleatorizado vs. Tratamiento estándar en HR
NCT02030314	Clortalidona	En pacientes con trasplante renal como 4° droga
NCT03541174	Aprocitentan	Aleatorizado, controlado en pacientes con HR vs tratamiento estándar
NCT00272961	Antagonista del receptor A de endotelina (ETA)	Aleatorizado, controlado en pacientes con HR vs tratamiento estándar
NCT04213963	Estudio de prevalencia	Prospectivo transversal sobre prevalencia de aldosteronismo primario en HTA-R y asociación con complicaciones cardiometabólicas
NCT01939496	Canaglifozina	Fase 3 vs dosis estables de agentes hipoglucemiantes y antihipertensivos
NCT03089333	Dapaglifozina	Efectos sobre los parámetros hemodinámicos en sujetos HR
NCT05144360	Empaglifozina + telmisartan + amlodipina	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, triple ficticio, fase III para evaluar la eficacia y seguridad de la asociación farmacológica

También se están estudiando otras moléculas como el LHW090, potente inhibidor de neprilisina, en HTA-R (NCT02515331). Es un estudio de fase 2; aleatorizado, abierto con patrocinador, de sitio y sujeto, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia del LHW090 después de 4 semanas de tratamiento. Se esperan resultados para fines del año 2022. Otro estudio denominado HEVA, utiliza sacubitril/valsartan en la HTA-R (NCT04637152). Sus resultados han sido retrasados por la pandemia por COVID-19

En la línea de los diuréticos, el estudio NCT02030314 plantea el manejo de la HTA-R en pacientes con trasplante de riñón usando clortalidona, como 4° droga.

El estudio PRECISION, es un estudio de investigación desarrollado para demostrar el efecto de aprocitentan, un antagonista dual del receptor de endotelina, en el tratamiento de la HTA-R y obtener más información sobre su seguridad (NCT03541174). Se encuentra fase de reclutamiento. Por otro lado, se encuentra en desarrollo un estudio con diferentes dosis de TBC3711, un antagonista del receptor A de endotelina en pacientes con HTA no controlada (NCT00272961).

También se encuentran en desarrollo estudios que buscan encontrar respuesta en la génesis de la HTA-R, como el estudio PrePARE. Es un estudio prospectivo transversal sobre prevalencia de aldosteronismo primario en HTA-R y asociación con complicaciones cardiometabólicas (NCT04213963).

Varios estudios con inhibidores de SGLT-2 se encuentran en desarrollo. En este sentido se encuentra en fase final un estudio sobre la evaluación de la reducción de la PA, la seguridad y la tolerabilidad de la canagliflozina en pacientes con HTA y DM tipo 2 con dosis estables de agentes hipoglucemiantes y antihipertensivos (NCT01939496). Actualmente el reclutamiento se ha completado. Otro estudio es el GliRACo1. Este ensayo busca evaluar la función antiurética y la activación del SRA antes y durante el tratamiento con inhibidores de SGLT-2 (NCT03917758). Se espera a corto plazo la publicación de resultados de estudios con dapagliflozina. El estudio NCT03089333 evaluó los efectos de dapagliflozina sobre los parámetros hemodinámicos en sujetos con HTA-R. Además, se evaluará el DOBH y el perfil de obesidad en estos sujetos. Otro estudio con dapagliflozina también evaluará la variabilidad de la PA ambulatoria y el índice de rigidez arterial ambulatoria (NCT03592667). El estudio SACRA, evaluará la terapia combinada de inhibidores SGLT-2 y ARA II en pacientes con DM 2 e HTA nocturna (NCT03050229). Finalmente, el estudio ATENAS (NCT05144360) es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, triple ficticio para evaluar la eficacia y seguridad de empagliflozina + telmisartan + amlodipina en el tratamiento de la DM tipo II y la HTA versus un comprimido combinado.

Otras líneas de investigación sobre tratamiento no farmacológico evalúan la manipulación de la microbiota intestinal para tratar la HTA-R (VALORIS, NCT04398693). Este estudio será un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y tratamiento con prebióticos durante 4 semanas. Después de un período de lavado de 4 semanas, el protocolo del estudio se repetirá en el otro brazo. Los participantes recibirán una dieta complementaria a base de maicena alta en amilosa, que libera grandes cantidades de acetato y butirato en un sobre con un polvo que debe disolverse en un vaso de líquido durante 4 semanas (20 g 2 x día). Los participantes se someterán a una evaluación antropométrica, bioquímica y de microbiota GUT, antes y después del final de la primera fase del estudio cruzado. Posteriormente, cuando se produzca la inversión de los grupos de tratamiento, todos los participantes también serán sometidos a los mismos procedimientos antes y después del final de la segunda fase del estudio. Se realizarán además estudios de función endotelial, evaluando la vasodilatación mediada por flujo y la hemodinamia periférica y central también antes y después de los dos periodos de tratamiento. También, se ha registrado un estudio que evaluará el efecto terapéutico de la reducción de la ingesta de sodio en la HTA-R (NCT03424317).

Bibliografía

1. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. (1967). *JAMA*, 202(11), 1028–1034.
2. Otero ML, Pinilla CF. Ensayos Clínicos en Hipertensión arterial. Metodología del Ensayo Clínico. 87-92.
3. Page I. H. (1963). The nature of arterial hypertension. *Archives of internal medicine*, 111, 103–115.
4. Carey, R. M., Calhoun, D. A., Bakris, G. L., Brook, R. D., Daugherty, S. L., Dennison-Himmelfarb, C. R. et al & American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2018). Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 72(5), e53–e90.
5. Hajjar, I., & Kotchen, T. A. (2003). Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*, 290(2), 199–206.
6. Lloyd-Jones, D. M., Evans, J. C., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Roccella, E. J., & Levy, D. (2000). Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*, 36(4), 594–599.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23), 2981–2997.
8. Sharabi, Y., Adler, E., Shamis, A., Nussinovich, N., Markovitz, A., & Grossman, E. (2006). Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *American journal of hypertension*, 19(7), 750–755.
9. Dahlöf, B., Sever, P. S., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, D. G., Caulfield, M. et al & ASCOT Investigators (2005). Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489), 895–906.
10. Chapman, N., Dobson, J., Wilson, S., Dahlöf, B., Sever, P. S., Wedel, H. et al & Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators (2007). Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 49(4), 839–845.
11. Engbaek, M., Hjerrild, M., Hallas, J., & Jacobsen, I. A. (2010). The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 4(6), 290–294.
12. Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G. et al & British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 386(10008), 2059–2068.
13. Tsujimoto, T., & Kajio, H. (2020). Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Resistant Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 9(23), e018827.
14. Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S. V., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G. et al, & British Hypertension Society programme of Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group (2018). Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(6), 464–475.
15. Krieger, E. M., Drager, L. F., Giorgi, D., Pereira, A. C., Barreto-Filho, J., Nogueira, A. R. et al, ReHOT Investigators (2018). Spironolactone versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*, 71(4), 681–690.
16. Agarwal, R., Rossignol, P., Romero, A., Garza, D., Mayo, M. R., Warren, S., et al. (2019). Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 394(10208), 1540–1550.

17. Blumenthal, J. A., Sherwood, A., Smith, P. J., Mabe, S., Watkins, L., Lin, P. H. et al. (2015). Lifestyle modification for resistant hypertension: The TRIUMPH randomized clinical trial. *American heart journal*, 170(5), 986–994.e5.
18. Blumenthal, J. A., Hinderliter, A. L., Smith, P. J., Mabe, S., Watkins, L. L., Craighead, L. et al. (2021). Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 144(15), 1212–1226.
19. Wilcox C. S. (2020). Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension*, 75(4), 894–901.
20. Baker, W. L., Buckley, L. F., Kelly, M. S., Bucheit, J. D., Parod, E. D., Brown, R. et al. (2017). Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 6(5), e005686.
21. Ferreira, J. P., Fitchett, D., Ofstad, A. P., Kraus, B. J., Wanner, C., Zwiener, I. et al. (2020). Empagliflozin for Patients with Presumed Resistant Hypertension: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *American journal of hypertension*, 33(12), 1092–1101.
22. Tran, K. C., & Hiremath, S. (2020). SGLT2 Inhibitors in Resistant Hypertension: A Sweet Solution. *American journal of hypertension*, 33(12), 1071–1074.
23. Kario, K., Ito, S., Itoh, H., Rakugi, H., Okuda, Y., Yoshimura, M. et al. (2021). Effect of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blocker, Esaxerenone, on Nocturnal Hypertension: A Post Hoc Analysis of the ESAX-HTN Study. *American journal of hypertension*, 34(5), 540–551.
24. Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P. et al, & FIDELIO-DKD Investigators (2020). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 383(23), 2219–2229.

7. EL POTENCIAL DE LA TELEMEDICINA PARA MEJORAR LA AUTOEVALUACIÓN, EL TRATAMIENTO Y EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Nicolás Renna

La emergencia de salud pública debido a la pandemia por COVID-19 aumentó el interés público y la demanda de telemedicina en todo el mundo, conduciendo a una rápida expansión de esta modalidad de atención como parte integral de la prestación de atención ambulatoria. Simultáneamente, las consultas presenciales se redujeron drásticamente. Esto se evidenció de una forma más importante en países con una gran restricción a la movilidad, como es el caso de Argentina y países latinoamericanos. Del mismo modo, se ha observado un aumento en el uso de la monitorización remota de pacientes y las tele-visitas. Por fin, la telemedicina ha emergido a nivel mundial como un recurso indispensable para frenar la propagación de la enfermedad a través de la mejora de la vigilancia de los pacientes, facilitando la identificación temprana y permitiendo el manejo oportuno de las personas infectadas, así como posibilitando la continuidad de la atención de pacientes vulnerables con múltiples enfermedades crónicas. ^(1,2)

Un subestudio del CorCOVID Latam ⁽³⁾, a partir de una encuesta transversal que incluyó 38 preguntas sobre demografía, estado clínico, cambio de hábitos de salud, tratamientos médicos a pacientes cardiometabólicos en seguimiento ambulatorio, en un total de 13 países latinoamericanos durante el primer pico de la pandemia por COVID19, encontró que la discontinuación de la medicación fue muy importante durante estos meses y que esto tenía una clara correlación con la severidad de las restricciones. ⁽⁴⁾ Con la introducción de las restricciones de movilidad, el uso de la telemedicina aumentó drásticamente, en particular entre ciertos grupos de edad y salud. Esto puede haber allanado el camino para una mayor aceptación de la telemedicina después del COVID-19. ⁽⁵⁾

Definiciones ⁽¹⁾

- *Telesalud*: similar a la telemedicina, excepto que se amplía para incluir también servicios de salud clínicos y no clínicos proporcionados por personas que no son médicos, como enfermeras, farmacéuticos, etc.
- *Telemedicina*: la telemedicina utiliza las tecnologías de la información y la comunicación para superar las barreras geográficas y aumentar el acceso de los médicos a los servicios de atención médica.

- *Salud digital o e-salud*: amplio grupo de actividades que utilizan las tecnologías de la información y la comunicación para almacenar, recuperar, compartir e intercambiar información relacionada con la salud con fines de prevención, diagnóstico, gestión, seguimiento, educación y administración.
- *M-health*: servicios de telemedicina basados en tecnologías móviles como teléfonos inteligentes y tabletas.
- *Salud virtual*: clínicas digitales que permiten teleconsultas, videoconferencias, incluso cirugía asistida por computadora a través de robótica.
- *Atención virtual*: término amplio para cualquier interacción entre pacientes y/o miembros de su círculo de atención, que se produce de forma remota, utilizando cualquier forma de comunicación o tecnologías de la información con el objetivo de facilitar o maximizar la calidad y eficacia de la atención al paciente. P.ej. a través del servicio de mensajes cortos; herramientas sincrónicas (por ejemplo, videoconferencia, servicios de emergencia tanto programados como “bajo demanda”); aplicaciones asincrónicas (por ejemplo, para consulta entre profesionales); y monitoreo remoto del hogar

Uso de telemedicina en HTA-R

La telemedicina y la informatización de los servicios de salud, aplicados a la HTA-R le permiten al médico, personal de salud o pacientes optimizar el tiempo de consulta y el seguimiento de los pacientes logrando mejorar: el control de la PA, la adherencia al tratamiento y el régimen farmacológico y no farmacológico. (Tabla 1)

Mejoría del control de la PA mediante el autocontrol

Las aplicaciones de mHealth pueden mejorar el conocimiento de los valores de PA que tiene el paciente. Existen en la actualidad diferentes aplicaciones para medir directamente los niveles de PA, ya sea utilizando el método oscilométrico con manguitos inflables automatizados o utilizando señales de ondas de pulso detectadas por tecnología de teléfonos inteligentes sin necesidad de manguitos (cuff less). Aplicaciones como iHealth BP, Withings BP, Qardio, ESH Care miden la PA utilizando los tensiómetros oscilométricos validados conectados a través de la tecnología Bluetooth. Existen estudios comparativos actuales que permiten evaluar la precisión de la medición de la PA mediante aplicaciones inalámbricas. Los resultados encontrados tienden a sobrestimar tanto la PAS como la PAD en comparación con un esfigmomanómetro aneroide. ⁽⁶⁾ Sin embargo, las diferencias en las mediciones de PA estuvieron dentro del rango aceptable de 5 mmHg estipulado por la Sociedad Europea de Hipertensión en el Protocolo de Revisión 2010.

Las aplicaciones “cuff less” también han afirmado medir con precisión los niveles de PA. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún dispositivo sin manguito

Tabla 1. Funcionalidades que aporta la telemedicina al manejo de pacientes con HTA-R.

Educación para la salud
Proporciona información educativa sobre hábitos higiénicos dietéticos, como tomar correctamente la presión arterial y prepara algoritmos para pautar alarmas
Plan de gestión de la salud
Proporciona una lista de tareas pendientes, que requiere que los usuarios registren y carguen datos personales de salud, incluidos la presión arterial y la frecuencia cardíaca, el tipo y la dosis del medicamento, el peso, la dieta, el ejercicio y los síntomas incómodos. Con un esquema calendario de actividades
Revisión de salud
Proporciona retroalimentación para decirles a los usuarios si su presión arterial es anormal o normal
Reporte de salud
Proporciona informes visuales diarios y mensuales basados en un análisis estadístico de los datos de entrada
Servicio de recordatorio o agenda
Permite a los usuarios configurar y recibir recordatorios personalizados para los planes de gestión de la salud, como por ejemplo horario de toma de píldoras, cuando concurrir a la visita médica, etc.
Comunicación con el médico o personal de salud
Permite la conexión mediante red inalámbrica con su historia clínica informatizada, permitiéndole al personal de salud visualizar historial de presión arterial, cumplimiento de la medicación y ajuste de dosis

validado. Empresas como *Apple*, *Omron* y *Fibit* se encuentran desarrollando estudios multicéntricos para valorar la exactitud y reproductibilidad de los valores obtenidos por sus dispositivos.

Dada la amplia disponibilidad y facilidad de uso de los teléfonos inteligentes y las múltiples aplicaciones relacionadas con el registro de la PA, estas herramientas tecnológicas podrían facilitar la realización de autoevaluaciones periódica. En el contexto de la HTA-R, la autoevaluación de la PA podría ser útil para confirmar una PA elevada fuera del consultorio y optimizar el tratamiento antihipertensivo manteniendo la PA dentro de objetivos terapéuticos.

Mejoría de la adherencia

En comparación con la atención estándar, los enfoques basados en la telemedicina parecen aumentar la adherencia, pero el nivel general de evidencia de su efectividad es bajo.⁽⁵⁾ Hay un énfasis creciente en la inclusión de farmacéuticos⁽⁷⁾ y otros profesionales de la salud no médicos⁽⁸⁾ en equipos multidisciplinarios responsables del manejo de la falta de adherencia para mejorar el control de la PA. Se pueden integrar varios servicios de telemedicina en la atención dirigida por farmacias incluyendo alertas telefónicas, dispensación de medicamentos, esfuerzos educativos, conteos

digitales de pastillas para rastrear la adherencia y telemonitoreo. ⁽⁹⁾ La evidencia más sólida de la eficacia de los servicios de telefarmacia son las intervenciones colaborativas que involucran a médicos y farmacéuticos, la telemonitorización de la PA en el hogar, la educación sobre el estilo de vida, la farmacoterapia y el control de los factores de riesgo cardiovascular. Cada vez hay más pruebas de que un enfoque que integra a los trabajadores de la salud no médicos con esfuerzos educativos multifacéticos y salud electrónica es eficaz para mejorar el control y la adherencia a la PA. ⁽⁸⁾

Los farmacéuticos comunitarios juegan un papel crucial en el manejo de la HTA. En estudios controlados aleatorizados, se ha encontrado que los servicios de farmacia clínica ofrecidos a pacientes hipertensos mejoran el control de la PA y mejoran la adherencia a la terapia antihipertensiva en comparación con la atención habitual. ⁽⁹⁾ La intervención del farmacéutico brinda atención remota al paciente y operaciones de farmacia con beneficios médicos generales complementarios para pacientes hipertensos.

Revisiones sistemáticas recientes mostraron el efecto potencial de las aplicaciones para optimizar la adherencia al tratamiento de la HTA. Un artículo publicado por Alessa y col. Incluyó 21 estudios con 3112 participantes y evaluó la efectividad de 16 aplicaciones diferentes para reducir la PA, así como su facilidad de uso y la satisfacción del paciente con su uso. Diez de los 14 estudios (6 estudios controlados aleatorios y 4 estudios no aleatorios) informaron que el uso de las aplicaciones logró una disminución significativa de la PA. Los pacientes se mostraron satisfechos porque las aplicaciones eran fáciles de usar, convenientes y útiles para comunicarse de manera efectiva con los médicos. Estas aplicaciones mostraron ser efectivas para controlar la HTA, mediante la optimización de la adherencia y el, consecuente ajuste de dosis de los antihipertensivos. ⁽¹⁰⁾

Por otro lado, Mohammadi y col. evaluaron 13 estudios con una intervención basada en aplicaciones en pacientes hipertensos o de alto riesgo. La revisión confirmó que las aplicaciones móviles de salud pueden mejorar la PA de un individuo y su manejo (especialmente en la adherencia al tratamiento antihipertensivo). ⁽¹¹⁾

Muchos autores afirman que las mejoras en la adherencia a la medicación entre hipertensos, tras la intervención de una aplicación móvil de salud, parece ser el efecto más importante de la salud móvil. Todos los estudios documentaron una tendencia hacia una mejora en la adherencia a la medicación. ⁽¹²⁾

Por lo tanto, la evidencia actual sobre la eficacia de las aplicaciones móviles de salud para mejorar el control de la PA en pacientes con HTA-R y la adherencia al tratamiento es en parte alentadora, aunque aún escasa. Esto es debido a que la mayoría de los estudios fueron pequeños, de corta duración y no todos los resultados fueron estadísticamente significativos. Los estudios futuros probablemente deberían

determinar la funcionalidad más efectiva y evaluar la sostenibilidad y generalización de las intervenciones de salud móvil.

Optimización del tratamiento farmacológico y no farmacológico

Las aplicaciones mHealth también se utilizan como herramientas para ayudar a los médicos a mejorar el tratamiento de la HTA. Los sistemas de apoyo a la decisión clínica basados en aplicaciones son soluciones innovadoras, en las que la información del paciente se ingresa en la aplicación y los algoritmos de gestión brindan recomendaciones para el tratamiento. El uso de estas aplicaciones es factible y se integra fácilmente en el flujo de trabajo de los profesionales de la salud y, por lo tanto, es particularmente útil en entornos con recursos limitados. ^(13,14)

Algunos estudios han intentado demostrar la utilidad de estos algoritmos. En India se probó esta herramienta de apoyo a la toma de decisiones clínicas basada en una aplicación para mejorar el tratamiento de la HTA y la gestión de ECV. Aunque es una herramienta prometedora, el ensayo no logró mejorar la prescripción de medicamentos antihipertensivos. ⁽¹⁵⁾ En Latinoamérica y China, en este momento se encuentra en reclutamiento un estudio de similares características que compara el tratamiento estándar para la HTA versus el seguimiento guiado por una aplicación, denominado CHARGE-app, evaluando la aparición de eventos cardiovasculares o DOBH. ⁽¹⁶⁾

Estas herramientas de apoyo para la toma de decisiones clínicas basadas en aplicaciones pueden ser particularmente útiles en los países de ingresos bajo o medios, donde hay pocos médicos, lo que dificulta que los pacientes tengan acceso a ellos y, por lo general, sobrecarga a los médicos disponibles. Estas herramientas pueden ayudar al médico a aumentar la titulación de los medicamentos antihipertensivos a las dosis máximas toleradas antes de confirmar el diagnóstico de HTA-R, como así también la aparición de eventos adversos, el momento de incorporación de la cuarta y quinta droga antihipertensiva de manera más eficaz y precoz, como así también la derivación, de no lograr controlar la PA, a centros de complejidad acorde, con un adecuado diario de valores de PA e incorporación de fármacos.

Conclusiones

La Telemedicina tiene cada vez más un papel clave en el tratamiento de pacientes hipertensos y tiene el potencial de mejorar la calidad de la atención brindada, aumentar la adherencia al tratamiento antihipertensivo y controlar la PA de manera más efectiva en los pacientes con HTA-R. Cuando se implementa correctamente en el campo del manejo de la HTA tiene el potencial de extender la detección a las poblaciones de pacientes y ayudar a lograr los importantes objetivos políticos de mejorar el acceso a una atención médica eficiente y de alta calidad tanto para pacientes con pobre control de la PA como pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Los avances tecnológicos permiten aún más que el trabajo conjunto con farmacias y personal no médico, como agentes de salud, familiares, etc. sea eficiente. Sin duda, este enfoque permite que los pacientes reciban una atención de mejor calidad y que los médicos optimicen su tiempo en el consultorio. Este enfoque también permite descentralizar la atención hospitalaria, permitiendo liberarla para la atención de la pandemia del COVID 19.

Sin duda, la tecnología aún no está disponible a nivel mundial. Esta es una gran limitación. Como desafío, se debe continuar trabajando para recopilar evidencia sólida sobre el uso y la efectividad de las intervenciones tecnológicas en la mejora del control de la PA en poblaciones de alto riesgo, como los pacientes con HTA-R, que en los últimos 10 años no ha podido mejorar. Inclusive ha empeorado en algunas regiones del mundo.

Hoy en día, el control de la PA es un gran desafío, incluso en esta era postpandemia. La tecnología evolucionó rápidamente para ayudarnos a resolver problemas de salud. Las herramientas actuales muestran que algunos ajustes y adaptaciones regionales y culturales pueden ayudarnos a mejorar la adherencia y el control de la PA.

Bibliografía

1. Khan N, Stergiou G, Tomaszewski M, Williams B, Omboni S, Renna N et al (2022) ISH Position Paper on the Virtual Management of Hypertension: Lessons from the COVID 19 Pandemic. *Journal of Hypertension*. En prensa.
2. Renna N. COVID19 and Hypertension: Are We Facing a Syndemic? *Hypertension News*. DOI:10.30824/2106-4
3. Lopez Santi, R., Piskorz, D. L., Marquez, M. F., Ramirez Ramos, C., Renna, N. F., Ibarrola, M. et al & CorCOVID LATAM Study Investigators (2020). Impact of the Pandemic on NonInfected Cardiometabolic Patients: A Survey in Countries of Latin America-Rationale and Design of the CorCOVID LATAM Study. *CJC open*, 2(6), 671-677.
4. Camiletti J, Renna N, Lopez Santi R, Erriest J; García-Bello E; Araujo J. (2022) The Impact of COVID-19 pandemic and lockdown on cardiometabolic status on patients without evidence of SARS CoV-2 infection in three regions of Latin America. A sub-study of the CorCOVID LATAM study. *Arch Mex Cardiol*. En prensa
5. Omboni S, Padwal RS, Alessa T, Benczúr B, Green BB, Hubbard I et al. The worldwide impact of telemedicine during COVID-19: current evidence and recommendations for the future. *Connected Health* 2022; 1:7-35.
6. Treskes, R. W., Wolterbeek, R., van der Velde, E. T., Eindhoven, D. C., & Schalijs, M. J. (2018). Comparison of the diagnostic accuracy of four smartphone-compatible blood pressure monitors in post-myocardial infarction patients. *Journal of telemedicine and telecare*, 24(6), 404-409.
7. Morrison A, Wertheimer AI, Berger ML. Interventions to improve antihypertensive drug adherence: a quantitative review of trials. 2000. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK68096/>
8. Schwalm, J. D., McCready, T., Lopez-Jaramillo, P., Yusoff, K., Attaran, A., Lamelas, P. et al (2019). A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 394(10205), 1231-1242.
9. Omboni, S., & Caserini, M. (2018). Effectiveness of pharmacist's intervention in the management of cardiovascular diseases. *Open heart*, 5(1), e000687.
10. Alessa, T., Abdi, S., Hawley, M. S., & de Witte, L. (2018). Mobile Apps to Support the Self-Management of Hypertension: Systematic Review of Effectiveness, Usability, and User Satisfaction. *JMIR mHealth and uHealth*, 6(7), e10723.

11. Mohammadi, R., Ayatollahi Tafti, M., Hoveidamanesh, S., Ghanavati, R., & Pournik, O. (2018). Reflection on Mobile Applications for Blood Pressure Management: A Systematic Review on Potential Effects and Initiatives. *Studies in health technology and informatics*, 247, 306–310.
12. Renna N, Ramirez J. (2022) Use of telehealth to improve adherence on high blood pressure. *Connected Health*. En prensa
13. Raghu, A., Praveen, D., Peiris, D., Tarassenko, L., & Clifford, G. (2015). Engineering a mobile health tool for resource-poor settings to assess and manage cardiovascular disease risk: SMARThealth study. *BMC medical informatics and decision making*, 15, 36.
14. Santo, K., & Redfern, J. (2019). The Potential of mHealth Applications in Improving Resistant Hypertension Self-Assessment, Treatment and Control. *Current hypertension reports*, 21(10), 81.
15. Praveen, D., Patel, A., Raghu, A., Clifford, G. D., Maulik, P. K., Mohammad Abdul, A. et al. (2014). SMARTHealth India: Development and Field Evaluation of a Mobile Clinical Decision Support System for Cardiovascular Diseases in Rural India. *JMIR mHealth and uHealth*, 2(4), e54.
16. Improving hypertension control in CHina and ARGentina with a Mobile APP-based Telecare System (CHARGE-APP). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206814?term=NC-To3206814&draw=2&rank=1>

COMENTARIOS FINALES

A lo largo de estas páginas hemos intentado desarrollar una serie actualizada de conceptos respecto de la HTA-R, en los que esperamos hayamos reflejado fielmente su heterogeneidad y complejidad.

A modo de resumen nos parece importante señalar los siguientes tópicos:

1. La HTA-R es aquella que no logra metas de PA, en pacientes adherentes a las medidas no farmacológicas, medicados con un triple esquema terapéutico que incluya un IECA o ARA II, un CA y un DIU, preferentemente símil TZD a dosis máximas toleradas, al cual se le ha confirmado la HTA por métodos fuera del consultorio y se han excluido los pacientes con sospecha de causa secundaria de HTA.
2. Su fisiopatología se basa fundamentalmente, en la sobre expresión del SRA y del SNS. Estos pacientes tienen mal manejo del sodio, siendo sal-sensibles en su gran mayoría.
3. Se asocia frecuentemente con obesidad, SAHOS, DM y ERC entidades que de estar presentes empeoran el pronóstico.
4. En todo paciente con HTA-R se recomienda revisar inicialmente la adherencia al tratamiento. Idealmente deberíamos contar con métodos objetivos, como la determinación en sangre u orina de los metabolitos. En su ausencia, debemos usar métodos subjetivos, más simples y con mayor disponibilidad.
5. El análisis de los fenotipos y de la hemodinamia no invasiva nos orientan hacia el mejor manejo terapéutico, aunque no es concluyente.
6. El diagnóstico correcto es la piedra angular de la HTA-R. Desarrollamos un algoritmo claro con los pasos sugeridos para excluir la pseudo-resistencia.
7. La evidencia disponible avala la utilización como cuarta droga de la espironolactona, un bloqueante del rMNC. Generalmente bajas dosis son de mucha utilidad. Ante efectos adversos, como la ginecomastia, sugerimos el cambio a eplerenona, siendo esta menos eficaz y con menor vida media. Sugerimos tener precaución en pacientes con potasio plasmático $> 4,5$ mmol/L y con un FG < 45 ml/min/1,73 m².
8. Dejamos reservado el capítulo de tratamiento invasivo solo a manera informativa, siendo que aún no existen aplicación clínica en nuestro país de los diferentes métodos.

9. Dedicamos un capítulo especial para resumir y mostrar los trabajos de investigación más relevantes que contribuyeron a su mejor entendimiento.
10. Finalmente, muy acorde con los tiempos en que estamos viviendo por la pandemia y el confinamiento sufrido por la enfermedad SARS COVID 19, quisimos compartir el crecimiento de la telemedicina, que contribuyó enormemente al mejor control de nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

Los autores, desde la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, y a través de esta obra, compartimos nuestra experiencia, la evidencia actualizada y muchas veces, opiniones personales sobre este tema.

Consideramos que en los últimos años se ha trabajado intensamente con investigaciones y revisiones, todas las cuales han contribuido enormemente en la profundización del conocimiento de la HTA-R.

Esperamos sinceramente que los conceptos aquí volcados sean de su utilidad, sobre todo para ayudar a un entendimiento más cabal de la problemática de nuestros pacientes, siendo ellos nuestro único objetivo final y nuestra principal prioridad.

Esperamos que los frutos de la mejor comprensión de esta patología se verán reflejados en el mejor control de la HTA, contribuyendo así a la disminución de la enfermedad cardiovascular, principal causa de morbimortalidad dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles.

AGRADECIMIENTOS

Un sincero agradecimiento a todos los autores por el esfuerzo y el compromiso para con la obra.

Agradecemos a nuestra Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial por permitirnos desarrollar este trabajo.

Un agradecimiento final, pero a su vez, el más importante a todos los lectores, por dejarnos compartir estos conceptos.

