

HIPERTENSION RESISTENTE

Dr. Martín Salazar Cáceres
Vicepresidente Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial
Miembro Sociedad Peruana de Cardiología
Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más prevalente y de mayor impacto en la incidencia de eventos cardiovasculares, desde el 2005 se ha posicionado como el primer factor de riesgo para mortalidad y discapacidad a nivel mundial ¹. Afecta al 31.1 % de la población adulta, lo que representa 1.39 billones de pacientes a nivel mundial, según reportes al 2010, los países de bajos y medianos ingresos tienen una prevalencia mayor y agrupan al 75% de la población hipertensa mundial². La preocupación es mayor debido a que en los países de bajos y medianos ingresos la prevalencia se ha incrementado y la tasa de control ha disminuido².

Entre los pacientes con HTA, los que no tienen un adecuado control, son los más proclives a presentar complicaciones. La hipertensión arterial resistente (HTAR) engloba a un grupo de pacientes de difícil control y con ciertas características comunes que pueden ser manejados según recomendaciones de guías y posicionamientos de las sociedades científicas.

Definición

La definición de todas las sociedades coinciden, en que se trata de un paciente con presión arterial por encima de los valores recomendados a pesar de estar en tratamiento con 3 grupos diferentes de fármacos, que deben incluir un bloqueante de sistema renina-angiotensina (inhibidor de enzima convertidora o bloqueante del receptor de angiotensina) más un calcio antagonista de acción prolongada y un diurético (de preferencia un tiazida like) a la dosis máxima efectiva o la dosis máxima tolerada por el paciente. Las diferencias se encuentran en el criterio de control de presión arterial, para la American Heart Association (AHA) inicialmente el criterio en su publicación del 2008 fue 140/90³, pero con la guía del 2017 que estableció HTA estadio I a partir de 130/80, la actualización del 2018 también establece un valor mayor de 130/80 como criterio diagnóstico de HTAR⁴. La guía de la European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)⁵ del 2018 tiene como criterio diagnóstico 140/90, sin cambios respecto a su publicación anterior, no han publicado un documento específico sobre HTAR posterior a su guía. La Canadian Society of Cardiology (CSC)⁶ ha publicado una guía en de HTAR en el 2020, en la cual no establece un criterio de diagnóstico único, para los pacientes con HTA sin otra condición de riesgo el criterio es 140/90, para pacientes con Diabetes 130/80 y para pacientes de alto riesgo (mayores de 75 años, mayores de 50 años con tasa de filtración glomerular < 60 cc/min, enfermedad cardiovascular clínica o subclínica y riesgo cardiovascular estimado mayor de 15% a 10 años) el criterio solo es presión arterial sistólica mayor de 120 mm Hg (esta valoración de presión arterial es en consultorio sin la presencia del médico, con un equipo automático, como lo recomienda la CSC)^{6,7}.

Una condición incluida dentro de los pacientes con HTAR corresponde a los casos de HTA controlada, pero que requieren 4 o más drogas para su adecuado control ^{4,5,6}. Otra condición incluida es la hipertensión refractaria cuya definición corresponde a los casos que no alcanzan un adecuado control a pesar de recibir 5 fármacos antihipertensivos, que incluyan un diurético tiazida like (indapamida o clortalidona) y un diurético antagonista de receptor mineralocorticoide (ARM) (espironolactona o eplerenone)⁹. Esta última condición es infrecuente y expresa generalmente una sobreactividad simpática, no es motivo de esta revisión.

Una consideración que es enfatizada en todas las recomendaciones más recientes, es diferenciar HTAR verdadera de la HTAR aparente. La mayoría de publicaciones que establecen la prevalencia de HTAR, no han descartado de manera sistemática lo que se considera una HTA pseudo resistente que incluye a los diagnósticos de HTA de bata blanca, falta de adherencia al tratamiento, inercia terapéutica e incorrecta medición de la presión arterial en consultorio^{4,5,6,7,8,9}. De manera que HTAR verdadera requiere excluir las causas de pseudo resistencia.

Prevalencia

Un registro poblacional en USA publicado en el 2012⁹ evidencio que en pacientes que inician tratamiento para hipertensión arterial el 1.9% desarrolla HTAR en el seguimiento a 1.5 años, además los pacientes con esta condición tienen 50% más eventos cardiovasculares en el seguimiento a 3.8 años. En esta publicación no se ha excluido la hipertensión de bata blanca y no se especifica si la dosis de los 3 medicamentos que reciben los pacientes es la óptima, la adherencia se evalúa en los registros de farmacia para entrega de medicinas.

El registro español publicado en el 2011¹¹, evalúa 68,045 pacientes con hipertensión arterial con medición clínica y por Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA), encontrando que el 12.2% de los pacientes califica como HTAR por medición en consultorio, después del estudio del MAPA en el 62.5% se confirma HTAR y el 37.5% califica como HTA de bata blanca. El grupo con HTAR verdadera tenía un mayor riesgo cardiovascular, mayor proporción de pacientes con diabetes, fumadores, y compromiso de órgano blanco (falla renal, microalbuminuria, hipertrofia ventricular) y un patrón de hipertensión nocturna de tipo raiser).

En el 2019 se publica un meta-análisis de 91 estudios con más de 3 millones de pacientes, encuentran una prevalencia de HTAR aparente 14.7%, HTAR verdadera 10.3% e HTA pseudo resistente en 10.3%, en población con falla renal la prevalencia de HTAR verdadera se eleva a 22.9% y en adultos mayores 12.3%¹².

En conclusión, se puede afirmar que la prevalencia de HTAR verdadera esta alrededor del 10%, pero que se incrementa en subgrupos de falla renal, diabéticos y adultos mayores, es indispensable el MAPA para descartar los casos de HTA de bata blanca o alternativamente el Automonitoreo de Presión Arterial en domicilio (AMPA) cuando no se dispone de MAPA.

Diagnóstico

Como se ha indicado en la definición, el diagnóstico requiere cumplir el esquema terapéutico y sobrepasar los límites de presión arterial especificados en las guías correspondientes. Por lo tanto, la parte más importante para confirmar el diagnóstico es excluir las causas de pseudo resistencia^{4,6,7,8,9}, que corresponden a una inadecuada medición de la presión arterial en consultorio, HTA de bata blanca, falta de adherencia a la medicación e inercia terapéutica (también excluir formas secundarias de HTA según la guía canadiense⁶).

En centros de referencia para manejo de HTAR, cuando se hace una correcta medición de la presión arterial, de preferencia sin la presencia de médico, hasta un 33% de los afectados tiene un valor de presión arterial dentro de límites controlados⁹. Dentro de las causas que destacan como fuentes de error en la medición, está un inadecuado tamaño del brazalete, incorrecta preparación y posición del paciente durante el procedimiento y equipos no calibrados. En el registro español¹¹, cuando se utiliza el MAPA en la población con aparente HTAR, el 37% de los evaluados corresponde a HTA de bata blanca. Cuando no se dispone de MAPA o en pacientes que no toleran el brazalete por 24 horas, se puede proceder con AMPA. Con lo que concluimos

que se puede excluir hasta la tercera parte de los casos de aparente HTAR con la correcta medición de la presión arterial.

El siguiente punto a evaluar es la adherencia al tratamiento farmacológico, lo que constituye un verdadero reto para el médico clínico, por la dificultad del método de evaluación, lo variable del problema a lo largo del tiempo y por tratarse de un problema que puede ser involuntario o voluntario y negado por el paciente. Existen varias técnicas de evaluación de la adherencia terapéutica, siendo las más sencillas la entrevista médica, los cuestionarios validados, el recuento de medicación, los registros electrónicos de reposición de medicamentos. Estos métodos son fáciles de aplicar en el contexto clínico, pero tienen baja capacidad de detectar la verdadera adherencia y la sobreestiman, ya que dependen de la información del paciente y de que, recibida la medicación, el paciente la ingiera correctamente^{14,15}.

Los métodos más complejos de evaluación de adherencia son aplicables en el contexto de investigación o centros especializados de referencia, se dispone del sistema de monitoreo electrónico (el empaque o frasco de medicación registra electrónicamente la apertura y retiro de la medicación), la medición sérica o urinaria de la medicación o sus metabolitos, la supervisión vigilada por personal de salud de la ingesta de la medicación y la medicina digital (consiste de sensores electrónicos incorporados en las capsulas y que se activan al ingresar al tracto digestivo). Todos estos métodos son más precisos, pero no se disponen en la práctica clínica habitual^{14,15}.

La falta de adherencia varía según el método aplicado, desde 7 % cuando se aplica en una entrevista hasta más de 87 % cuando se usa una medición urinaria de la medicación^{7,14,15}. La adherencia es más baja en países de bajos recursos y mejora cuando se supervisa, además los pacientes tienden a mejorar la adherencia cerca de las consultas médicas.

Otro punto a evaluar en los pacientes con HTAR, corresponde a formas secundarias de hipertensión e hipertensión inducida por drogas. Las causas más frecuentes de HTA secundaria son enfermedad renal parenquimal, hiperaldosteronismo e HTA renovascular, menos frecuentes causas endocrinológicas (trastornos tiroideos, síndrome de Cushing, feocromocitoma). Los medicamentos que pueden elevar la presión arterial y afectar su adecuado control destacan los antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, eritropoyetina, algunos antineoplásicos y también drogas recreativas como alcohol y cocaína.

Es importante descartar todas las posibles causas de HTA pseudo resistente, antes de iniciar una estrategia terapéutica que puede ocasionar efectos adversos serios y terapia innecesaria.

Tratamiento

Confirmado el diagnóstico, se debe iniciar las recomendaciones con el fortalecimiento de estilos de vida saludable, baja ingesta de sal (<2.4 gr de Na por día), actividad física y reducción de peso (en obesos), más de 6 horas de sueño por día, dieta alta en potasio y vegetales (dieta DASH). Todas estas recomendaciones han mostrado una eficacia en reducir valores de presión arterial en el contexto de HTAR^{4,6,8,16}.

Antes de agregar un cuarto fármaco se debe optimizar la triple terapia con la dosis máxima de cada medicamento y el esquema adecuado de acuerdo a la vida media de cada droga (por ejemplo enalapril, losartan entre otros es preferible que la dosis sea administrada cada 12 horas), también existe alguna ventaja de distribuir la medicación considerando 1 o más medicamentos en horario nocturno, con excepción de los diuréticos que preferentemente

deben administrados en las mañanas para evitar la diuresis nocturna que afecte la calidad del sueño. En relación a los antagonistas del calcio se prefieren los dihidropiridínicos (amlodipino, nifedipino de liberación lenta, felodipino) pero también se pueden utilizar verapamil o diltiazem si se evalúa que no exista insuficiencia cardíaca o bloqueos auriculo ventriculares ^{4,8,16}.

En relación con el tratamiento farmacológico, la primera recomendación es sustituir el diurético recibido por diuréticos Tiazida like (clortalidona o indapamida), también a la dosis máxima recomendada si la función renal lo permite^{4,16}. La eficacia de esta recomendación se basa en la vida media más prolongada de la clortalidona, además la hidroclorotiazida tiene un efecto reducido y variable con una depuración de creatinina < 45 ml/min, mientras que la clortalidona puede funcionar hasta una depuración de 30 ml/min. Con la clortalidona existe un mayor riesgo de hiponatremia e hipokalemia, por lo que se requiere un control de electrolitos más frecuente.

Dentro de los fármacos que pueden ser utilizados, y han sido investigados como cuarta droga, se encuentran los inhibidores de mineralocorticoides, amiloride, beta bloqueadores, alfa bloqueantes y clonidina. Los estudios y varios metaanálisis concluyen que la espironolactona muestra la mayor reducción de cifras de presión arterial como cuarto fármaco^{4,6,8,16}, pero su uso a largo plazo se asocia a efectos secundarios como ginecomastia y disfunción sexual en un considerable número de pacientes, lo que genera abandono de la medicación. El eplerenone es otro inhibidor mineralocorticoide con mínimos efectos secundarios en la esfera sexual, pero con menor afinidad que la espironolactona por lo que se requiere una dosis más alta para tener una equivalencia terapéutica. Amiloride y clonidina han demostrado en pequeños estudios tener una eficacia similar a espironolactona, pero no están disponibles en muchos países.

La administración de un quinto fármaco en el caso de ser requerido, no se sustenta en estudios clínicos y principalmente depende de opinión de expertos. Se recomienda referir los pacientes a centros especializados en manejo hipertensión de difícil control. Usualmente el quinto fármaco puede ser un beta bloqueador cardio selectivo (metoprolol, bisoprolol) o con efecto de bloqueo beta y alfa (carvedilol, labetalol) pero no se recomienda si la frecuencia cardíaca es menor de 70 latidos por minuto. Alternativamente se puede utilizar parches de clonidina (no se recomienda tabletas por la vida media corta y el riesgo de rebote al suspender la medicación), guanfacina en las noches es otra opción^{4,6,8,16}. No hay referencias sobre el uso de bloqueadores alfa1 (doxazocina de liberación lenta, terasozina), pero pueden ser considerados cuando hay hiperplasia prostática o falla renal^{6,8,17}.

La última opción farmacológica es el uso de minoxidil, un vasodilatador directo potente, que debe ser asociado a diuréticos de asa y beta bloqueadores para evitar la retención de líquidos y taquicardia refleja por el efecto vasodilatador intenso. Con su administración se puede reducir la dosis de otros fármacos para disminuir la cantidad de medicinas administradas^{4,8,16}.

Otras alternativas de tratamiento en HTAR lo constituye la denervación renal, que, con el desarrollo de nuevos catéteres, mejor selección de pacientes y mayor experiencia de los operadores se ha logrado demostrar una reducción significativa de presión arterial, aunque la reducción es pequeña ofrece una posibilidad para pacientes resistentes a la triple terapia y para quienes no toleran los fármacos y posiblemente para pacientes con baja adherencia ^{18,19}. Han aparecido nuevos grupos terapéuticos en este escenario, como el boqueo de endotelina con el fármaco apocintan²⁰ y la inhibición de la síntesis de aldosterona con el fármaco baxdrostat²¹, que tienen publicaciones recientes con estudios en fase 3 y 2 en el contexto de HTAR.

Bibliografía

- 1.- GBD 2015 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risk or cluster of risk 1990 – 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1659 – 724.
- 2.- Mills K, Bundy J, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. A systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 Countries. *Circulation*. 2016; 134: 441 – 450.
- 3.- Calhoun D, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51:1403 – 1419.
- 4.- Carey R, Calhoun D, Bakris D, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation and Management. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018. 72: e53-e90.
- 5.- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertension* 2018; 36:1953 – 2041.
- 6.- Hiremath S, Sapir-Pichadze R, et al. Hypertension Canada’s 2020 Evidence, Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020, 36: 625 – 634.
- 7.- Bourque, G; Hiremath. Rethinking Resistant Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11: 1455.
- 8.- Yahr J, Thomas G, Calle J, Taliercio J. Resistant Hypertension: A stepwise approach. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2023; 90 (2): 115 – 125.
- 9.- Acelajado MC, Hughes Z, Oparil S, Calhoun D. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circulation Research*. 2019; 124: 1061 – 1070.
- 10.- Daugherty S, Masoudi F, Magid D, et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation* 2012; 125:1635-1642.
- 11.- . De la Sierra A, Segura J, Banegas J, Gorostidi M, De la Cruz J, Oliveras A, Ruilope L. Clinical Features of 8295 Patients with Resistant Hypertension Classified on the basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2011; 57: 898 – 902.
- 12.- Noubiap J, Nansseu J, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patient. *Heart* 2019 Jan; 105(2):98-105
- 13.- Carey, R; Sakhaja, S; Calhoun, D; Whelton, P; Muntner, P. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in United States. *Hypertension*. 2019; 73: 424-431.
- 14.- Burnier M, Egan B. Adherence in Hypertension. A Review of Prevalence, Risk Factor, Impact, and Management. *Circulation Research* 2019; 124: 1124 – 1140.

- 15.- Lee E, Poon P, Yip B, et al. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-analysis Involving 27 Million Patient. *J Am Heart Association* 2022; 11(17): 1-17
- 16.- Carey R. Special Article – Management of Resistant Hypertension: A 2020 Update. *Progress in Cardiovascular Disease* 2020; 63: 662 – 670
- 17.- Li H, Xu T, Li Y, et al. Role of α 1 – blockers in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens.* 2022; 24: 1180 -1186.
- 18.- Rey-Garcia J, Townsend R. Renal Denervation: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022, 80 (4): 527 – 535.
- 19.- Barbato E, Azizi M, Schmieder R, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* (2023) 00, 1–18
- 20.- Schlaich M; Bellet M, Weber M, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicenter, blinded, randomized, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400: 1927–37.
- 21.- Freeman M, Halvorsen Y, Marshall W, et al. Phase 2 trial of Baxdrostat for treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 395 – 405.