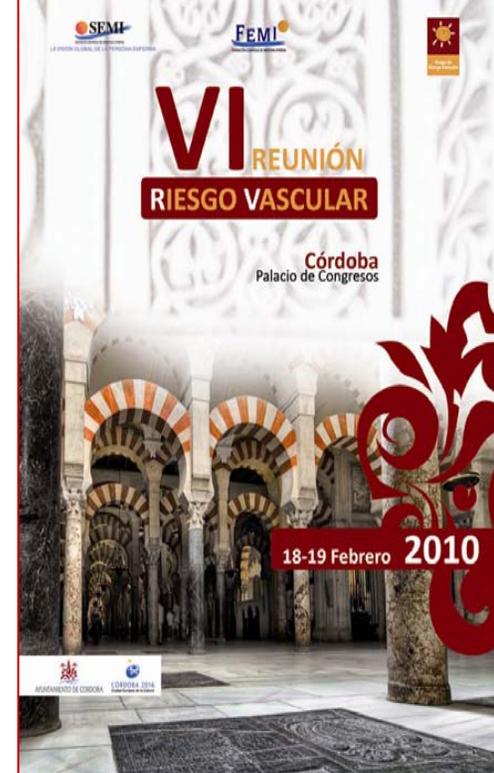


¿Con qué combino el tratamiento antihipertensivo en el paciente resistente?

Carlos Calvo

**Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular
Hospital Clínico Universitario de Santiago**

igamevas.calvo@usc.es



Hipertensión Arterial Resistente

Definición

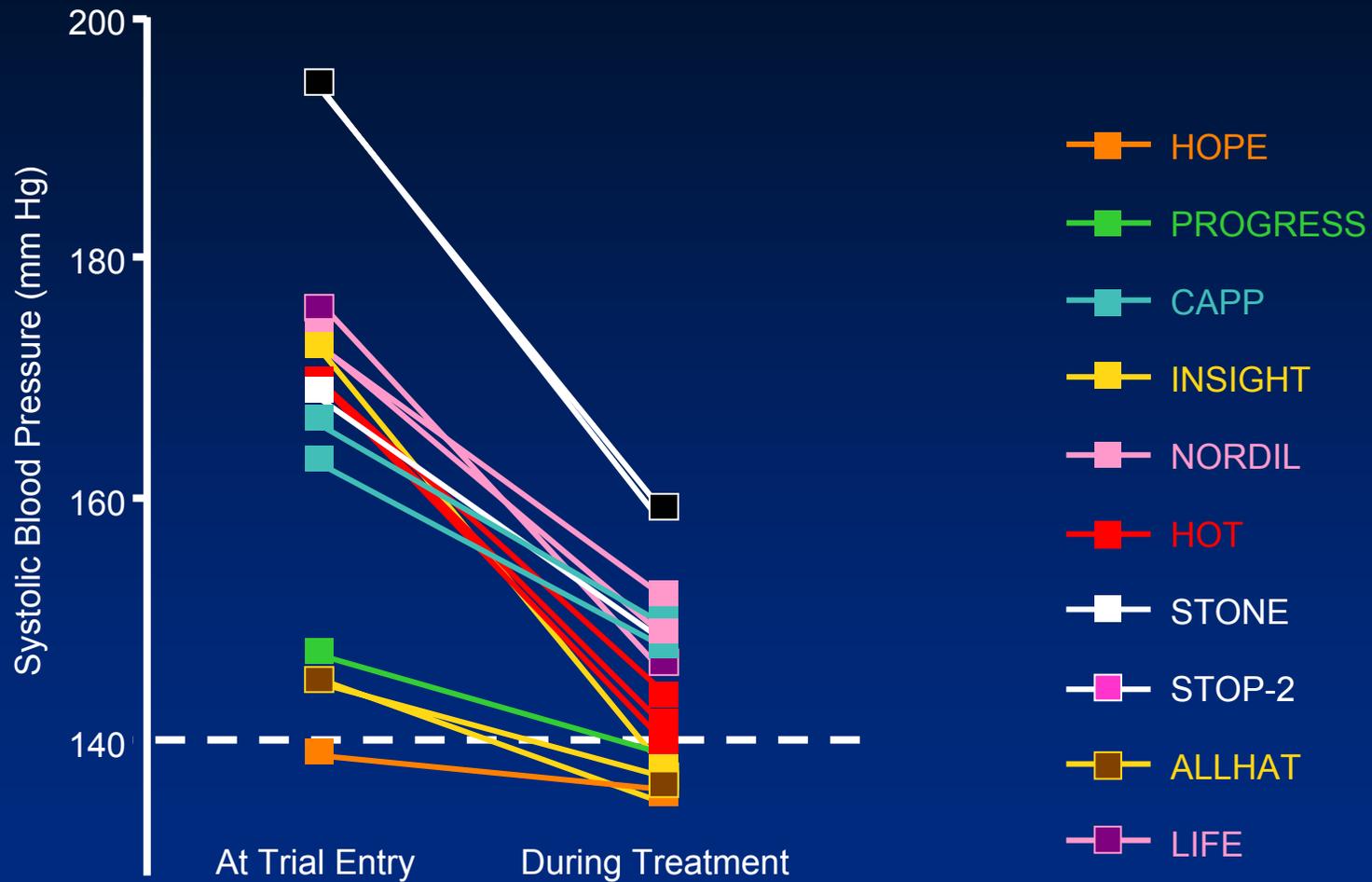
Pacientes que mantienen en la consulta cifras de PA $\geq 140/90$ mmHg a pesar de un tratamiento con tres drogas antihipertensivas a dosis adecuadas y que incluya un diurético.

JNC. VII JAMA 2003; 289: 2560-72
ESH-ESC 2007

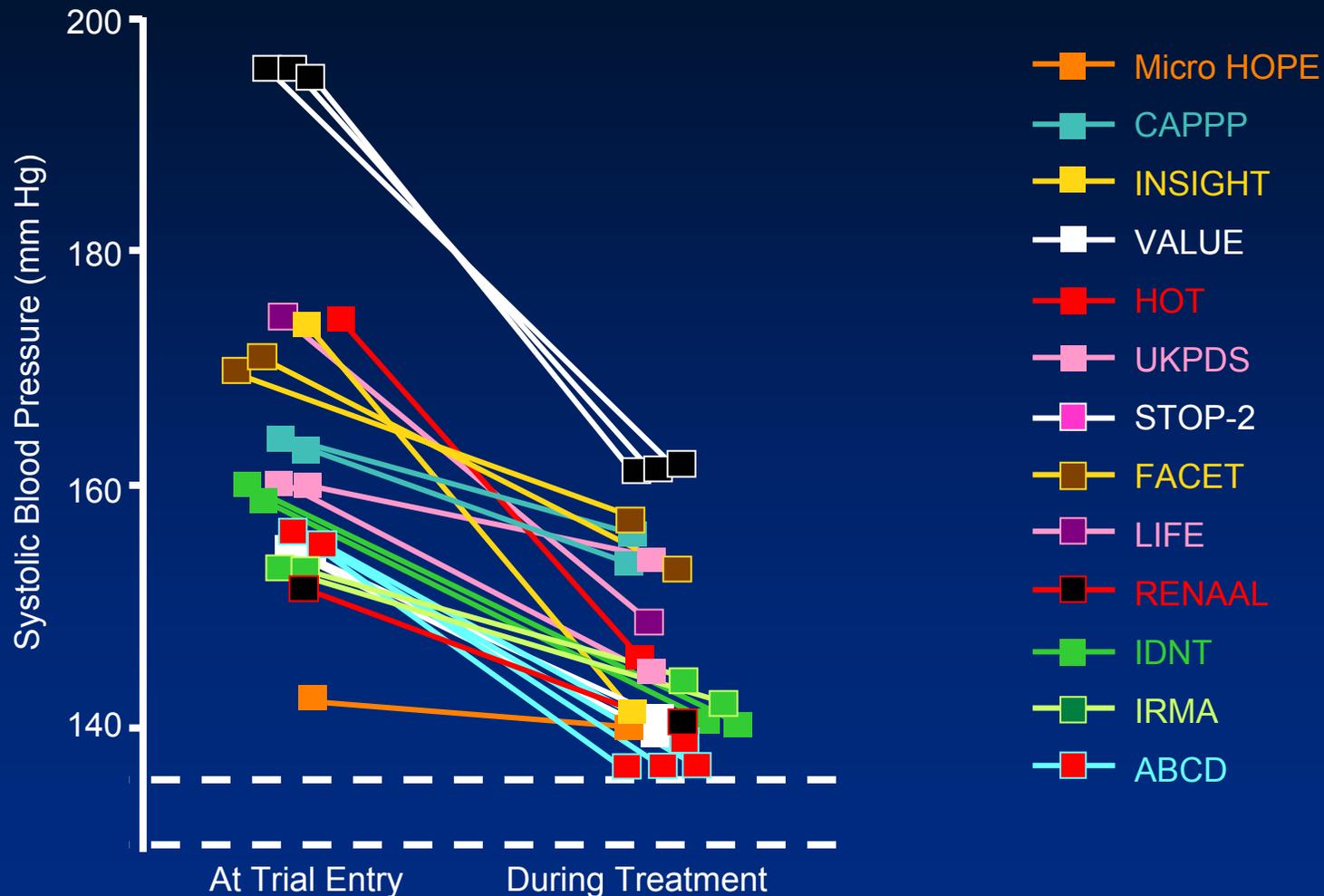
En pacientes con **diabetes y enfermedad renal crónica**, pacientes con cifras de PA $\geq 130/80$ mmHg, a pesar de llevar un tratamiento con tres drogas antihipertensivas a dosis adecuadas y que incluya un diurético.

Moser M, Setaro JF. Resistant or Difficult to Control Hypertension
N Engl J Med 2006;355:385-92

Effects of Antihypertensive Drug Treatment on SBP in Essential Hypertensive Patients



Effects of Antihypertensive Drug Treatment on SBP in Hypertensive Patients With Diabetes



Causas de Hipertensión Arterial Resistente

- ❖ **Medida incorrecta de la PA**
 - Obeso, Síndrome metabólico
 - Anciano: Pseudo-hipertensión
- ❖ **Sobrecarga de volumen**
 - Ingesta excesiva de sodio, ERC, tto diurético inadecuado
 - Pseudotolerancia
- ❖ **Relacionado con la terapéutica**
 - Incumplimiento (no adherencia): 10-70%
 - Tto inapropiado: 20-40%
 - Interferencias medicamentosas
- ❖ **Inducida por drogas: 5-10%**
- ❖ **HTAR secundaria: 10-20%**
- ❖ **Otras causas: Alcohol, Apnea Obstructiva Sueño**
- ❖ **Auténticamente refractaria**

Diferencias entre PA clínica y PA ambulatoria en HTA resistente

Mean office BP and d-ABPM measurements at baseline and in the assessment of BP control

Hypertension classification	Basal BP (mm Hg)		Final BP (mm Hg)	
	Office BP	d-ABPM	Office BP	d-ABPM
True resistant				
Systolic	181.4 (28.1)	154.0 (15.4)	166.4 (28.8)	142.7 (17.4)
Diastolic	101.8 (17.0)	88.9 (12.9)	92.2 (16.1)	83.3 (13.0)
White-coat resistant				
Systolic	176.0 (25.3)	124.5 (9.2)	163.7 (26.4)	132.2 (15.7)
Diastolic	98.5 (15.0)	72.7 (8.1)	90.7 (14.6)	77.6 (10.8)

Abbreviations: BP, blood pressure; d-ABPM, daytime ambulatory BP monitoring.

Values presented are means and standard deviation.

Diferencias entre PA clínica y PA ambulatoria en HTA resistente

Sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios for evaluation of BP uncontrol by office BP compared to daytime ABPM in different hypertensive groups

Hypertension classification	ABPM not controlled	ABPM controlled	Total
Total population			
OBP not controlled	129	65	194
OBP controlled	16	18	34
Total	145	83	228
True resistant hypertension			
OBP not controlled	107	8	115
OBP controlled	14	10	24
Total	121	18	139
WCR hypertension			
OBP not controlled	22	57	79
OBP controlled	2	8	10
Total	24	65	89

Abbreviations: BP, blood pressure; ABPM, ambulatory BP monitoring; OBP, office BP; WCR, white-coat resistant.

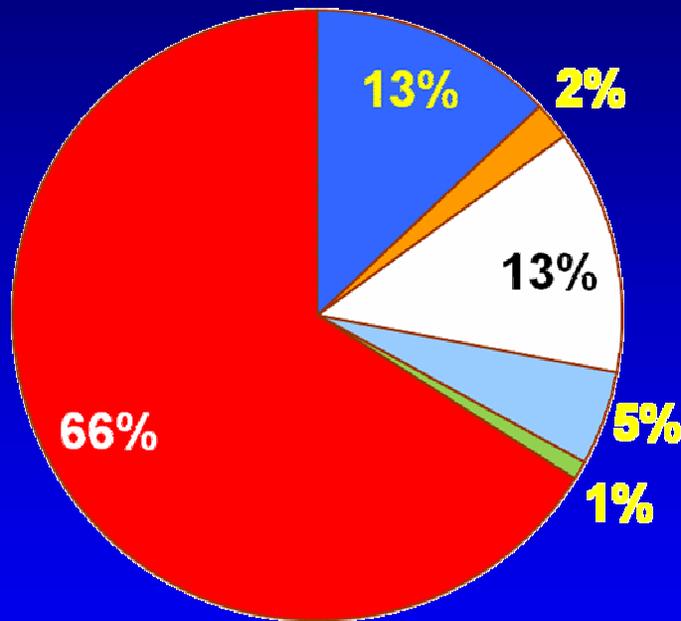
BP control: office BP < 140/90 mm Hg and daytime ABPM < 135/85 mm Hg.

Hipertensión Arterial Resistente

Secundaria a la Ingesta de Fármacos



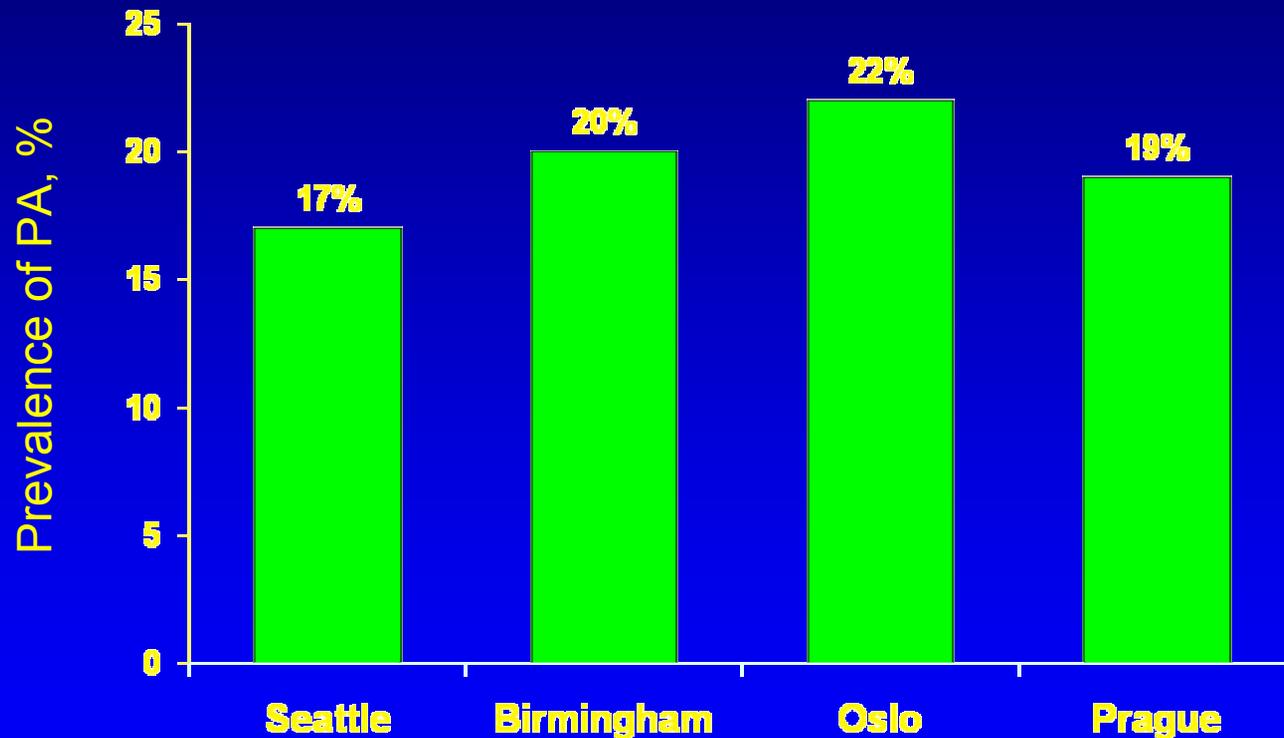
Causas de Hipertensión Arterial Resistente



- Renal Artery Stenosis
- Primary Aldosteronism
- Obstructive Sleep Apnea
- Aldo & OSA
- RAS & OSA
- No 2ndary cause

RAS = Renal artery stenosis; OSA = Obstructive sleep apnea.
Taler SJ, et al. *Hypertension*. 2002;39:982-988.

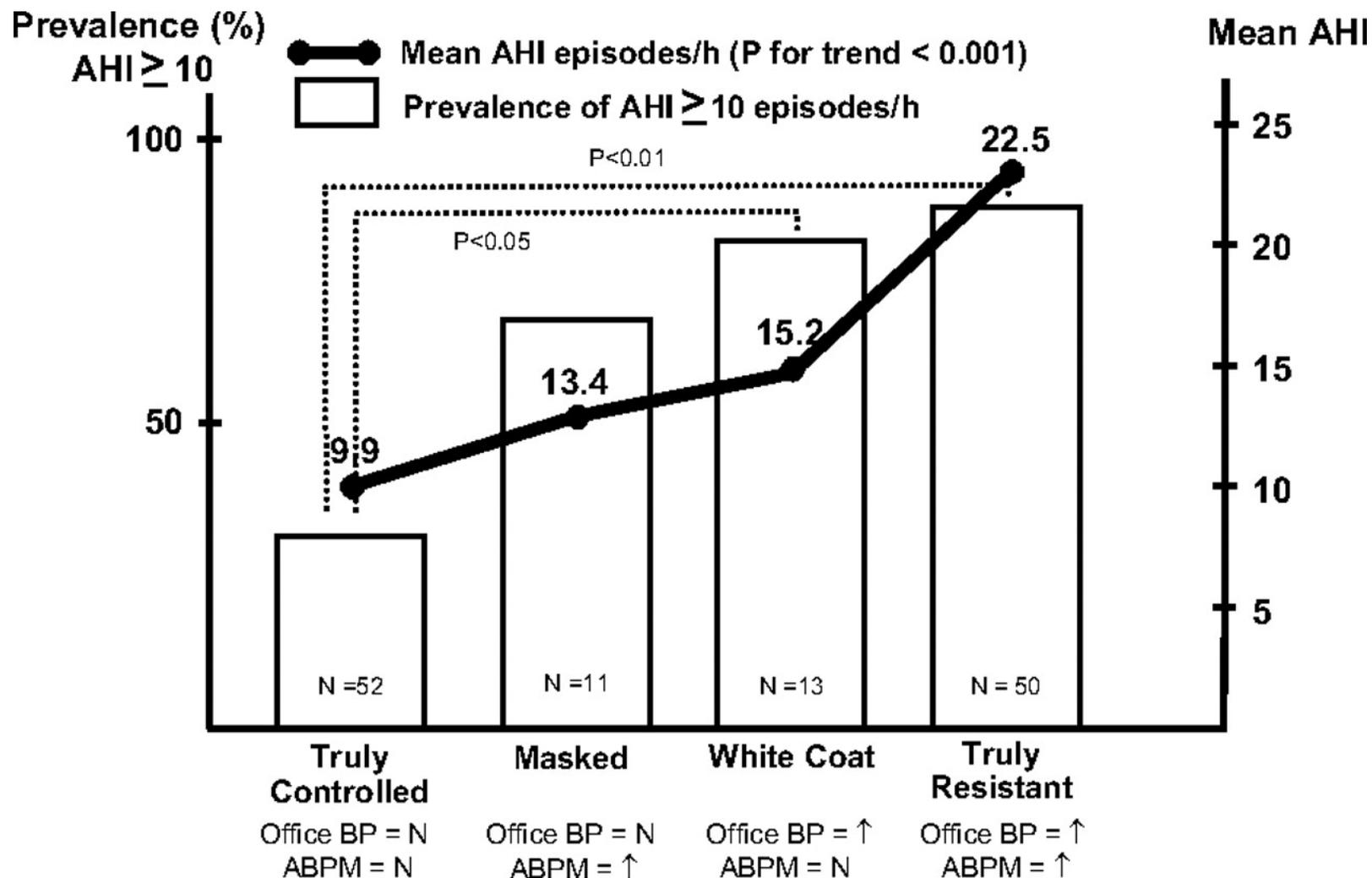
PREVALENCE OF PRIMARY ALDOSTERONISM IN SUBJECTS WITH RESISTANT HYPERTENSION



PA = Primary aldosteronism.

Gallay BJ, et al. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:699-705. Calhoun DA, et al. *Hypertension.* 2002;40:892-896.
Eide IK, et al. *J Hypertens.* 2004;22:2217-2226. Strauch B, et al. *J Hum Hypertens.* 2003;17:349-352.

Prevalence of OSAS and frequency of AHI by hypertension defined by the combination of measurements at the office and by ABPM.

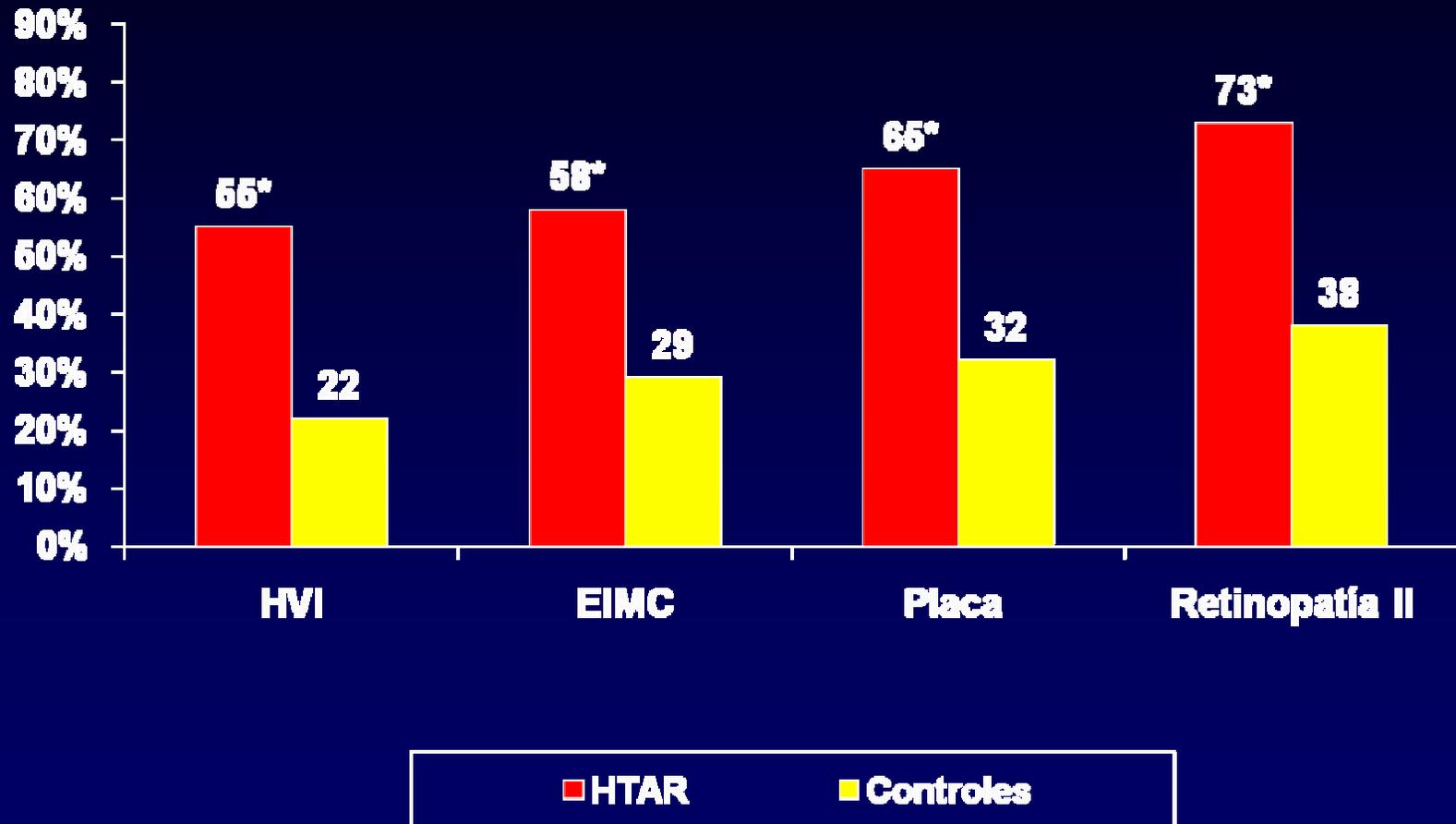


A photograph showing a person in a harness ziplining over a deep canyon. A guide in a yellow shirt is standing on a platform, holding the zipliner's harness. The background is a vast, hazy canyon landscape.

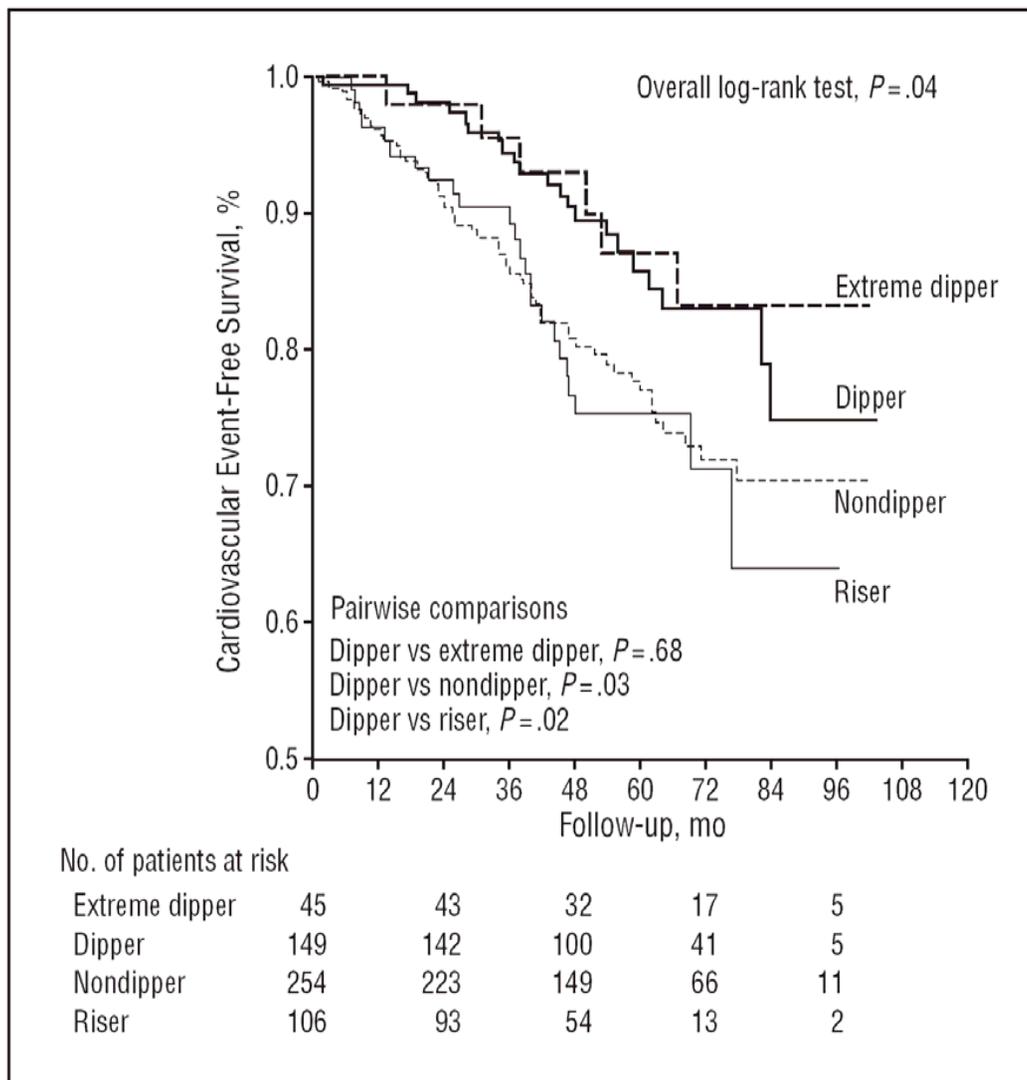
HTA RESISTENTE

**¿SIEMPRE CONLLEVA
ALTO RIESGO??**

Prevalencia de LOD en la HTA Resistente



Valor Pronóstico de la PA nocturna en la HTA resistente



556 Pacientes
Diagnóstico: HTAR
4,8 años seguimiento

Actitud terapéutica en la HTA Resistente

Initiate Treatment for Hypertension

(if systolic BP ≥ 20 mmHg above goal)
START RAS Based Combination therapy
(including thiazide diuretic* or CCB)

Recheck within 3-4 weeks

if BP Still Not at Goal (140/90, general population, 130/80 mm Hg diabetes, CKD)
and agents used are a maximal tolerated dose

Evaluate with Home or 24 hour ambulatory Blood Pressure
and eliminate exogenous substances that raise pressure as well as
secondary causes

Negative

Consider adding vasodilating β blocker** or
Aldosterone Receptor Blocker if obese or
has sleep apnea

Positive

Consider altering timing of medication-
if non-dipper dose at bedtime or after dinner
If adding meds, consider vasodilating β blocker**
Or Aldosterone Receptor Blocker if obese or
has sleep apnea

Recheck within 3-4 weeks

If BP Still Not at Goal

Refer to Clinical Hypertension Specialist[¶]

Ventajas del tratamiento de mecanismo múltiple: Eficacia

El tratamiento de mecanismo múltiple tiene como resultado una mayor reducción de la PA que la que se observa con sus componentes de un sólo mecanismo

- Los componentes con un mecanismo de acción diferente pueden interaccionar sobre las rutas complementarias de control de la PA
- Cada componente puede, potencialmente, neutralizar los mecanismos contrareguladores, p. ej.,
 - Los diuréticos reducen el volumen plasmático, lo que a su vez estimula el sistema renina-angiotensina (SRA) y, por tanto, aumenta la PA; la adición de un bloqueante del SRA atenúa este efecto^{1,2}
- El tratamiento de mecanismo múltiple puede dar lugar a reducciones de la PA que son aditivas

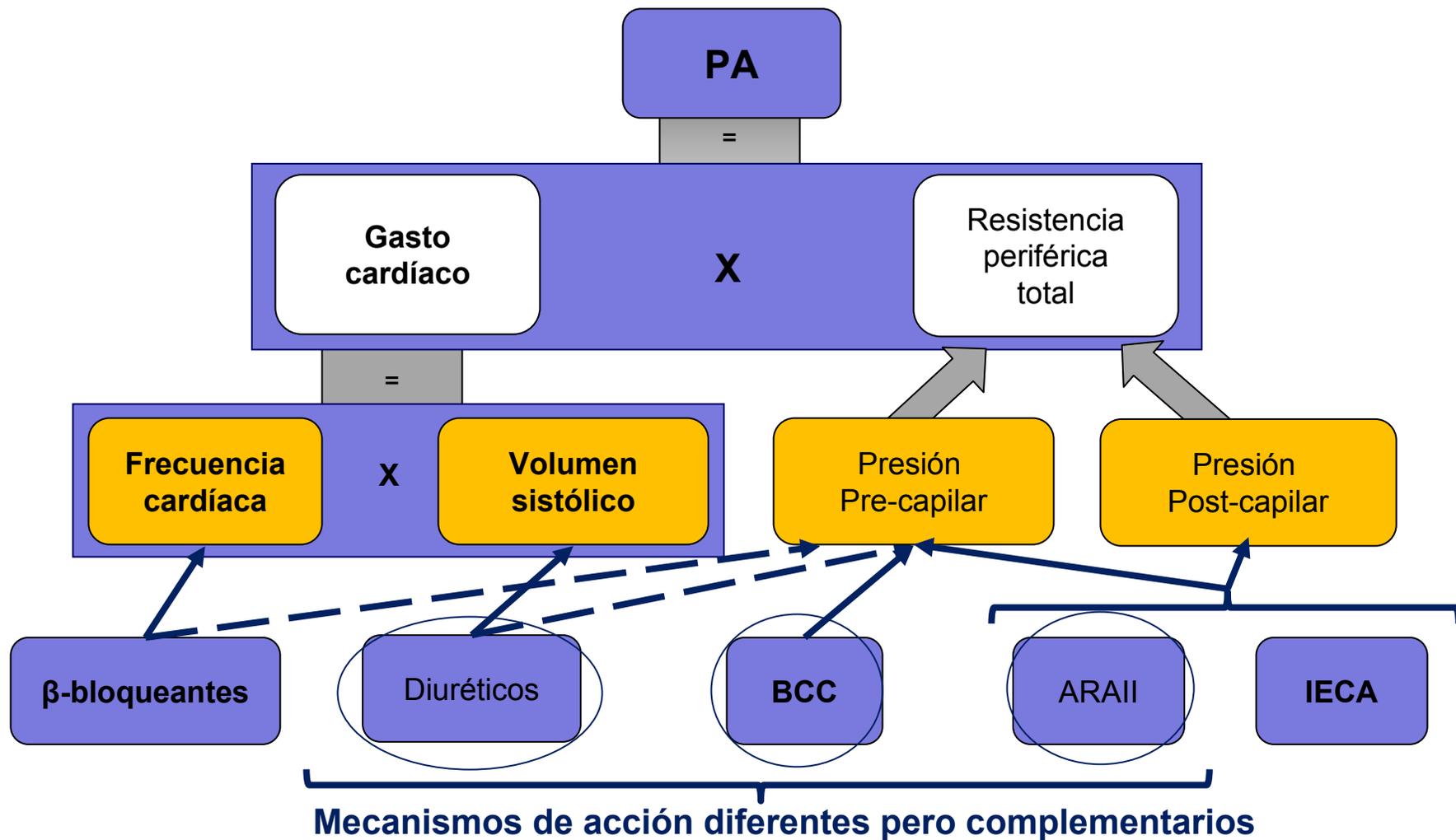
Hipertensión Arterial Resistente

Patogenia

Al igual que sucede con la HTA esencial, la patogenia de la HTA resistente es compleja y posiblemente sea consecuencia de una “alteración conjunta” de cualquiera de los mecanismos que regulan el control de la presión arterial

- Sistema nervioso simpático
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Volumen plasmático (agua y sodio corporal)

Las diferentes clases de fármacos tienen diferentes puntos de acción

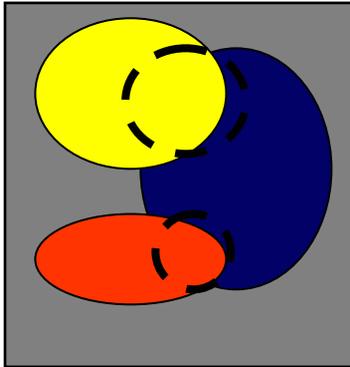


IECA= inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina;
ARAI = antagonista de los receptores de tipo II de la angiotensina;
BCC = bloqueante de los canales de calcio

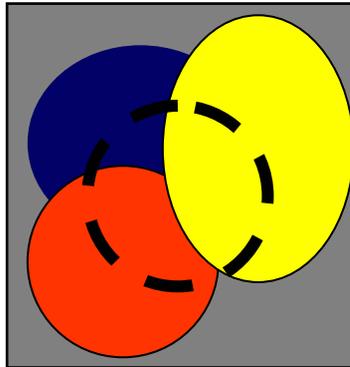
Beevers, y col. BMJ 2001;322:912-6;
McGhee, y col. Crit Care Nurse 2002;22:60-4;
Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of
Therapeutics. 9ª ed. 1995.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA GÉNESIS Y MANTENIMIENTO DE LA HTA

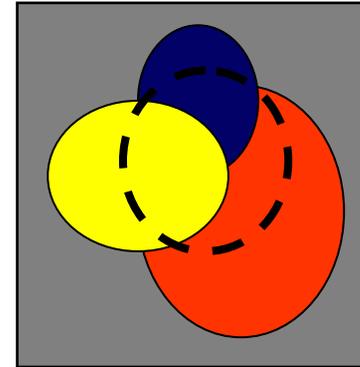
Paciente 1

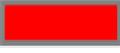


Paciente 2



Paciente 3



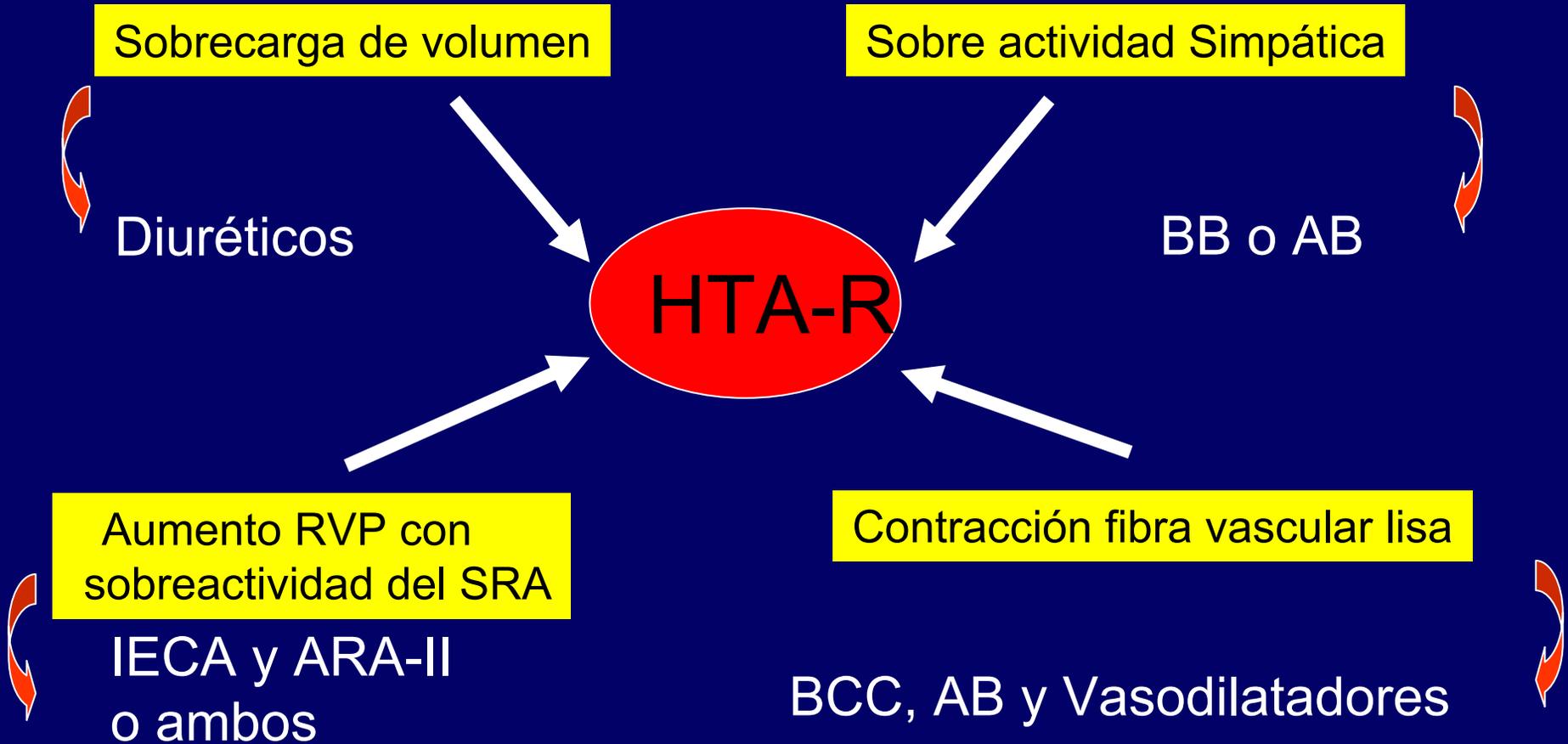
-  Sistema Nervioso Simpático
-  Sistema Renina Angiotensina
-  Sodio total

“El aumento en la eficacia antihipertensiva está probablemente relacionado con el bloqueo simultáneo de los diferentes mecanismos contrarregulatorios involucrados en la elevación anormal de la PA.”

Waeber B.

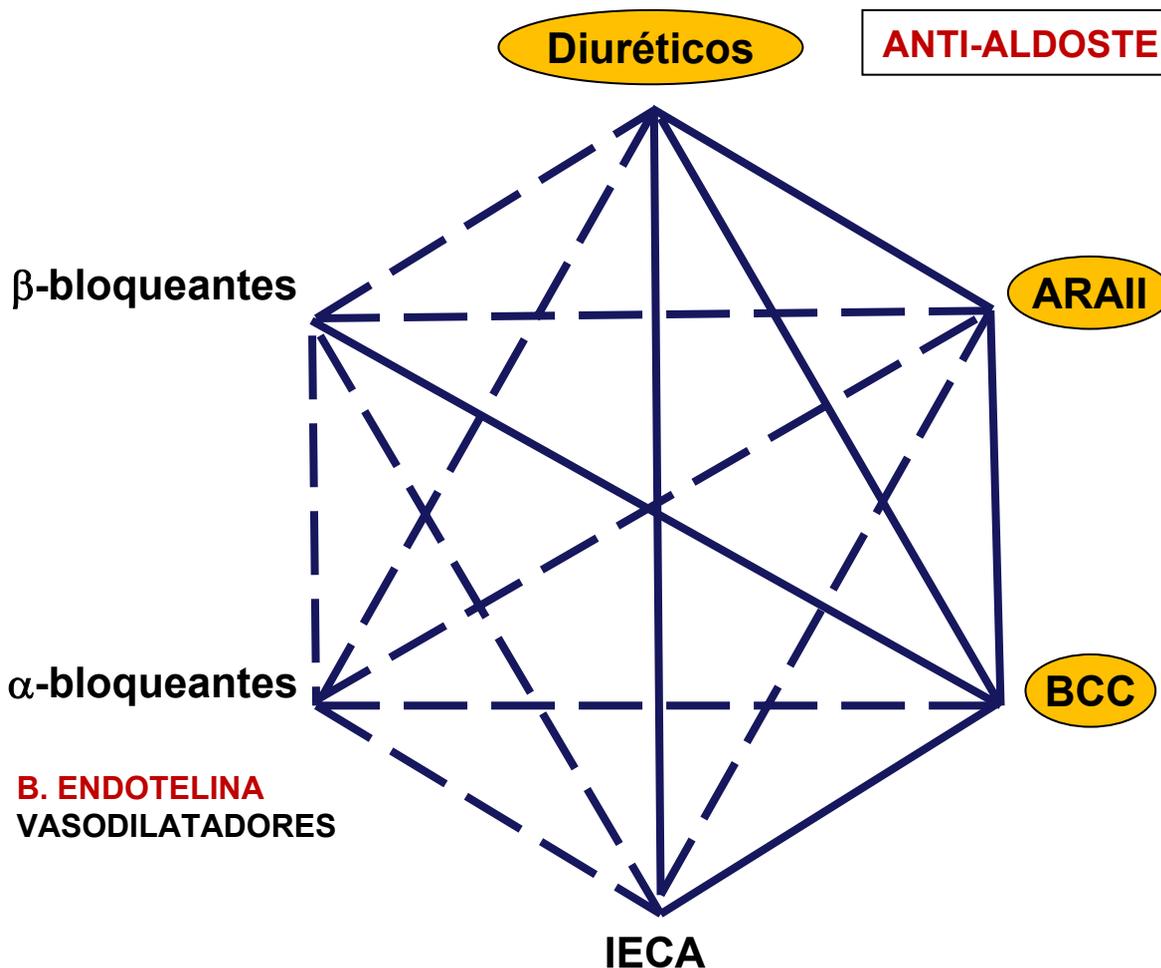
Hipertensión Arterial Resistente

Tratamiento basado en el Mecanismo



Combinaciones de fármacos para la hipertensión

— Combinaciones preferidas
- - - Combinación utilizada con menos frecuencia/utilizada según sea necesario



Las recomendaciones de la ESH-ESC incluyen

ARAI + diurético

ARAI + BCC

BCC + diurético

IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAI = antagonista del receptor tipo II de la angiotensina; BCC = bloqueante de los canales de calcio

Grupo de trabajo de la ESH-ESC.
J Hypertens 2007;25:1105-87;

En su práctica clínica diaria, en la evaluación de un paciente con HTA resistente, ¿qué considera más importante?

1: Objetivar lesión en diferentes órganos diana

2: Descartar HTA secundaria

3: Monitorización Ambulatoria de la PA

4: Reducir la ingesta de sal

5: Cumplimiento terapéutico

¿En un paciente con HTA resistente, ¿Cuál de las siguientes combinaciones a dosis fijas considera menos efectiva?

1: ARA-II + Diurético

2: Betabloqueante + Diurético

3: ARA-II + Calcioantagonista

4: IECA + Alfabloqueante

5: Calcioantagonista + Diurético

En un paciente de 74 años tratado con Diurético tiacídico, ARA-II y Calcioantagonista dihidropiridínico y con cifras de Presión Arterial de 155/88 mmHg, ¿qué opción terapéutica añadiría al tratamiento previo?

1: IECAs

2: Betabloqueantes

3: Alfabloqueantes

4: Inhibidor Directo de Renina

5: Espironolactona

En este mismo paciente,
¿Plantearía algún esquema crono-terapéutico?

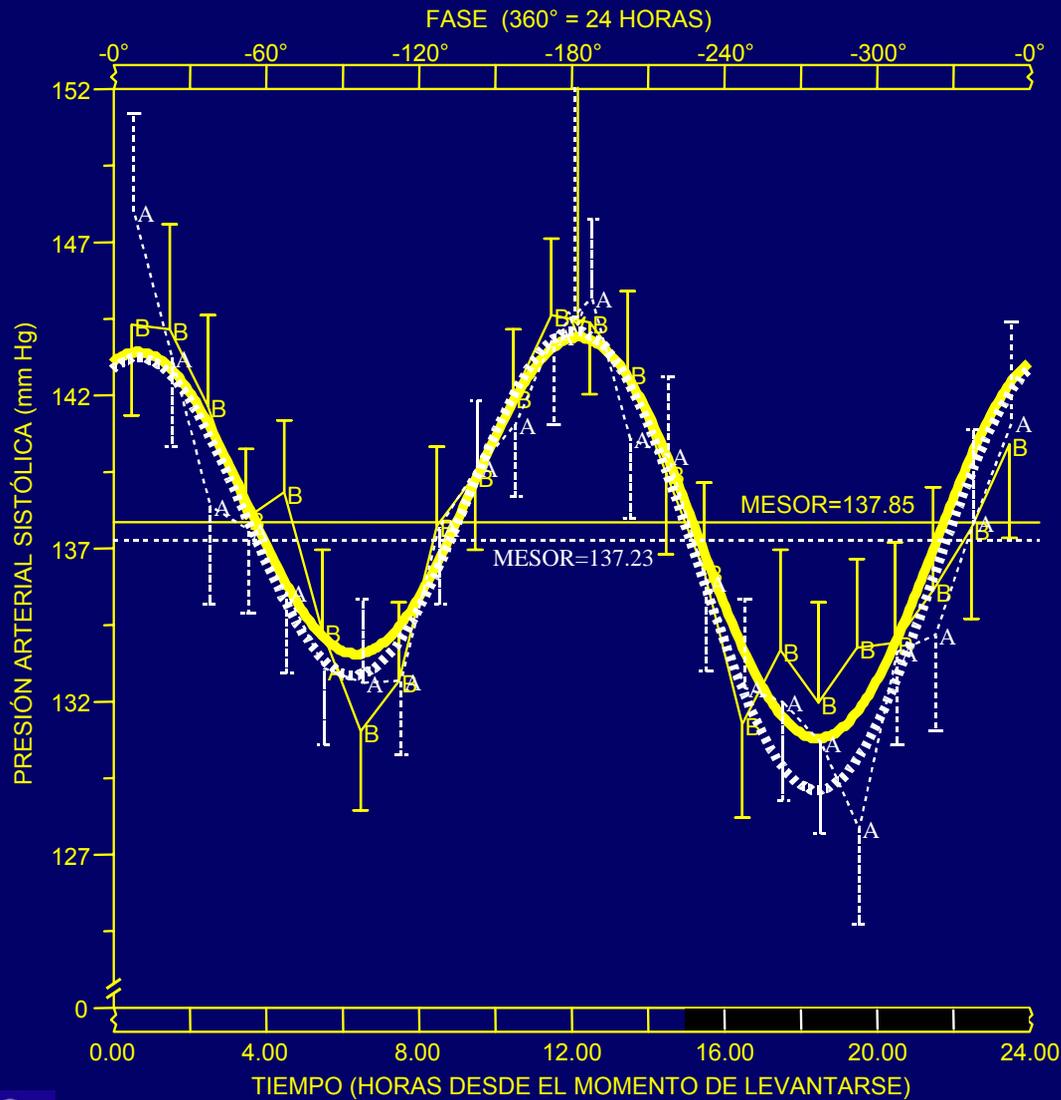
- 1: Toda la medicación en administración matutina
- 2: Toda la medicación en administración nocturna
- 3: Diurético siempre por la mañana, el resto no importa la hora
- 4: IECAS/ARA-II por la noche, el resto no importa la hora

Hipertensión Resistente y Cronoterapia

- Estudiamos 578 pacientes con hipertensión arterial esencial (295 hombres y 283 mujeres), de $59,2 \pm 11,3$ años de edad, que ya estaban recibiendo **tres fármacos** antihipertensivos todos ellos en **dosis matutina**.
- Asignación aleatoria a 2 grupos de acuerdo con la modificación de su esquema terapéutico:
 - Cambiar un fármaco por otro con efecto sinérgico, en dosis matutina (**3 fármacos al levantarse**).
 - Cambiar la hora de administración de uno de los fármacos a la noche (**2 al levantarse y 1 al acostarse**).



Administración de 3 fármacos al levantarse

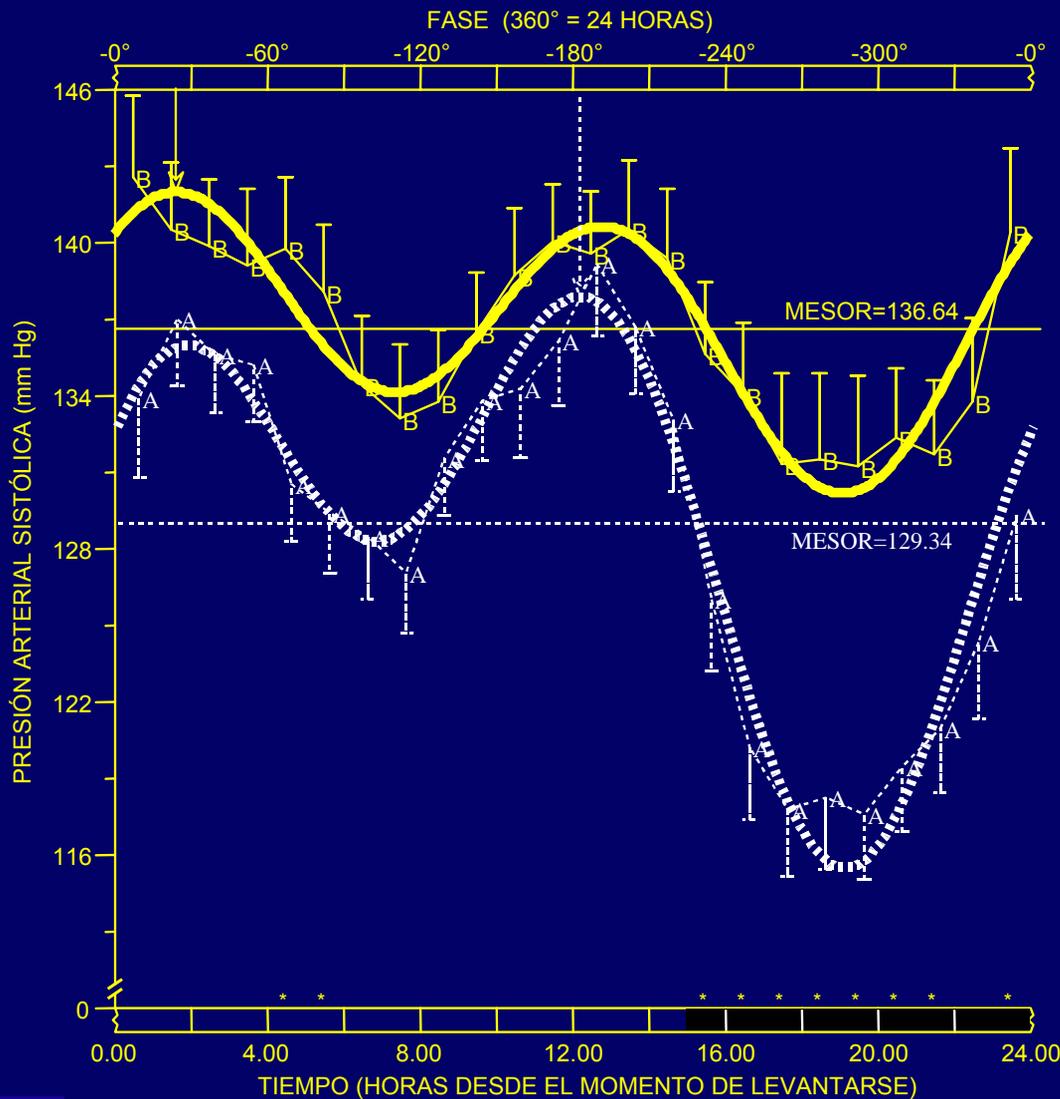


B — B ANTES DEL TRATAMIENTO
A - - - A DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

p-valor para comparación de	
MESOR	0.744
Amplitud	0.470
Ortofase	0.982



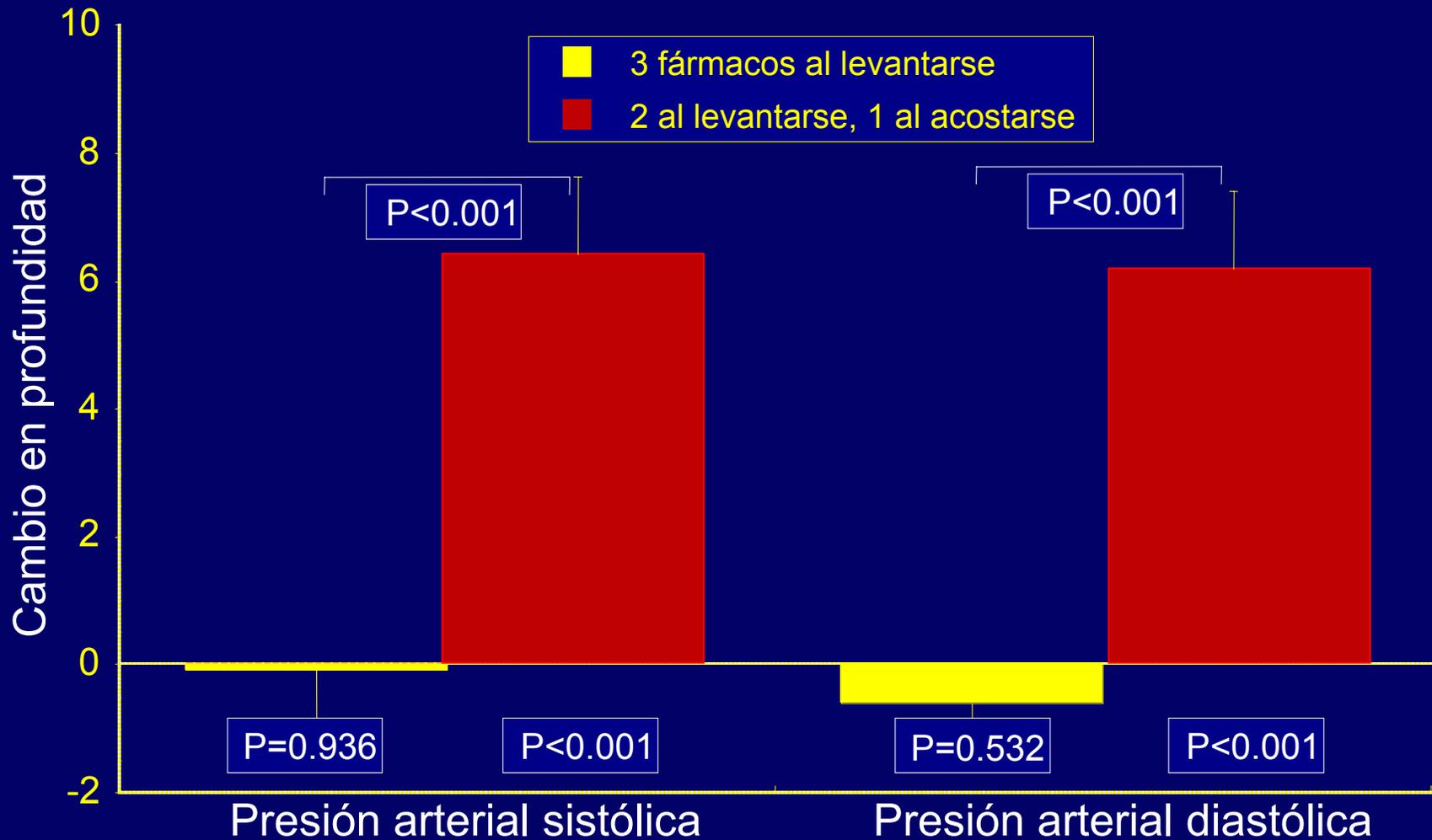
2 fármacos al levantarse y 1 fármaco al acostarse



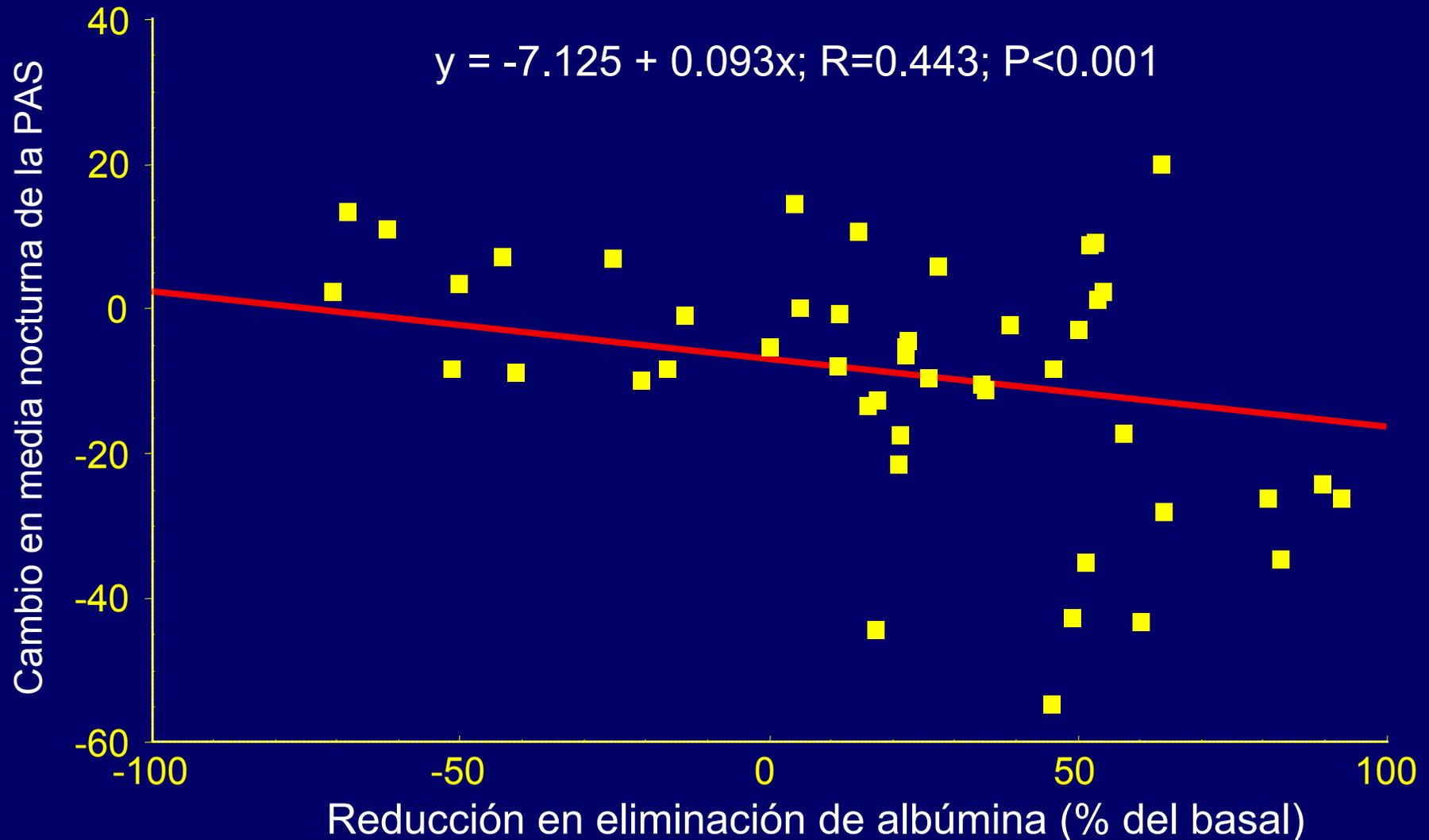
B — B ANTES DEL TRATAMIENTO
A A DESPUÉS DEL TRATAMIENTO
* P<0.05 ENTRE GRUPOS

p-valor para comparación de:
MESOR < 0.001
Amplitud < 0.001
Ortofase 0.384

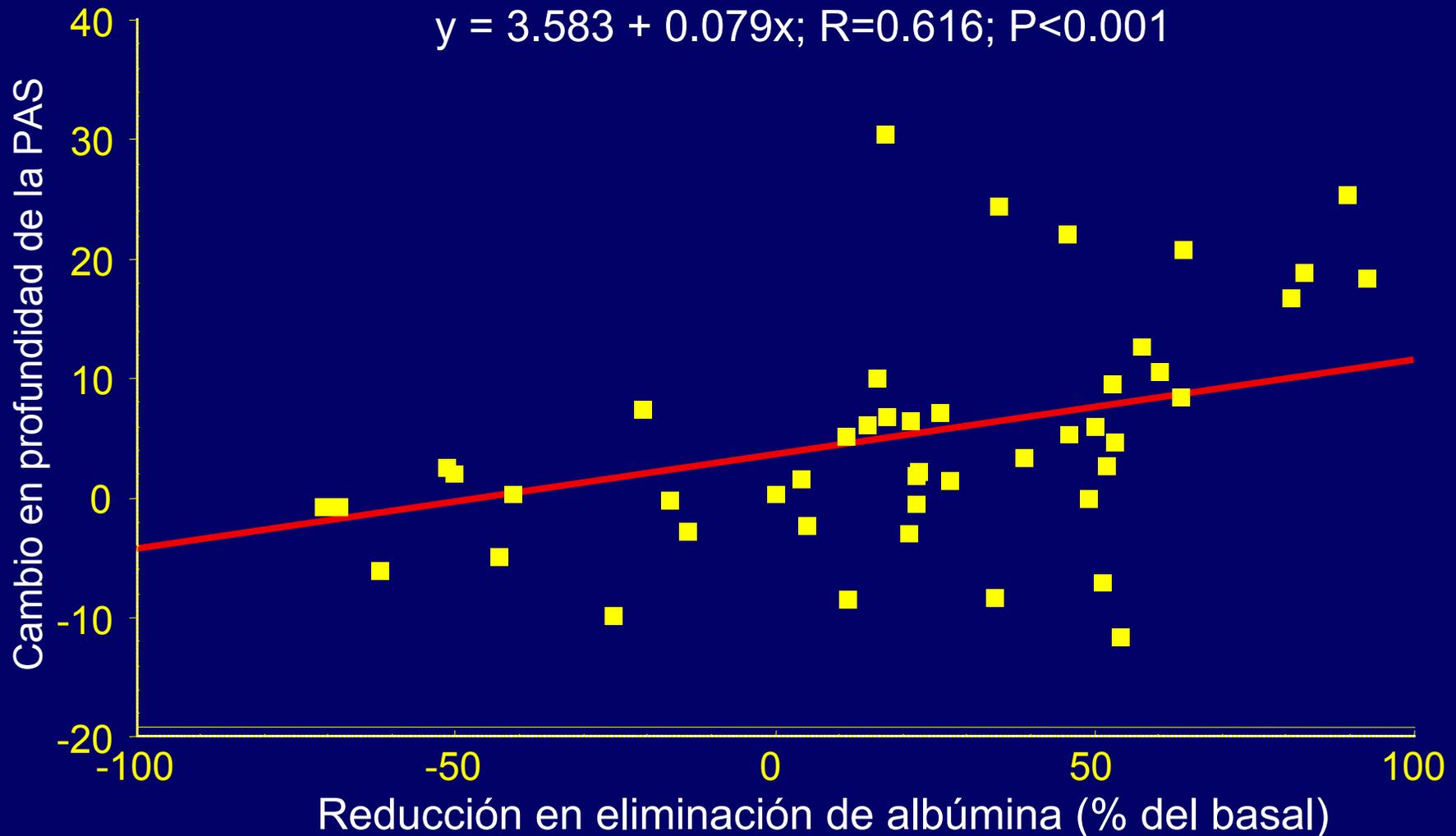
Cambios en la profundidad después de Cronoterapia en HTA resistente



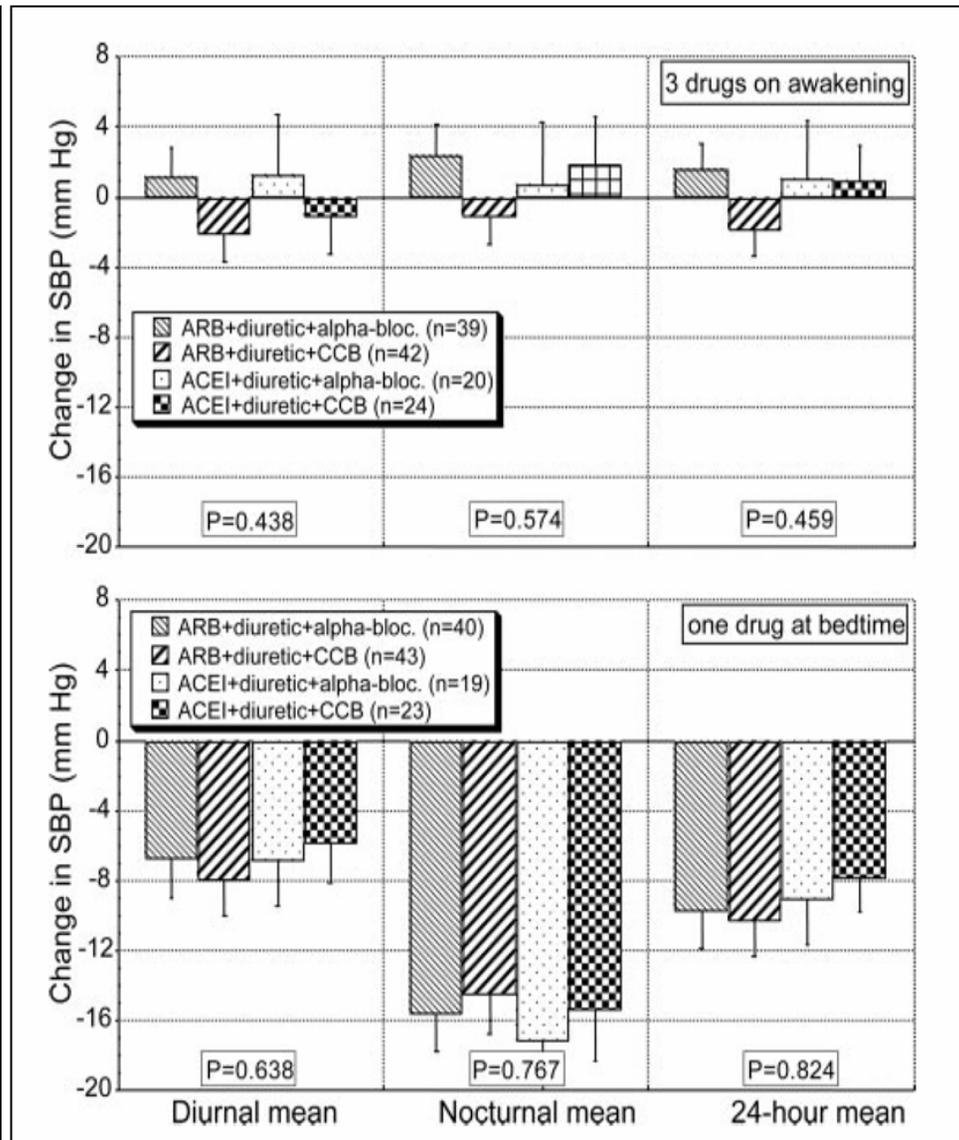
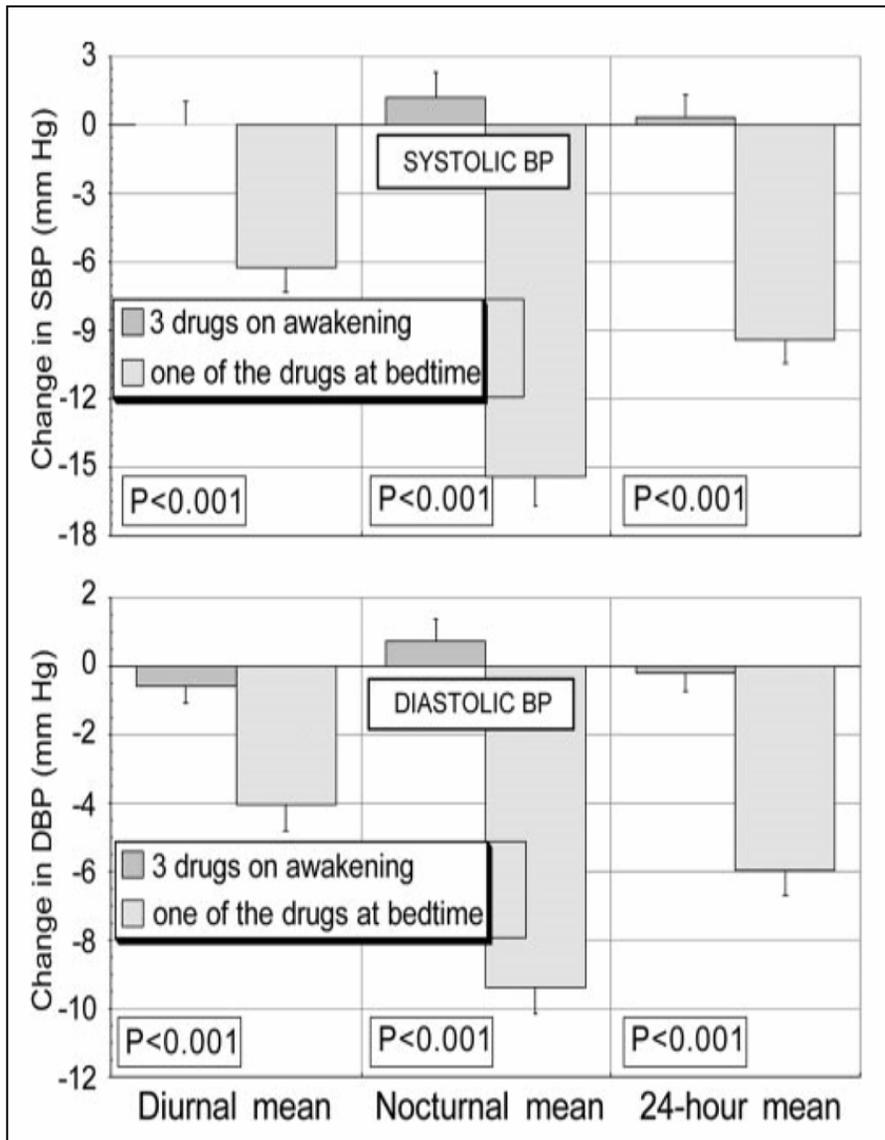
Correlación entre el % de reducción en eliminación urinaria de albúmina y el cambio en media nocturna de la PAS después de Cronoterapia en pacientes con hipertensión resistente



Correlación entre Profundidad de PAS y EUA



Cronoterapia en pacientes con HTA resistente "no-dipper"



**EDAD E HIPERTENSIÓN ARTERIAL
RESISTENTE:
PERFIL CIRCADIANO Y CRONOTERAPIA**

José Enrique López Paz, Alvaro Hermida, María Pazo, María Luisa Romero, Gaila Calvo, Antonio Pose, Marta Pena, Carlos Calvo.

Valores de MAPA basal

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PP (mmHg)	FC (lpm)
24-horas	145.2±12.9	76.9±9.6	68.3±13.9	65.8±10
Período-Día	143.5±12.7	77.9±10.2	65.6±12.5	68.5±11.3
Período-Noche	148.5±14.2	74.6±8.9	73.9±16.9	59.5±8.2

Profundidad
PA

- 3.48%

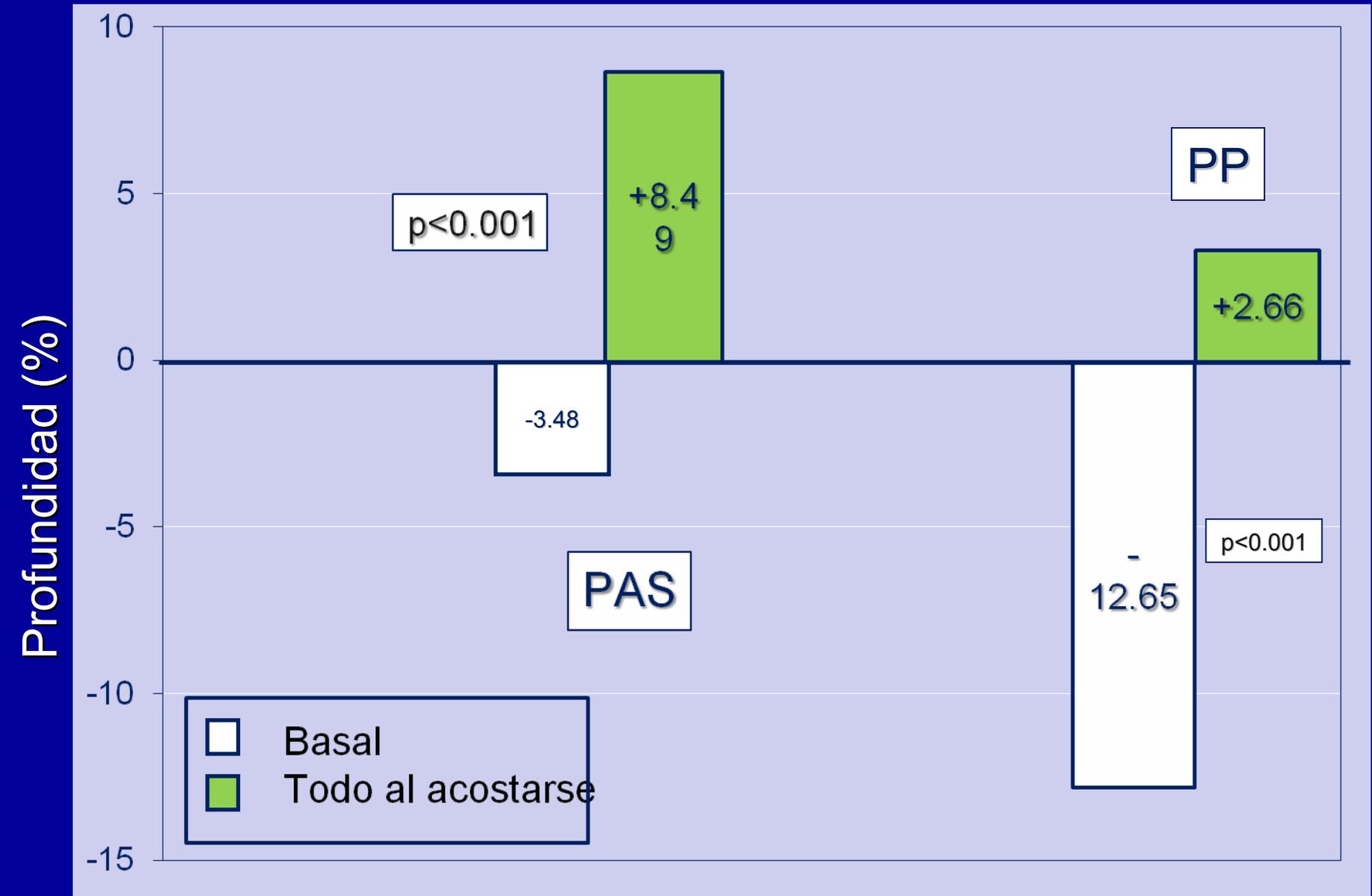
76.9% RISER (100% no-dipper)

Valores MAPA después de “todo al acostarse”

	Cambios en la PAS (mmHg)	Cambios en PAD (mmHg)	Cambios en PP (mmHg)	Cambios en FC (lpm)
24-horas	- 14.1*	- 5.2*	- 8.9*	+ 1,9
Período-Día	- 8.2*	- 2.6**	- 6.2*	+ 1.6
Período-Noche	- 24.7*	- 9.2*	- 13.8*	+ 2.3
Profundidad PA	+ 11.9*	+ 8.9*	+ 15.3*	

* p<0.001; ** p<0.05

Cambios en la Profundidad: PAS y PP



PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso