



# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna  
26-28 Octubre 2011



## Para el Dr. Alex de la Sierra:

- ¿Qué es HTA Resistente?
- ¿Es lo mismo que HTA no controlada?
- ¿Con que cifras (si las conocemos) debemos establecer su definición?
- ¿Qué significa dosis óptimas de fármacos?
- ¿Y el Diurético? ¿Que tipo?

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas

# Hipertensión resistente. Definición, prevalencia y características clínicas

Alejandro de la Sierra  
Hospital Mutua Terrassa  
Universidad de Barcelona



Mútua Terrassa



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

# Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

# Definición Conceptual

- La definición de HTA resistente pretende identificar aquellos pacientes que:
  - Tienen un riesgo mayor de la existencia de causas secundarias de HTA
  - Se deberían beneficiar de maniobras diagnósticas y/o terapéuticas especiales dada la persistencia en el tiempo de niveles elevados de PA a pesar del tratamiento

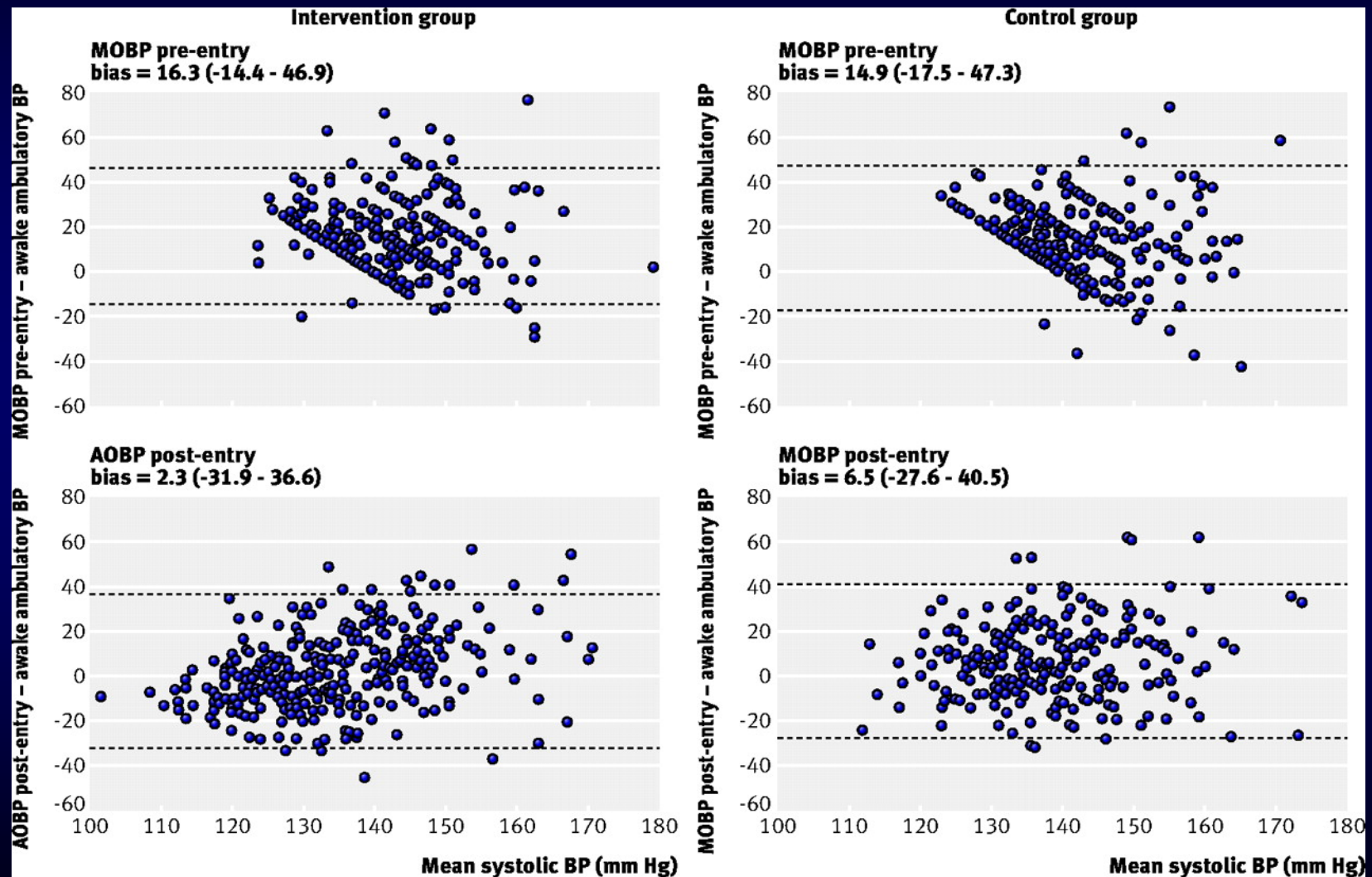
# Definición Operativa

- La HTA resistente se define como aquella situación en la que la PA permanece por encima de los objetivos terapéuticos fijados, apesar del uso conjunto de 3 fármacos antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas.

# Problemas con la definición

- Uno de los 3 fármacos antihipertensivos debe ser un diurético
- Todos los fármacos deben prescribirse en dosis óptimas
- Incluye pacientes cuya PA se encuentra controlada pero que están tratados con 4 o más fármacos
- Se define como una PA que se mantiene por encima de los objetivos terapéuticos
- El diagnóstico se basa exclusivamente en la medida clínica de PA

# Medida de la PA en la consulta. Manual vs. automática





# Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

# Prevalencia de HTA resistente

- La mayoría de datos sobre prevalencia se han obtenido en unidades de referencia. En ellas la prevalencia ha llegado a estimarse en un 20%
  - Estos datos provienen de poblaciones altamente seleccionadas. La resistencia es usualmente la principal causa de derivación a dichas unidades.

*Calhoun DA, et al. Hypertension 2008.  
Redon J, et al. Hypertension 1998.  
Veglio F, et al. Clin Exp Hypertens 2001.  
Muxfeldt ES, et al. Sao Paul J Med 2004.*

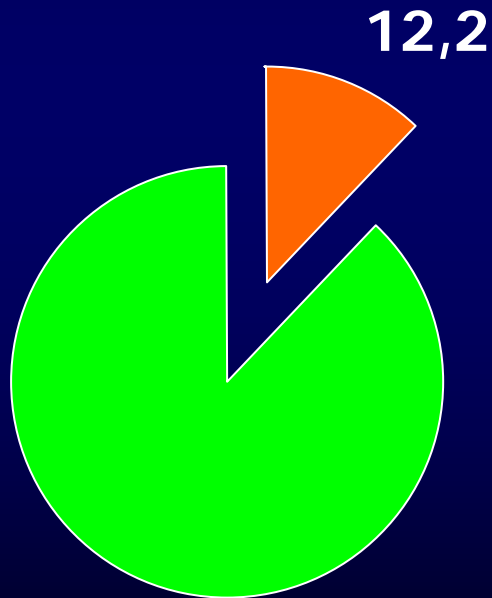
# Prevalencia de HTA resistente

- La prevalencia se ha estimado también, aunque de forma indirecta de algunos ensayos clínicos prospectivos en los que el tratamiento se titula para alcanzar los objetivos terapéuticos en la mayoría de pacientes
  - Estudio ALLHAT:
    - 27% tratados con 3 o más fármacos
    - 66% consiguen el control de PA
  - ASCOT:
    - Doxazosina como tercer fármaco
    - 30% de ellos consiguen el control de PA
  - Todos son pacientes de alto riesgo: Se sobreestima la prevalencia de HTA resistente
  - No todos los pacientes se someten a escaladas terapéuticas hasta conseguir el control: SE infraestima la HTA resistente

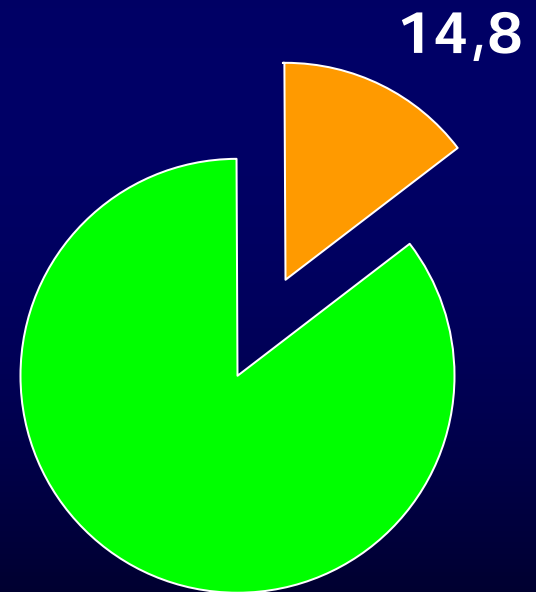
# Prevalencia de HTA resistente en el Registro Español de MAPA.

*Análisis de 68045 pacientes tratados*

Definición clásica  
3 o más fármacos sin control



Definición nueva  
Incluye pacientes controlados con 4 o más fármacos



# Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

**Table 2 Left ventricular structure and function in patients with refractory hypertension (RH) and controls (C)**

	RH ( <i>n</i> = 54)	C ( <i>n</i> = 51)	<i>P</i>
LVIDd (mm)	48 ± 4	47 ± 54	NS
LVIDs (mm)	29 ± 4	29 ± 4	NS
IVST (mm)	11.2 ± 1.5	10.1 ± 1.5	< 0.0003
PWT (mm)	10.1 ± 1.4	9.2 ± 1.3	< 0.0008
RWT (mm)	0.44 ± 0.07	0.41 ± 0.05	< 0.01
LVM (g)	220 ± 27	182 ± 52	< 0.0008
LVM/BSA (g/m <sup>2</sup> )	120 ± 27	100 ± 23	< 0.0001
LVM/height <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	51 ± 13	42 ± 11	< 0.0003
SF (%)	40.2 ± 6	38.6 ± 6	NS
E/A	1.02 ± 0.27	1.21 ± 0.41	< 0.009

RH, refractory hypertensives; C, control group; LVIDd, left ventricular internal diameter diastole; LVIDs, left ventricular internal diameter systole; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; LVM, left ventricular mass; BSA, body surface area; SF, shortening fraction; E/A, early diastolic peak flow velocity (E)/late diastolic peak flow velocity (A).

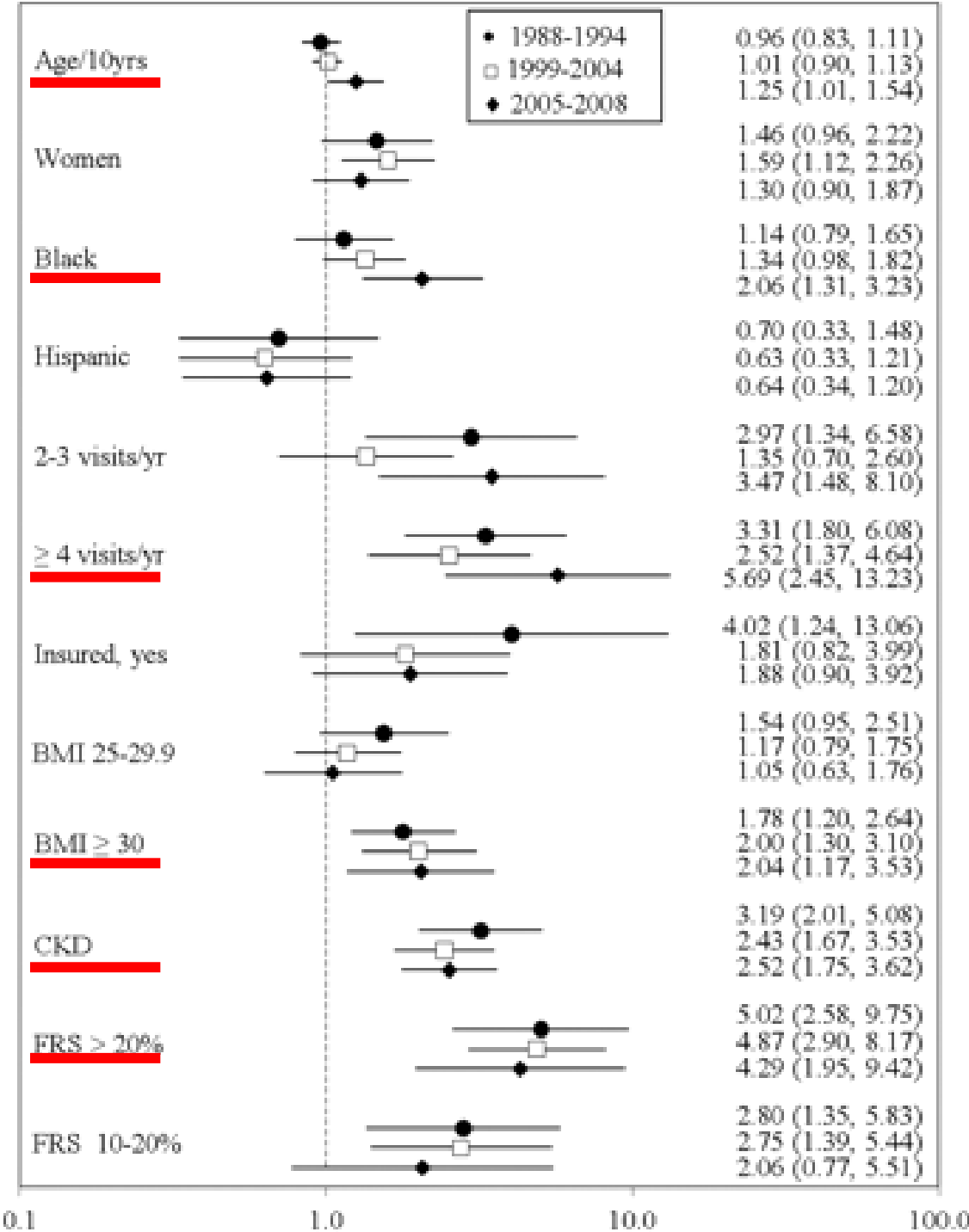
**Table 3 Carotid ultrasonographic parameters in patients with refractory hypertension (RH) and controls (C)**

	RH ( <i>n</i> = 54)	C ( <i>n</i> = 51)	<i>P</i>
CCA IMT (mm)	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2	< 0.001
CCA diameter (mm)	6.3 ± 0.7	5.7 ± 0.6	< 0.001
RWT (mm)	0.17 ± 0.08	0.26 ± 0.07	< 0.001
Prevalence of increased thickness (%)			
≥ 0.8 mm	77	49	< 0.005
≥ 0.9 mm	58	29	< 0.005
≥ 1.0 mm	36	14	< 0.01
Prevalence of plaques (%)	65	32	< 0.05

CCA, common carotid artery; IMT, intima–media thickness; RWT, relative wall thickness; RH, refractory hypertensives; C, control group.

Carotid intima–media thickness and carotid diameter are reported as means of all measurements on both right and left carotid arteries.

# Factors associated with treatment resistance in NHANES



Egan BM, et al. Circulation 2011



# Predictores de la resistencia a 3 o más fármacos en el estudio ASCOT (prevalencia cercana al 50%)

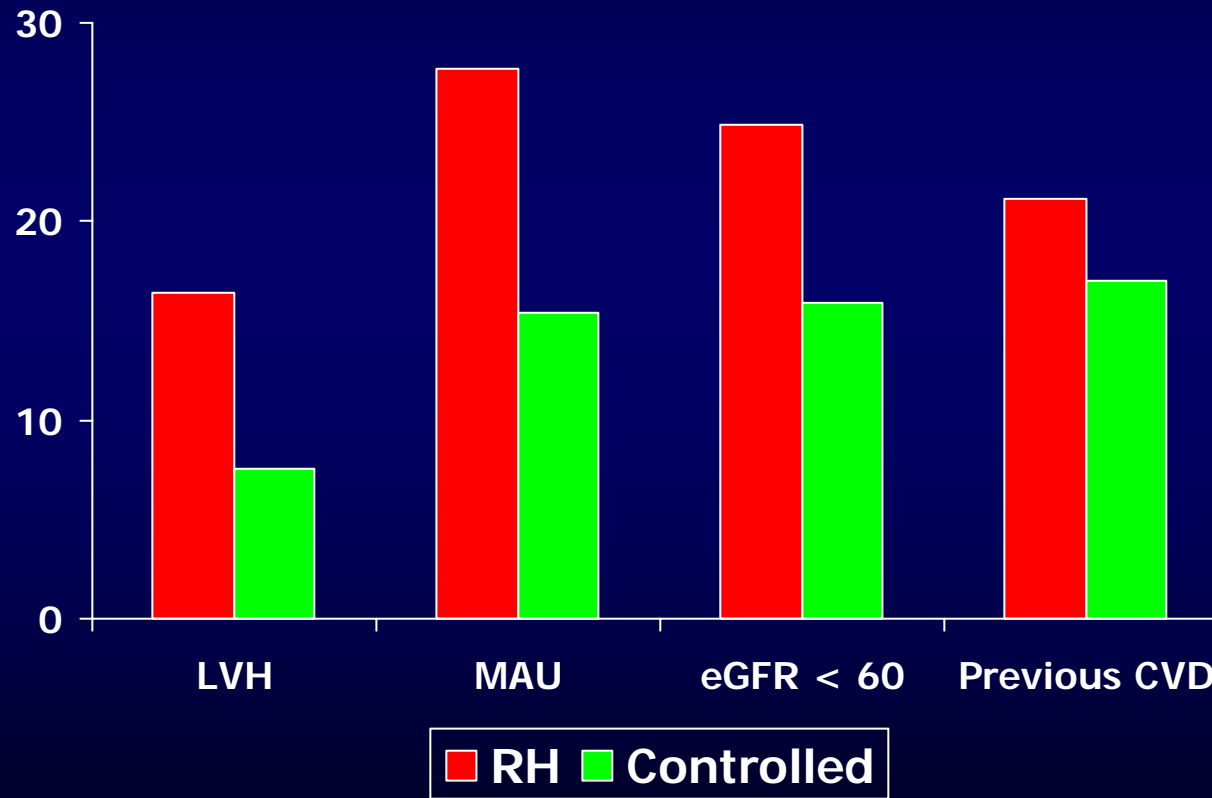
- Factores predictores:
  - PAS basal
  - Diabetes
  - HVI
  - Sexo varón
  - Obesidad
  - Ingesta de alcohol
- Factores protectores (predictores negativos)
  - Asignación al grupo de amlodipino ± perindopril
  - Uso previo de AAS
  - Asignación al grupo atorvastatina

# Clinical factors associated with RH

A group of 14461 RH compared to 13436 controlled patients while on  $\leq 3$  drugs

	MOR	95% CI	P
Duration of hypertension, years	1.07	1.06-1.08	<0.001
BMI $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup>	1.62	1.32-1.99	<0.001
Abdominal obesity, (yes vs no)	1.43	1.16-1.76	0.001
LVH on ECG, (yes vs no)	2.32	1.76-3.06	<0.001
UAE > 30 mg/g	2.19	1.74-2.76	<0.001
eGFR < 60, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.40	1.11-1.71	0.003

# TOD and CVD in RH and controlled patients



P<0.001 for all comparisons

# Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente
  - HTA resistente verdadera o falsa
  - HTA resistente, PA nocturna y patrón circadiano

# Prevalencia de HTA pseudorresistente en unidades de referencia

- Grupo de HTA resistente de la Societat Catalana d'Hipertensió<sup>1</sup>
  - 144 pacientes: 28% con PA 24-h < 130/80
- Registro de HTA resistente de la SEH-LELHA<sup>2</sup>
  - 356 pacientes: 24% con PA 24-h < 130/80

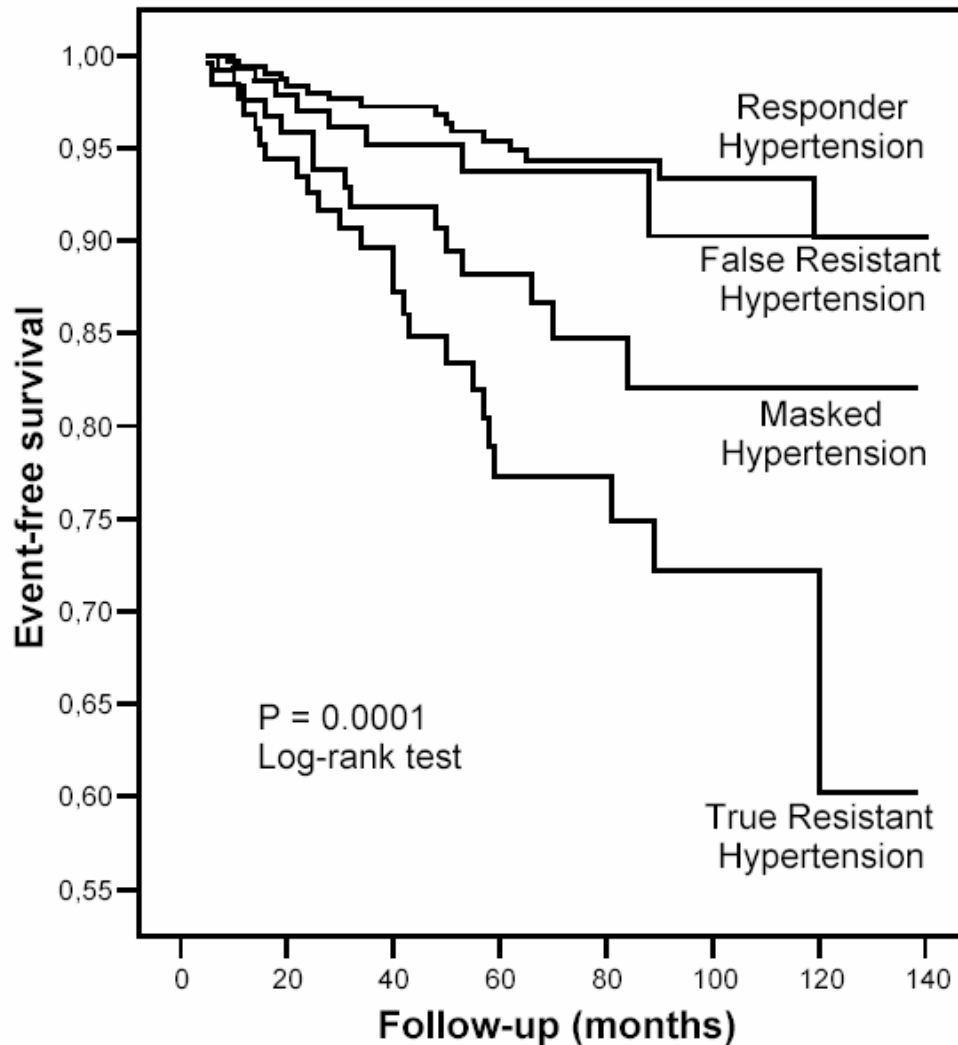
<sup>1</sup>Oliveras A, Armario P, Hernandez R, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, Roca A, de la Sierra A. *J Human Hypertens* 2010

<sup>2</sup>Oliveras A, Armario P, Martell N, Ruilope LM, de la Sierra A. *Hypertension* 2011

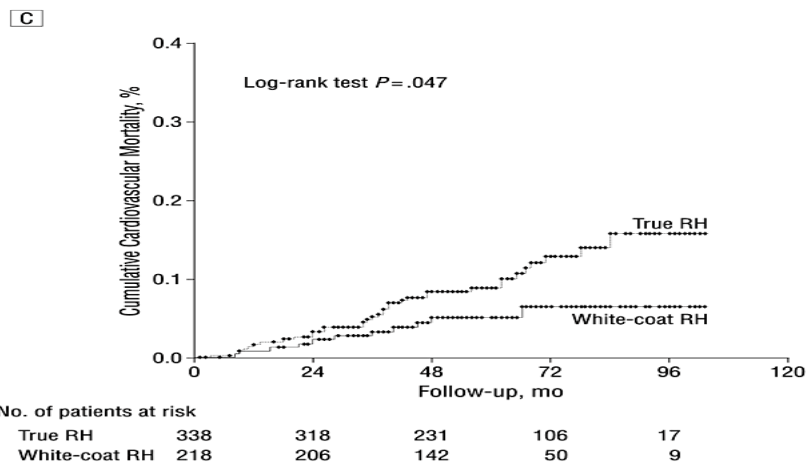
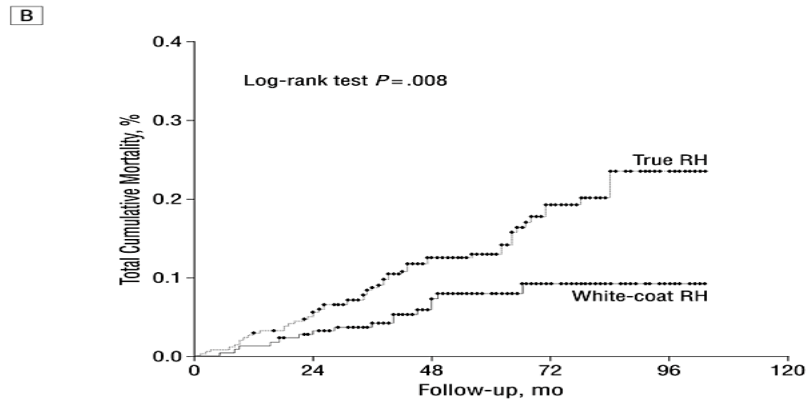
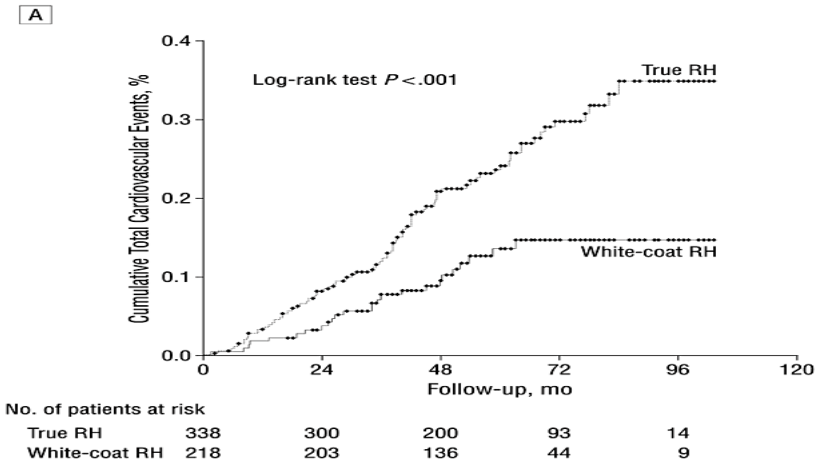
# HTA pseudorresistente en el Registro Español de MAPA. Análisis de 8295 pacientes con HTA resistente

- PA diurna < 135/85 mmHg  
– 44.1%
- PA 24-hour < 130/80 mmHg  
– 37.5%
- PA nocturna < 120/70 mmHg  
– 31.8%

# Significado pronóstico de la resistencia verdadera o falsa, basada en la MAPA



# Episodios cardiovasculares y mortalidad global y cardiovascular en pacientes con HTA resistente verdadera o falsa



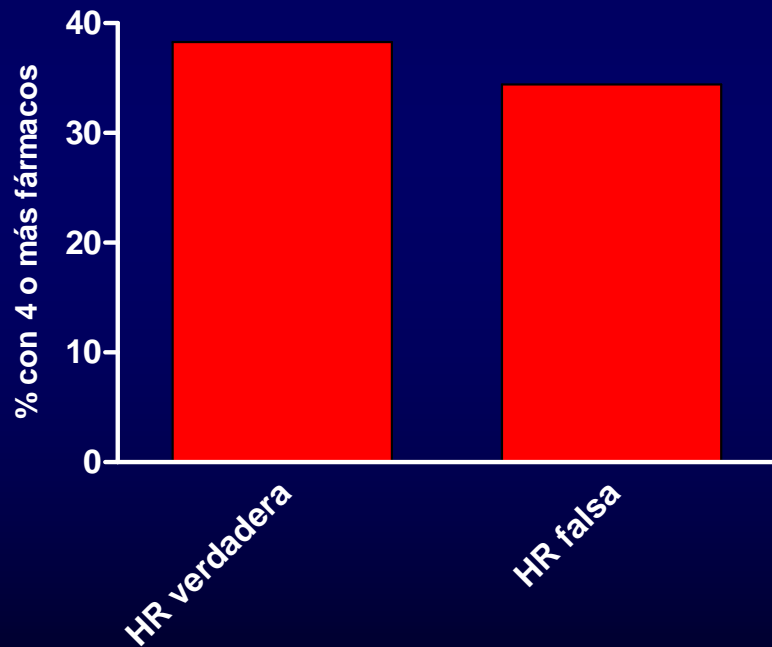


## Diferencias clínicas entre pacientes con HTA resistente verdadera (PA 24-h > 130 y/o 80 mmHg) o falsa (PA 24-h < 130/80 mmHg)

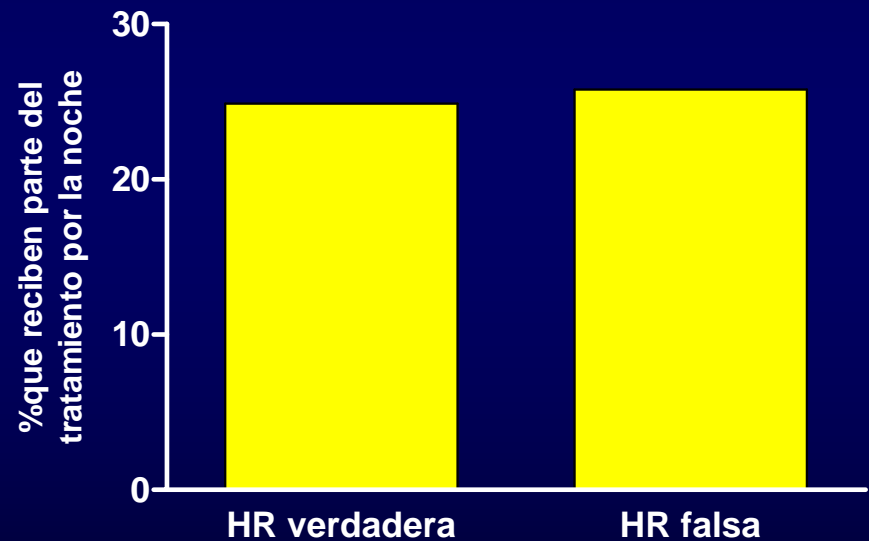
	HR verdadera (n=5182)	HR falsa (n=3113)	P
Edad (años)	64.0±11.7	65.0±10.9	<0.001
Sexo (% de mujeres)	45.4	54.0	<0.001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30.4±4.7	30.5±5.0	0.228
Duración de la HTA (años)	11.4 ± 8.7	10.5 ± 8.2	<0.001
Diabetes (%)	35.1	27.8	<0.001
Dislipidemia (%)	48.0	50.1	0.087
Fumadores (%)	14.8	10.3	<0.001

# HTA resistente (HR) verdadera o falsa. Número de fármacos y posología

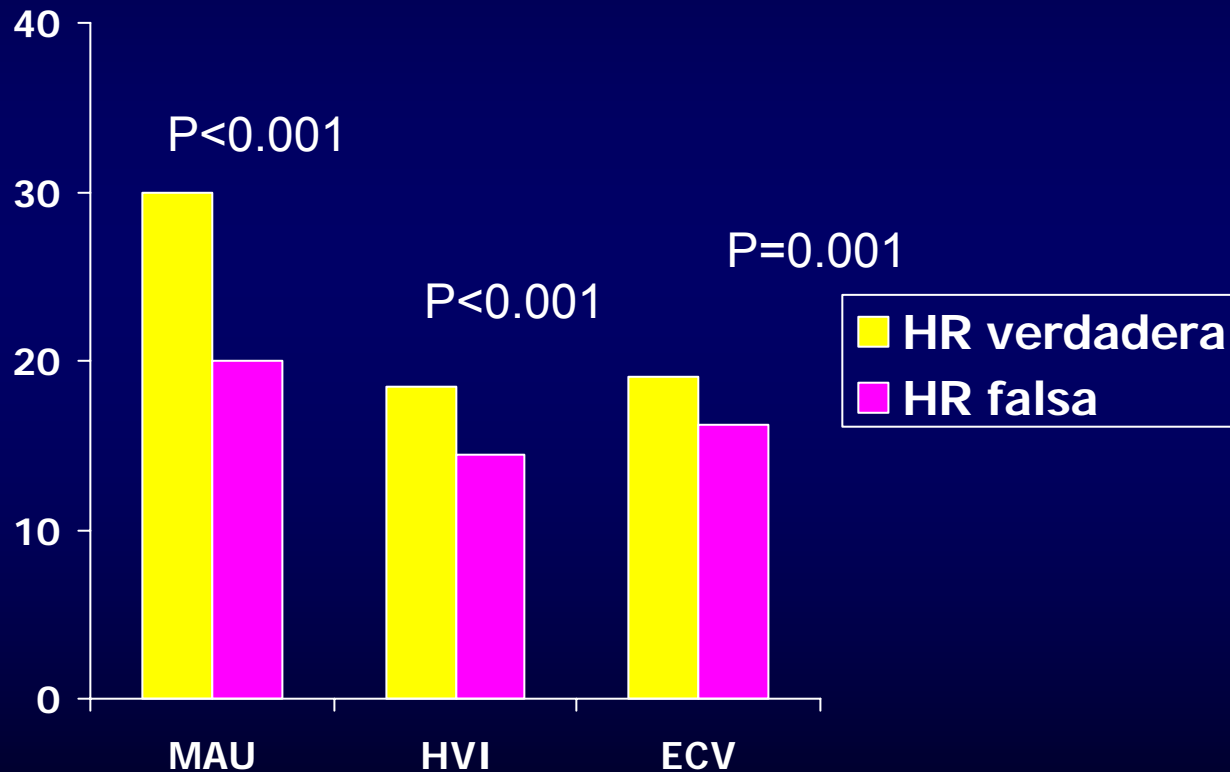
$P < 0.001$



$P = 0.319$

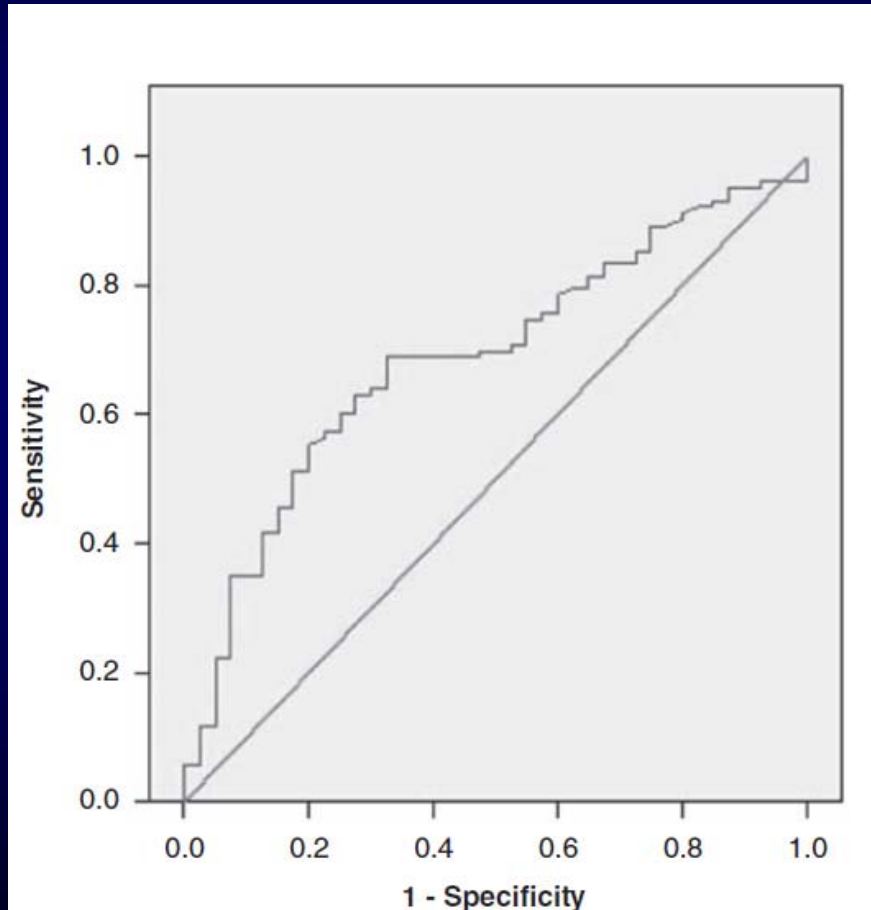


# LOD y ECV en pacientes con HR verdadera o falsa



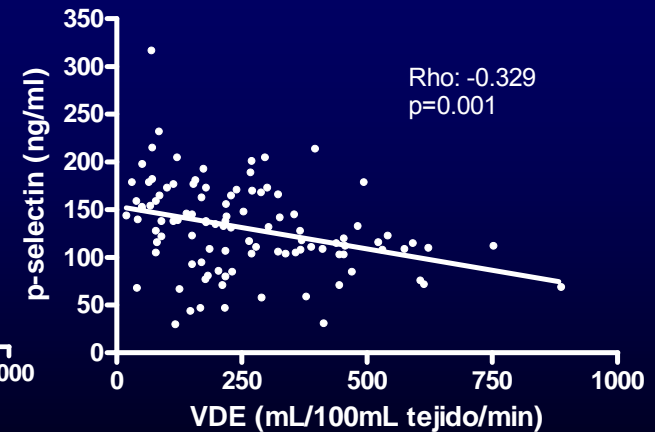
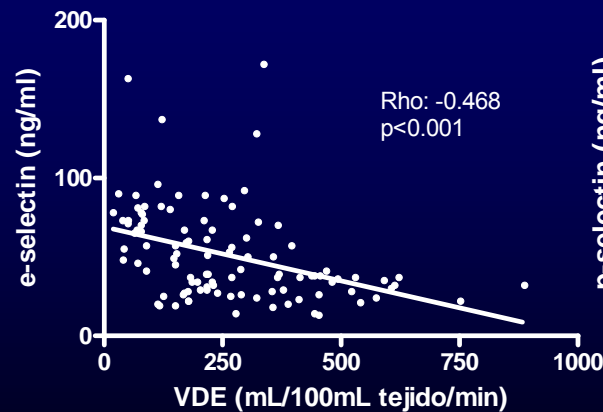
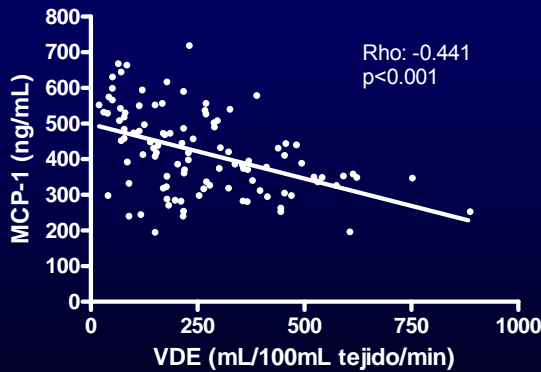
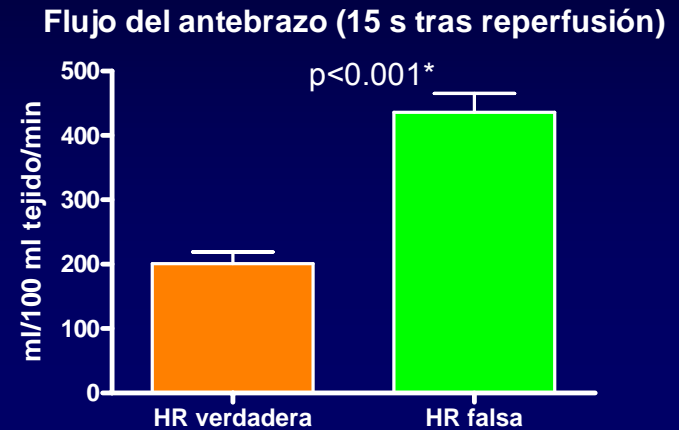
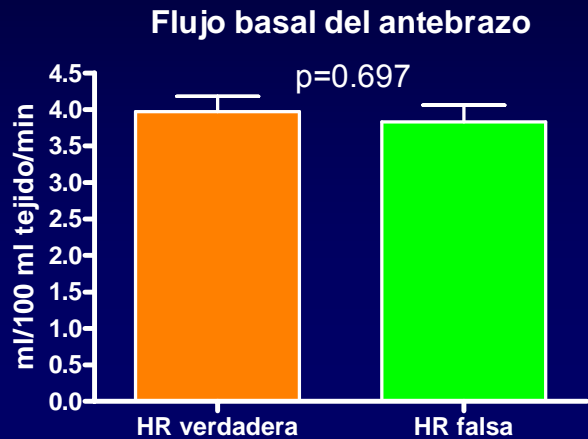
# Curva ROC de la asociación entre EUA y HR verdadera

144 pacientes con HR procedentes del área de Barcelona

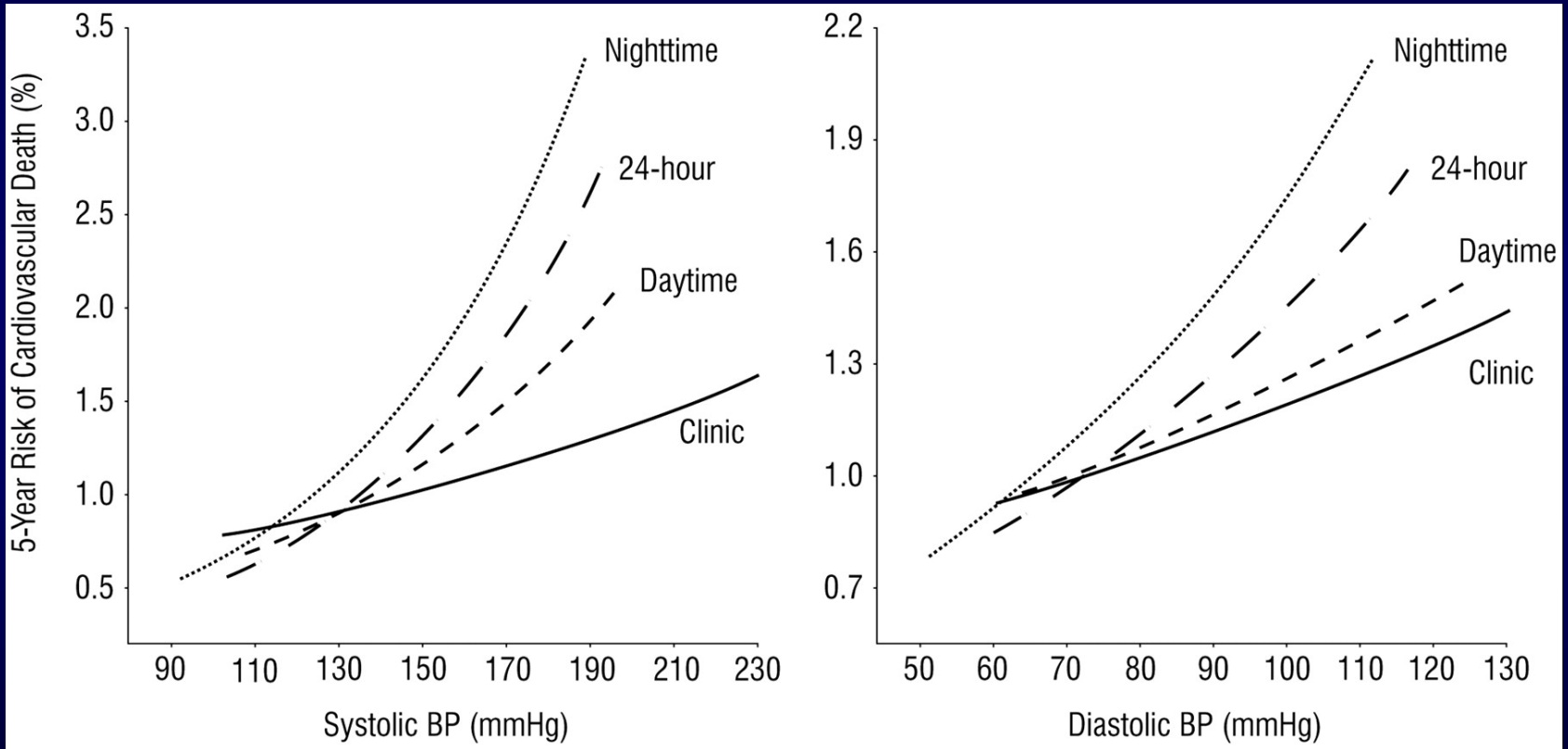


Mejor asociación obtenida con el valor de 15 mg/24h

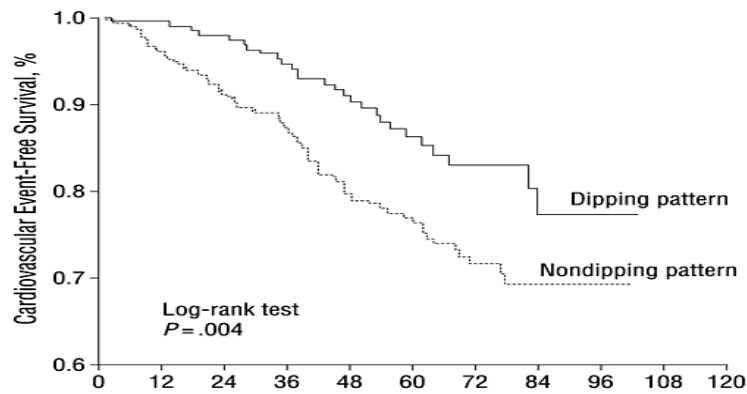
# Función endotelial y biomarcadores en la HR verdadera o falsa



# Mayor valor predictivo de la PA nocturna en la mortalidad CV

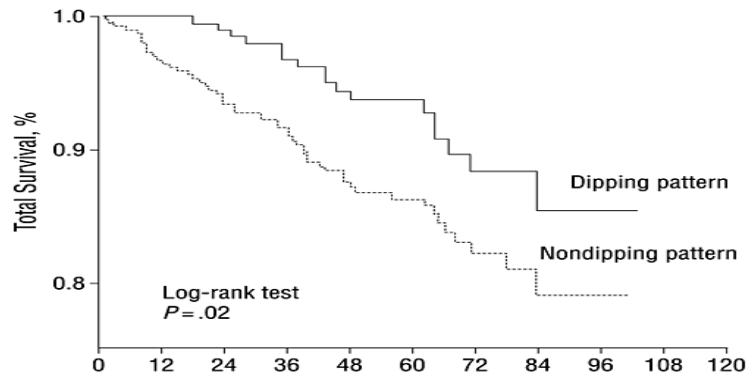


# Pronóstico de la reducción nocturna de la PA en la HTA resistente



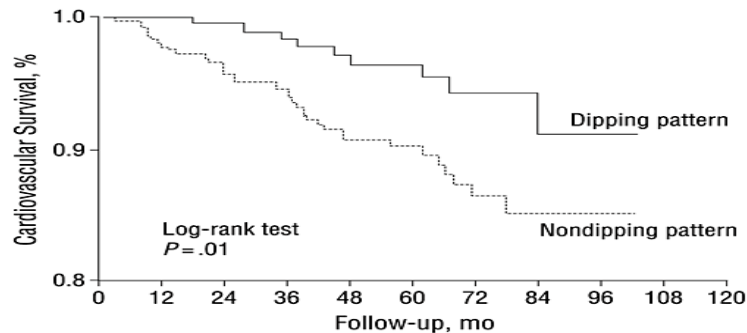
No. of patients at risk

Dipping pattern	194	185	132	58	10
Nondipping pattern	360	316	203	79	13



No. of patients at risk

Dipping pattern	194	188	141	66	11
Nondipping pattern	360	334	231	90	15



No. of patients at risk

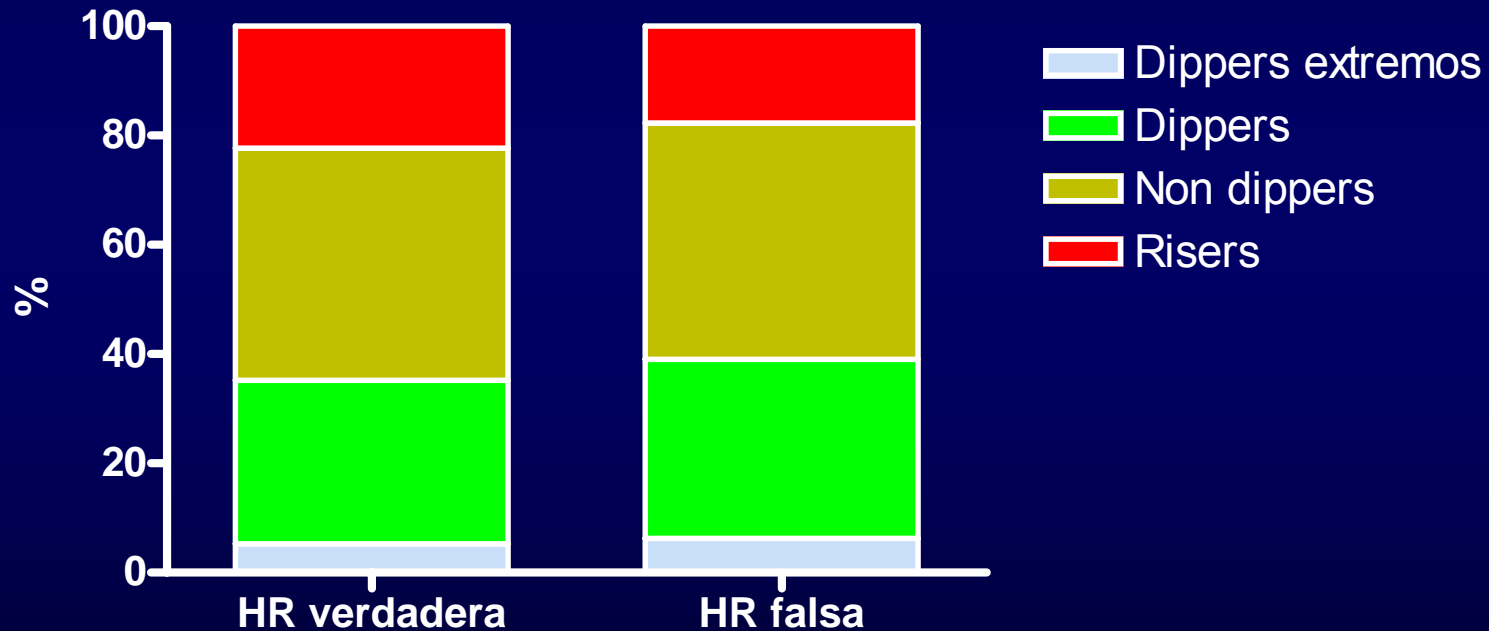
Dipping pattern	194	188	141	66	11
Nondipping pattern	360	334	231	90	15

# MAU y PA nocturna

- 356 pacientes con HTA resistente procedentes de las unidades de HTA españolas
- La MAU (>2.5 mg/mmol en varones o >3.5 mg/mmol en mujeres in 3 muestras de orina primomatinal) se detectó en el 47%.
- Tras ajustar por edad y sexo los determinantes clínicos de la MAU fueron:
  - Un eFG reducido (OR: 2.8; IC 95%: 1.6-5)
  - Una PAS nocturna elevada (OR para 10 mmHg: 1.14; IC 95%: 1.01-1.26)



# Patrones circadianos en pacientes con HTA resistente verdadera o falsa



La distribución de patrones fue significativamente distinta ( $p < 0.001$ ) debido a la mayor proporción de risers en el grupo con HR verdadera (22.3% vs. 17.7%)

# Conclusiones (I)

- La HTA resistente o refractaria representa un problema importante en la práctica clínica. Más del 10% de la población hipertensa muestra una PA no controlada a pesar de la utilización simultánea de 3 o más fármacos antihipertensivos.
- El pronóstico de la HTA resistente es probablemente malo, aunque no se ha evaluado de forma adecuada en estudios prospectivos en relación al resto de la población hipertensa. En comparación con los pacientes controlados los hipertensos resistentes tienen más agregación de factores de riesgo y lesión de órgano diana.
- La MAPA juega un papel fundamental en la separación entre HTA resistente verdadera y falsa o pseudoresistente.

# Conclusiones (II)

- La HTA resistente verdadera se asocia con un mayor grado de LOD, enfermedad avanzada, patrón circadiano no dipper o riser y, como consecuencia de ello, los pacientes presentarán una mayor morbimortalidad CV.
- No obstante, ello no significa que la HTA pseudorresistente sea una condición inocua, dado que también se observa en estos pacientes agregación de factores de riesgo, LOD y antecedentes de ECV.