



# HTA refractaria



Marine Bourguet,  
R4 MI Gandia.  
Tutor: Carlos Tornero  
09/05/2014.

# Introducción

---

- ❑ Definición. Epidemiología.
- ❑ Como hacer el diagnóstico ?
- ❑ Tratamiento farmacológico : que añadir ?
- ❑ Nuevas estrategias no farmacéuticas
- ❑ Pronóstico
- ❑ Conclusiones



# Bibliografía

---

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

*The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*

**Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension  
in the Community**

**A Statement by the American Society of Hypertension and the  
International Society of Hypertension**

*The Journal of Clinical Hypertension* Vol 16 | No 1 | January 2014

Special Communication

**2014 Evidence-Based Guideline for the Management  
of High Blood Pressure in Adults**

Report From the Panel Members Appointed  
to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

**JAMA** February 5, 2014 Volume 311, Number 5

# Caso clínico (1)

---



- ❑ Mujer de 62 años, sin hábitos tóxicos, obesa.
- ❑ HTA de 10 años de evolución, con control irregular.  
Tto: candesartan 16mg + Hctz 25mg + atenolol 100mg
- ❑ DM-II de 15 años de evolución, mal controlada (HbA1c 8,8%), sin complicaciones, con Metformina/Sitagliptina
- ❑ Remitida desde Urgencias tras emergencia HTA 214/135, con leve deterioro de función renal (creat 1.3), ahora en limite (1.1). No proteinuria, sedimento normal. ECG normal.  
→ Probable nefroangiosclerosis incipiente
- ❑ Refiere tomar bien su tto, recoge todo. Aquagym 3x/semana.
- ❑ Trae auto-contrroles domiciliarios : TA media 165-170/100.

# Pregunta 1

---



- ❑ Podemos afirmar que tiene HTA refractaria ?  
(tto: Candesartan 16mg + Hctz 50mg + Atenolol 100mg)
- ❑ 1. Sí, porque toma 3 fármacos incluyendo un ARA-II o IECA.
- ❑ 2. Sí, porque toma 3 fármacos incluyendo un diurético.
- ❑ 3. No, porque toma 3 fármacos, pero no lleva la asociación IECA + ARA-II.
- ❑ 4. No, porque toma 3 fármacos, pero no a dosis máximas.
- ❑ 5. No, porque lo que tiene probablemente sea un feocromocitoma.

# Definición HTA refractaria

---

- ❑ TA > 140/90 a pesar de una estrategia terapéutica que incluye medidas higieno-dietéticas, y tratamiento farmacológico con 3 fármacos de clases distintas, a dosis máximas, incluyendo un diurético.
- ❑ NO requiere obligatoriamente el uso de ARA-II/IECAs
- ❑ Epidemiología :
  - Prevalencia HTA en población general : 30-45%.
  - HTA refractaria : Según estudios, entre 5-30% de la población hipertensa.  
Se estima prevalencia real < 10%.

# Métodos diagnósticos

---

- ❑ Auto-medida de PA en domicilio (AMPA) :
  - ❑ al menos 3-4 días consecutivos, idealmente 7.
  - ❑ Medidas mañana y noche, sentado, 2 tomas consecutivas.
- ❑ Monitorización ambulatoria PA (MAPA) o Holter TA:
  - ❑ Valorar patrón nocturno, TA durante actividades habituales, y variabilidad TA.
  - ❑ Indicado si discordancia entre auto-controles domiciliarios y cifras en la consulta, o sospecha de HTA refractaria.
- ❑ Ambos han demostrado el mismo grado de correlación con el daño orgánico y con el pronóstico global.

# Definición HTA según método

---

**TABLE 6. Definitions of hypertension by office and out-of-office blood pressure levels**

Category	Systolic BP (mmHg)		Diastolic BP (mmHg)
<b>Office BP</b>	<b>≥140</b>	<b>and/or</b>	<b>≥90</b>
Ambulatory BP			
Daytime (or awake)	≥135	and/or	≥85
Nighttime (or asleep)	≥120	and/or	≥70
24-h	≥130	and/or	≥80
<b>Home BP</b>	<b>≥135</b>	<b>and/or</b>	<b>≥85</b>

BP, blood pressure.



## Pregunta 2

---



- ❑Cuál sería el objetivo de TA para esta paciente ?  
(Mujer 62 años, DM, obesidad)
  
- ❑ 1. TA < 150/90
- ❑ 2. TA < 140/90
- ❑ 3. TA < 140/85
- ❑ 4. TA < 135/85
- ❑ 5. TA < 130/80

# Objetivos terapéuticos ESH 2013

## Blood pressure goals in hypertensive patients

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>A SBP goal &lt;140 mmHg:</b>		
a) is recommended in patients at low–moderate CV risk;	I	B
b) is recommended in patients with diabetes;	I	A
c) should be considered in patients with previous stroke or TIA;	IIa	B
d) should be considered in patients with CHD;	IIa	B
e) should be considered in patients with diabetic or non-diabetic CKD.	IIa	B
In elderly hypertensives less than 80 years old with SBP $\geq$ 160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A
In fit elderly patients less than 80 years old SBP values <140 mmHg may be considered, whereas in the fragile elderly population SBP goals should be adapted to individual tolerability.	IIb	C
In individuals older than 80 years and with initial SBP $\geq$ 160 mmHg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg provided they are in good physical and mental conditions.	I	B
A DBP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended. It should nevertheless be considered that DBP values between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated.	I	A

# Objetivos terapéuticos JNC8 2014

---

## Recommendation 1

In the general population aged  $\geq 60$  years, initiate pharmacologic treatment to lower blood pressure (BP) at systolic blood pressure (SBP)  $\geq 150$  mm Hg or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mm Hg and treat to a goal SBP  $< 150$  mm Hg and goal DBP  $< 90$  mm Hg. (Strong Recommendation - Grade A)

## Corollary Recommendation

In the general population aged  $\geq 60$  years, if pharmacologic treatment for high BP results in lower achieved SBP (eg,  $< 140$  mm Hg) and treatment is well tolerated and without adverse effects on health or quality of life, treatment does not need to be adjusted. (Expert Opinion - Grade E)

## Recommendation 2

In the general population  $< 60$  years, initiate pharmacologic treatment to lower BP at DBP  $\geq 90$  mm Hg and treat to a goal DBP  $< 90$  mm Hg. (For ages 30-59 years, Strong Recommendation - Grade A; For ages 18-29 years, Expert Opinion - Grade E)

## Recommendation 3

In the general population  $< 60$  years, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP  $\geq 140$  mm Hg and treat to a goal SBP  $< 140$  mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

## Recommendation 4

In the population aged  $\geq 18$  years with chronic kidney disease (CKD), initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP  $\geq 140$  mm Hg or DBP  $\geq 90$  mm Hg and treat to goal SBP  $< 140$  mm Hg and goal DBP  $< 90$  mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

## Recommendation 5

In the population aged  $\geq 18$  years with diabetes, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP  $\geq 140$  mm Hg or DBP  $\geq 90$  mm Hg and treat to a goal SBP  $< 140$  mm Hg and goal DBP  $< 90$  mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

# HTA refractaria : Diagnóstico

---



# HTA refractaria ficticia : por falta de adherencia

---

- ❑ Se estima que más del 50% de las HTA refractarias corresponden realmente a problemas de adherencia !!
  - Tras 6 meses, más del 30% habrán dejado su tto inicial
  - Todos los días, un 10% olvidan su tto.
- ❑ Como valorar la adherencia ?
  - Efectos secundarios ?
  - Pistas : estilo de vida poco sano, actitud negativa ante fármacos en general, opinión de familiares...
  - En algunos casos : valorar suspender todo para reiniciar con régimen más sencillo

# HTA refractaria ficticia :

## otras causas

---

- ❑ Técnica de medida inadecuada : por manguito demasiado estrecho para brazo en paciente con sobrepeso
- ❑ Pseudohipertensión : Por arterias calcificadas (en ancianos) con dificultad para ocluir la arteria braquial



# HTA refractaria verdadera

---

- ❑ Por falta de adherencia a medidas higieno-dietéticas :
  - Ingesta de sal o de alcohol: disminuye eficacia ttt, sobretudo de ARA-II e IECAs, por retención H<sub>2</sub>O-Na con aumento volemia.
  - Obesidad : Insulinorresistencia → aumento insulinemia → estimula sistema simpático → VC sistémica
- ❑ Por HTA secundaria no detectada
- ❑ Por daño orgánico avanzado irreversible (sobretudo renal)



# Pregunta 3

---



- Qué pruebas deberíamos realizar para buscar una posible HTA 2ria ? (no refiere síntomas orientativos)
  - 1. Analítica completa con glucosa, función renal, Na, K, Cl, Ca, gasometría venosa, Hgma, TSH, PTH.
  - 2. (1) + orina 24h con metanefrinas-catecolaminas y cortisol, Aldosterona y ARP en sangre, Eco-doppler renal, considerar polisomniografía.
  - 3. (1) + Ecocardio, sedimento, microalbuminuria
  - 4. (1) + RM cerebral
  - 5. (1) + Ácido vanilmandélico en orina 24h, Aldosterona en orina, cortisol sérico a las 8h, Eco-doppler renal



# Descartar siempre HTA secundaria !

---

- ❑ Prevalencia : 5-10% del total de hipertensos
- ❑ Anamnesis dirigida (paciente previamente bien controlado)
- ❑ Estudio orientado según sospecha (clínica, analítica)
- ❑ Propuesta de estudio mínimo :
  - Analítica : glucosa, función renal, electrolitos incluyendo Ca, gasometría venosa, hemograma, TSH, PTH.
  - Catecolaminas-metanefrinas libres fraccionadas en orina 24h
  - Eco-Doppler de arterias renales
  - Relación aldosterona/ARP en sangre, cortisol en orina 24h.
  - Valorar polisomnografía, Angio-TAC aortico.

# Etiologías HTA secundaria

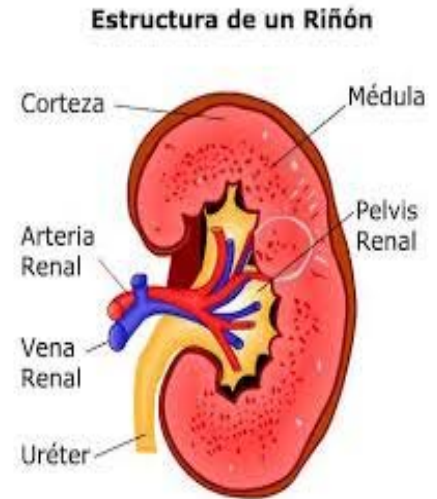
---

## □ Renal :

- Afectación parenquimatosa 1<sup>ra</sup> (GN), 2<sup>da</sup> (DM), unilat (x reflujo)
- Alteración de función renal, sedimento patológico

## □ Vasculorrenal :

- Arteriosclerosis, fibrodisplasia, arteritis de grandes vasos
- Sospechar ante : HTA refractaria + aterosclerosis difusa, riñón atrófico unilateral, alteración de función renal tras inicio de IECA/ ARA-II, EAP recurrentes



# Etiologías HTA secundaria

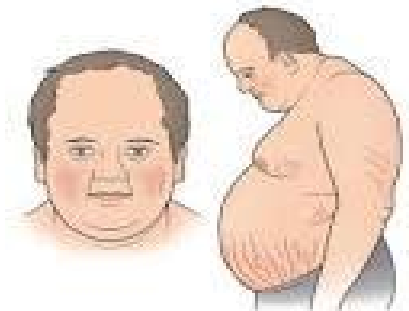
---

## □ Endocrino :

- **Hiperaldosteronismo** (adenoma suprarrenal secretor) : hipopotasemia, alcalosis metabólica
- **Sd Cushing** (exógeno o endógeno) : obesidad troncular, estrias, hipopotasemia y alcalosis metabólica
- **Feocromocitoma** : crisis adrenérgicas (cefalea, sudoración, palpitaciones), MCD idiopática
- **Hipertiroidismo, hiperparatiroidismo**

## □ Coartación de aorta : HTA en MMSS

- ## □ SAOS (+/- obesidad) : hipoxia nocturna, estimulación de quimiorreceptores y falta de sueño → VC sistémica



# HTA 2ª a fármacos



- ❑ **AINEs** : aumenta TA en todos ! (Salvo AAS)  
inhibición COX-2 → retención Na.
- ❑ **Corticoides** : efecto mineralocorticoide
- ❑ **Simpaticomiméticos** : en BD, spray nasal, oftálmicos
- ❑ **Antidepresivos inhibidores recaptación serotonina-noradrenalina** :  
**Venlafaxina, duloxetina**
- ❑ **Inmunosupresores anticalcineurínicos** : ciclosporina, tacrolimus.  
VC A.afereente con estimulación SRAA
- ❑ **EPO** : aumento resistencias periféricas por aumento viscosidad
- ❑ **Cafeína** : VC y efecto inotrope positivo
- ❑ **Anticonceptivos orales**

# HTA refractaria : como llegar al diagnóstico ?

---

- ❑ Valorar posible problema de **adherencia**, al ttt y a medidas dietéticas.
- ❑ Valorar indicios de HTA **secundaria**, y estudio minimo
- ❑ Siempre valorar con **Holter-TA** :
  - ❑ Inicialmente para descartar una falsa HTA refractaria (efecto bata blanca)
  - ❑ Para ayudar a valorar el perfil del paciente
  - ❑ Repetido, para valorar la respuesta a fármacos.

# HTA refractaria : Estrategias terapéuticas

---



# Pregunta 4

---

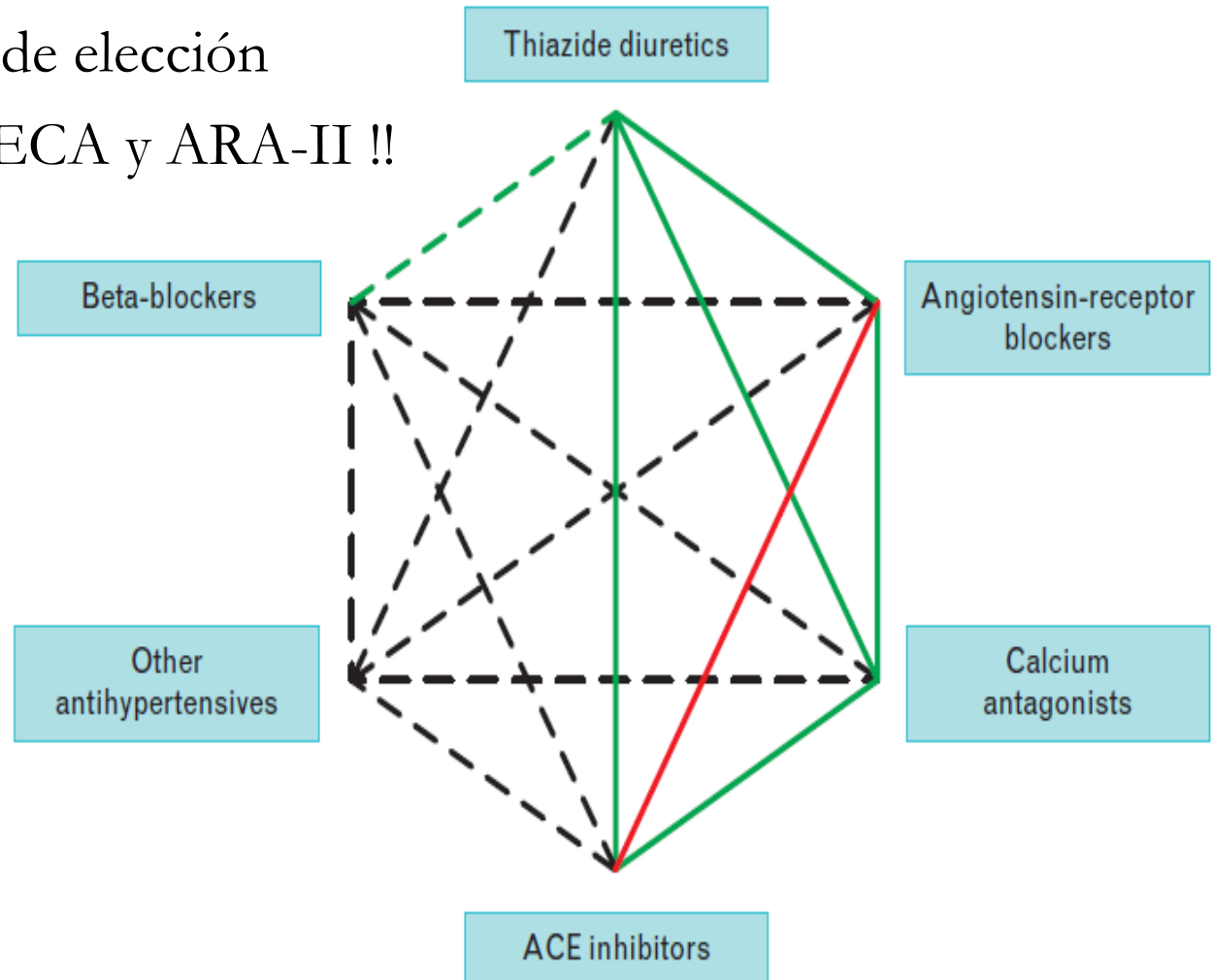


- ❑ Optimizamos su tto con Candesartan, Hctz y Atenolol, a dosis máximas. Estudio de causas 2rias negativo. Holter-TA con media diurna 165/100 y nocturna 140/85.
- ❑ Cual sería el siguiente paso para intensificar el ttto ?
  - 1. Enalapril
  - 2. Furosemida
  - 3. Manidipino
  - 4. Espironolactona
  - 5. Doxazosina

# HTA refractaria verdadera : Qué añadimos ?

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial

- ❑ Subir a dosis máximas
- ❑ Añadir la 4ª clase de elección
- ❑ NO ASOCIAR IECA y ARA-II !!





# HTA refractaria verdadera :

## Qué añadimos ? Otros anti-HTA

---

- Espironolactona (Eplerenona) :
  - Eficacia por hiperaldosteronismo 1rio no detectado, o porque la secrecion de aldosterona escapa del bloqueo temprano del sistema Renina-Angiotensina.
  - Además, indicada en IC
  - Si asociación con IECA-ARA2 : vigilar función renal y K !!
- Amiloride : diurético ahorrador de potasio (tubo colector)
- Alfa-bloqueante : Doxazosina (VD periférica)

# HTA refractaria verdadera :

## Qué añadimos ? Otros anti-HTA

---

- Acción central : Inhiben SN simpático → VD perif
  - Clonidina (parche), moxonidina
  - Alfa-metil-dopa : en pre-eclampsia
  - Efectos 2rios importantes : sequedad buccal, mareos
- VD directo : Actúan en M. liso vascular
  - Hidralazina, minoxidil
  - Efectos 2rios : edemas (asociar furosemida), taquicardia
- No recomendados Antagonistas endotelina (bosentán):  
No han demostrado eficacia en HTA, elevada tasa de efectos 2rios
- Ensayos : antag vasopresina, donantes de NO, inh de endopeptidasa, inh de sintasa de aldosterona...

# Pregunta 5

---



- ❑ Vuelve a presentar crisis HTA, con creat 1.6, y K 5.9 mEq/l. Ya lleva tratamiento con Candesartan, Hctz, Atenolol, y Manidipino, todos a dosis máximas.
- ❑ Cual sería el siguiente paso para intensificar el ttto ?
  - 1. Denervación renal
  - 2. Doxazosina
  - 3. Perindopril
  - 4. Espironolactona
  - 5. Cualquiera de las opciones es válida

# HTA refractaria : Estrategias no farmacéuticas

---



# Estimulación de baroreceptor carotídeo

---

- ❑ Estimulación continua eléctrica de los nervios del seno carotídeo, de implantación quirúrgica.
- ❑ Estudios con eficacia hasta 53 meses, sobretodo si cifras previas muy altas, y también constatado con autocontroles domiciliarios.
- ❑ Complicaciones locales reversibles.
- ❑ Requiere más datos sobre seguridad, eficacia a más largo plazo, mejoras de la técnica de implantación y tiempo de vida de la batería.

# Estimulación de baroreceptor carotídeo

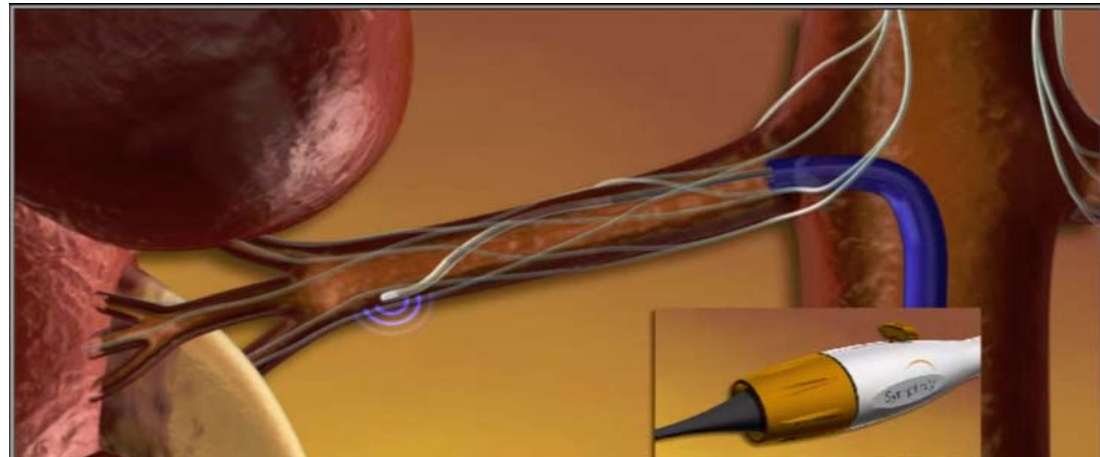
---



# Denervación renal

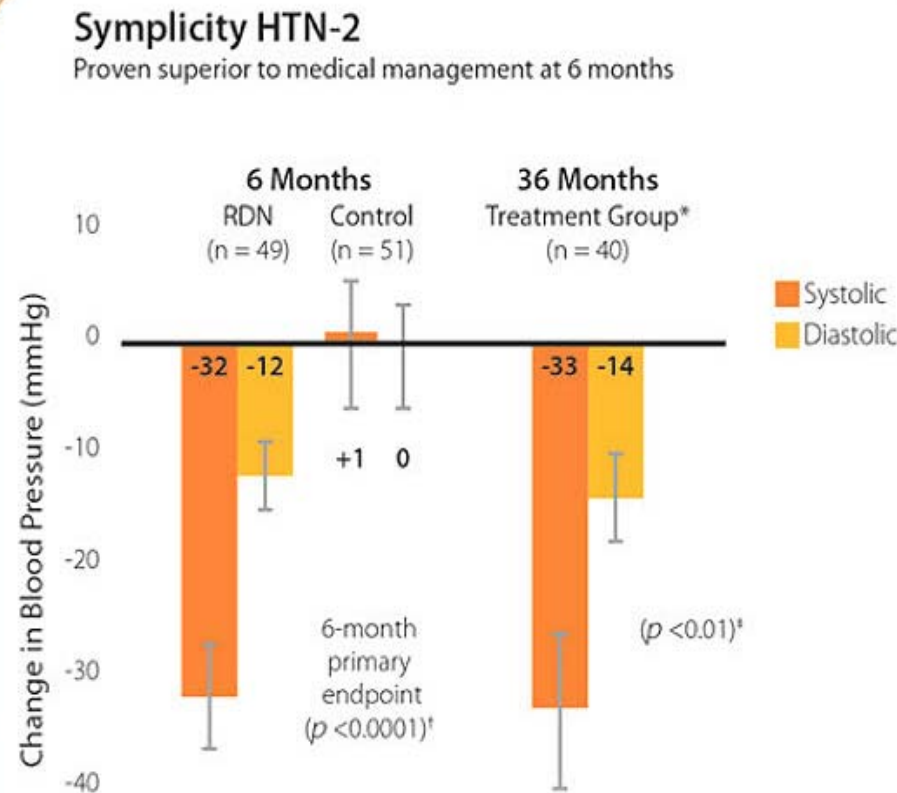
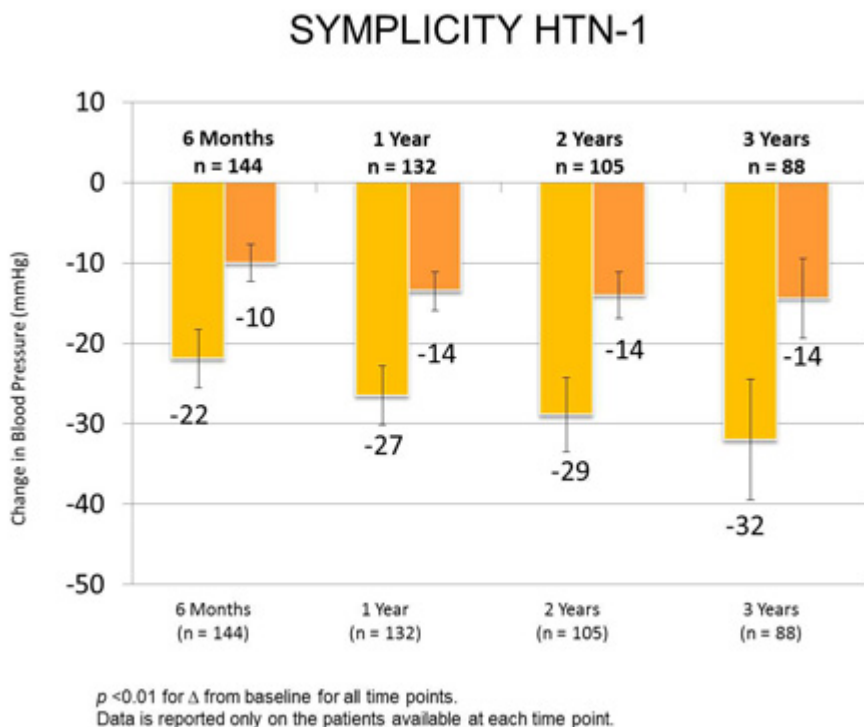
---

- ❑ Destrucción bilateral de nervios renales en su trayecto a lo largo de la arteria renal, por ablación con cateter de radiofrecuencia, con acceso percutáneo.
- ❑ Importancia del sistema simpático sobre resistencias vasculares renales, secreción de renina, y reabsorción renal de sodio.
- ❑ Aumento del tono simpático observado en pacientes hipertensos, y efecto presor de las fibras aferentes renales documentado en ensayos con animales.



# Denervación renal : estudios

- Symplicity HTN-1, abierto, 153 pacientes, a 3 años
- Symplicity HTN-2, randomizado, grupo control, 100 pacientes





# Denervación renal (3)

---

- ❑ Complicaciones raras, locales (hematoma, disección arteria)
- ❑ Resultados prometedores, requiere más datos y ensayos comparativos a largo plazo
- ❑ Beneficios añadidos : Descenso de rigidez de arteria, mejoría de HVI y de disfunción diastólica, Protección renal, Disminución de insulinoresistencia
- ❑ **Recomendaciones ESH 2012** : en centros de referencia, tras confirmar diagnóstico de HTA refractaria, descartada mala adherencia y HTA 2ria, con TA en consulta  $\geq 160$  /o 110 mmHg confirmadas en Holter-TA, y tras valorar CI anatómicas.

# Denervación renal (3)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

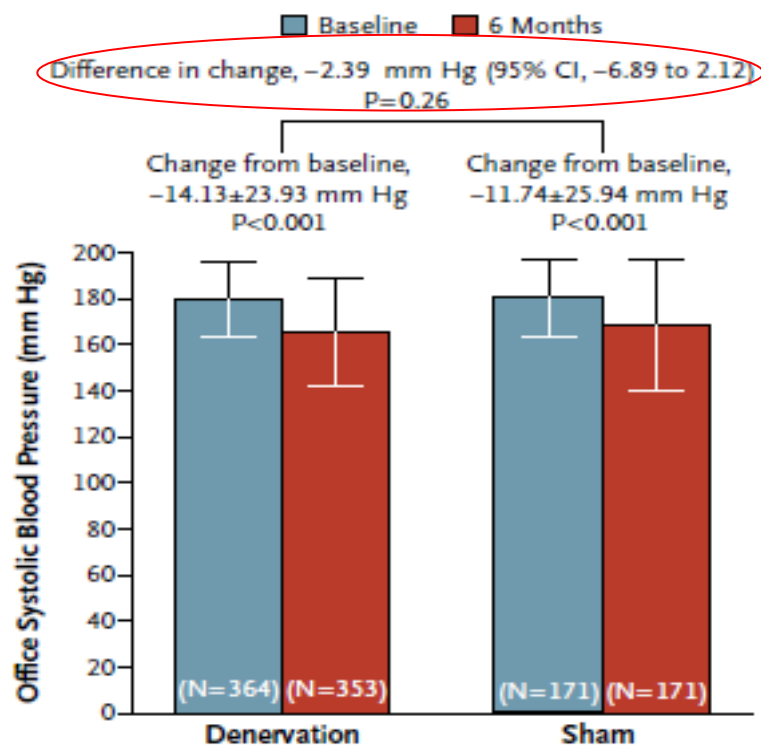
ORIGINAL ARTICLE

## A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

This article was published on March 29,  
2014, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

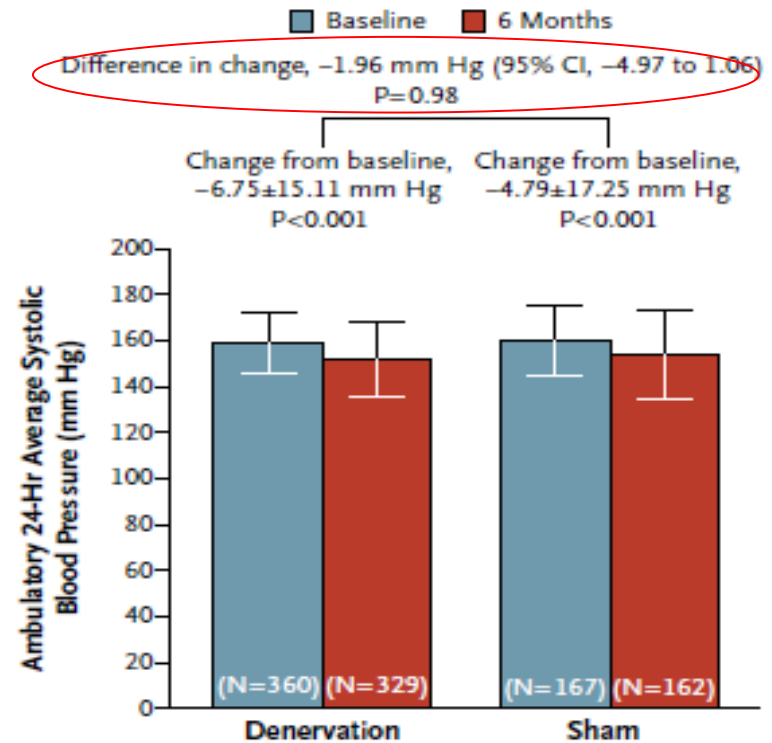
- Estudio simple ciego, en paciente con HTA no controlada con 3 fármacos a dosis máximas incluyendo 1 diurético.
- 535 pacientes randomizados a denervación renal versus procedimiento placebo (angiografía renal), sin cambios en ttt médico durante los 6 meses de seguimiento.

# Denervación renal (3)



**Figure 1. Primary Efficacy End Point.**

A significant change from baseline to 6 months in office systolic blood pressure was observed in both study groups. The between-group difference (the primary efficacy end point) did not meet a test of superiority with a margin of 5 mm Hg. The I bars indicate standard deviations.



**Figure 2. Secondary Efficacy End Point.**

A significant change from baseline to 6 months in ambulatory 24-hour average systolic blood pressure was observed in both groups. The between-group difference (the secondary efficacy end point for which the study was powered) did not meet a test of superiority with a margin of 2 mm Hg. The I bars indicate standard deviations.

# HTA refractaria : Pronóstico

---



# Pronostico

---

- ❑ Riesgo CV global más alto que resto de pacientes hipertensos. Pero sobretodo, en algunos estudios parece que no disminuye con el control de la TA → riesgo irreductible ? Requiere mayores estudios
- ❑ Seguimiento estrecho :
  - Una vez controlado, Holter-TA y valoración de daño orgánico anual
  - Si asociación ARAII/IECA y Antag de receptor Aldosterona → Vigilar función renal y K

# HTA refractaria : Conclusiones

---



# Conclusiones

---

- Diagnóstico certero :
  - Adherencia ++
  - Causas de HTA secundaria : buscarlas !!
  - Holter-TA
- Objetivos TA en pacientes ancianos
- Tratamiento médico :
  - Asociar las 4 clases de fármacos de elección
  - Otros anti-HTA : alfa-bloqueantes, ahorradores de K
- Denervación renal ?
- Pronóstico peor : seguimiento estrecho !!

# Gracias

---

