



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Coordinador

Pedro Armario García

CAPÍTULO VIII

Hipertensión arterial resistente

PEDRO ARMARIO, PERE CASTELLANOS Y RAQUEL HERNÁNDEZ DEL REY
*Unidad de HTA y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de L'Hospitalet. Universidad de Barcelona.*

Introducción

Se define la hipertensión arterial (HTA) refractaria o resistente como la persistencia de valores de presión arterial (PA) ≥ 140 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y o ≥ 90 mmHg de presión arterial diastólica (PAD) (o PA $\geq 130/80$ mmHg) en diabéticos o pacientes con enfermedad renal crónica, en sujetos tratados con al menos 3 fármacos antihipertensivos en dosis plenas, uno de ellos diurético, con un adecuado cumplimiento de la medicación antihipertensiva¹⁻³. Recientemente, en un documento publicado por Calhoun et al en representación de la American Heart Association se recomienda que los sujetos tratados con 4 o más fármacos antihipertensivos podrían ser considerados como hipertensos refractarios, aunque sus cifras de PA hayan alcanzado la meta terapéutica⁴. Esta definición, lógica desde el punto de vista clínico, no ha sido aún unánimemente aceptada y puede dificultar la comparación futura entre las distintas series.

El diagnóstico de HTA refractaria debe ser realizado tras la confirmación razonable en la práctica clínica del cumplimiento de la medicación antihipertensiva. La prevalencia de incumplimiento en nuestro país ha descendido en los últimos años, pero sigue siendo elevada⁵. En la HTA refractaria, su prevalencia oscila entre

el 10 y el 15%⁶⁻⁸. La buena relación entre el médico y el paciente, la oportuna educación sanitaria, en la que la enfermera desempeña un papel importante, y la simplificación del tratamiento son estrategias básicas para optimizar el cumplimiento.

Prevalencia de hipertensión refractaria. Mecanismos y factores asociados

La HTA refractaria es un problema clínico frecuente, no sólo en unidades especializadas, sino también en el ámbito de asistencia primaria. En un amplio estudio de cohorte, Alderman et al⁹ encontraron que sólo el 2,9% de los sujetos fue resistente al tratamiento, mientras que la prevalencia en centros terciarios oscila entre el 5 y el 20%¹⁰, en función de los criterios utilizados para remitir a los pacientes hipertensos a unidades especializadas.

Entre los factores que se asocian a la HTA refractaria cabe destacar los siguientes: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina e insuficiencia renal crónica^{11,12}. También se ha observado una asociación con la elevada ingesta de sal o alcohol, y la raza negra.

Dado el contexto de pacientes que son atendidos por los médicos internistas, es importante resaltar 2 situaciones frecuentes en la práctica clínica, especialmente en el paciente con HTA refractaria: la obesidad y la diabetes mellitus. La obesidad se asocia a formas más graves de HTA y a la necesidad de un incremento en el número de fármacos antihipertensivos para lograr un adecuado control de la HTA¹³. Los mecanismos no se conocen bien, pero pueden estar involucrados la alteración en la excreción de sodio y la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina.

Tabla 1. Fármacos que pueden interferir con el control de la hipertensión arterial¹⁴

- Analgésicos no narcóticos. AINE, incluidos AAS e inhibidores COX2
- Agentes simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, medicamentos anorexígenos, cocaína)
- Estimulantes (anfetaminas, otros)
- Alcohol
- Anticonceptivos orales
- Ciclosporina
- Eritropoyetina
- Regaliz
- Algunas hierbas

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX2: ciclooxigenasa 2.

La diabetes y la HTA se asocian entre sí con una elevada frecuencia, especialmente en los pacientes con HTA de difícil control o con HTA refractaria: la causa es multifactorial, con algunos de los factores anteriormente mencionados, y otros que serán comentados con posterioridad, como la enfermedad renal crónica.

Otro factor asociado a la falta de control de la HTA es el uso de determinados fármacos (tabla 1) que facilitan la aparición de HTA refractaria¹⁴. Debido a su uso amplio en la población general, hay que resaltar especialmente el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los efectos de estos fármacos sobre la PA y su control pueden ser muy variables: poco significativos en algunos sujetos mientras que otros pueden presentar elevaciones importantes de la PA. En un metaanálisis se ha mostrado que el incremento medio es de 5 mmHg¹⁵. Por otra parte, los AINE pueden amortiguar el efecto antihipertensivo de muchos antihipertensivos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y los bloqueadores beta,

Tabla 2. Causas secundarias de hipertensión arterial refractaria

-
- Frecuentes:
 - Síndrome de apnea del sueño
 - Hiperaldosteronismo primario
 - Enfermedad renal parenquimatosa
 - Estenosis arteria renal

 - Poco frecuentes:
 - Feocromocitoma
 - Síndrome de Cushing
 - Hiperparatiroidismo
 - Coartación de aorta
 - Tumor intracraneal
-

sin olvidar la posibilidad de que su administración conjunta con algunos de estos fármacos incremente la posibilidad de producir un empeoramiento de la función renal.

Dado el elevado riesgo cardiovascular que con frecuencia presentan los sujetos con HTA refractaria, también es importante tener en cuenta el incremento de riesgo cardiovascular que puede observarse con la ingesta de AINE¹⁶.

Causas secundarias de hipertensión arterial refractaria

La HTA secundaria es relativamente común en los pacientes con HTA, incluso en algunos casos sin signos ni síntomas o alteraciones bioquímicas que indiquen inicialmente la presencia de una HTA secundaria¹⁷⁻²⁰. En la tabla 2 se pueden observar las causas de HTA secundaria que pueden manifestarse como HTA refractaria, por lo que en estos casos puede tener una buena relación coste-efectividad realizar un cribado de las situaciones en que se

confirme que son HTA refractarias verdaderas, mediante la medición ambulatoria de la PA (MAPA), como se tratará más adelante.

Hipertensión arterial resistente y síndrome de apnea del sueño

Los trastornos respiratorios del sueño, cuya variante extrema sería el síndrome de la apnea del sueño, se caracterizan por episodios intermitentes, parciales o completos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, durante el sueño, que interrumpen la ventilación normal y la arquitectura del sueño, y que se asocia típicamente con los fenómenos del roncar por la noche y somnolencia diurna²¹⁻²³. En la práctica clínica este síndrome debe ser sospechado en pacientes que son obesos, hipertensos, roncadores habituales y con somnolencia diurna.

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) o apnea obstructiva del sueño varía según las series, pero se estima que en la población general sería del 4-6% en los varones y del 2-4% en las mujeres de 30 a 70 años de edad. Por otra parte, los estudios epidemiológicos han mostrado a su vez una asociación significativa entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión arterial. Se estima que la prevalencia en la población hipertensa no seleccionada sería del 23-35%. Por otro lado, la apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo independiente de HTA no controlada y se asocia con frecuencia a HTA resistente. Los mecanismos que producen la hipertensión aún no son bien conocidos, pero algunos autores han comunicado el papel de la hiperactividad simpática²⁴ o, incluso, el incremento en la secreción de aldosterona²⁵.

El síndrome de apnea del sueño no sólo eleva la PA, sino que incrementa de forma significativa el riesgo de eventos cardiovascu-

lares^{26,27}. Durante los mencionados episodios del microdespertar se han descrito episodios de angina, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias y trastornos de la conducción. Por otra parte, se ha descrito una asociación de este síndrome, así como de su gravedad, con la hipertrofia ventricular izquierda, incluso después de ajustar por el valor de PA.

El tratamiento más ampliamente utilizado en la actualidad para tratamiento de este síndrome consiste en la presión positiva continua de aire durante la noche (CPAP), que previene el colapso respiratorio durante el esfuerzo inspiratorio. A largo plazo se ha observado que la CPAP disminuye la actividad simpática y mejora el control de los barorreflejos de la frecuencia cardíaca, lo que mejora el control de la presión arterial. No obstante, aún no se disponen de resultados basados en estudios prospectivos, controlados y aleatorizados que hayan mostrado que el tratamiento efectivo de este síndrome se traduzca en una mejoría de la morbilidad y mortalidad cardiovascular o cerebrovascular.

La obesidad es una condición asociada a los pacientes con SAHS, a la HTA en general y a la HTA resistente, dado que estos sujetos hipertensos precisan más fármacos antihipertensivos y la probabilidad de conseguir un adecuado control disminuye²⁸.

Enfermedad parenquimatosa renal

La relación entre HTA y enfermedad renal crónica es bidireccional, pues la HTA puede facilitar la aparición y la progresión de la enfermedad renal crónica y ésta, a su vez, es una causa de aparición o empeoramiento de los valores de PA, probablemente por el aumento de retención de sodio y la expansión de volumen consiguiente a liberación de sustancias vasoconstrictoras, como la angiotensina II y la noradrenalina. A medida que avanza el gra-

do de insuficiencia renal, se hace más difícil conseguir el control de la PA, especialmente el control de la PA sistólica. Esto explica que entre los paciente hipertensos visitados por nefrólogos, la HTA resistente esté presente hasta en el 50% de los casos. Marin et al²⁹ han confirmado el bajo grado de control de la HTA en pacientes con enfermedad renal crónica en el estudio COPARENAL. Estos autores mostraron que el grado de control de la PAS fue tan sólo del 24,0%, el control de la PAD del 45,5%, y el control de ambas por debajo de 130 y 80 mmHg fue tan sólo del 17,4%. Saelen et al³⁰ han comunicado resultados similares en pacientes diabéticos con reducción moderada-grave de la función renal; en estos pacientes, el grado de control de la PA por debajo de 130/80 mmHg fue menor del 15%. Es bien conocido el control de la diabetes mellitus, a pesar de ser pacientes de alto riesgo, es peor que en otros tipos de hipertensos, y que las causas son multifactoriales, en especial cuando coexiste con nefropatía.

Hiperaldosteronismo primario e hipertensión arterial refractaria

El hiperaldosteronismo primario es un proceso que engloba diversos procesos que se caracterizan por un incremento crónico en la secreción de aldosterona de forma autónoma (parcial o totalmente) y su regulación por el sistema renina-angiotensina. Es un síndrome que presenta diversas etiologías, pudiéndose manifestar de formas diversas, desde elevaciones ligeras de la PA, con o sin hipopotasemia, hasta casos de HTA refractaria. En la actualidad hay discrepancia acerca de su prevalencia, desde la clásica (< 1%) hasta algunas series que la observan aproximadamente en el 10%, debido a la selección de los casos en consultas especializadas de HTA en pacientes en los cuales se solicita a menudo la determinación de la actividad de renina plasmática y aldosterona.

La prevalencia de hiperaldosteronismo primario es más elevada en las formas más graves de HTA. Douma et al³¹ mostraron que la sospecha inicial de hiperaldosteronismo según el cociente aldosterona sérica/actividad de renina plasmática fue del 20,9%, pero el diagnóstico de hiperaldosteronismo mediante pruebas más específicas se confirmó en el 11,3%.

Una dificultad añadida en el proceso diagnóstico de este síndrome en los sujetos con hipertensión refractaria es el no poder hacer un estudio sin fármacos antihipertensivos. Es bien conocido el efecto que los distintos antihipertensivos pueden tener en las determinaciones de aldosterona y actividad de renina plasmática. Mulatero et al³², en un estudio publicado hace 3 años llevado a cabo en 230 pacientes con HTA y sospecha de hiperaldosteronismo primario, observaron que los bloqueadores alfa podrían ser utilizados en los casos en que no se puede suspender la mediación antihipertensiva (prácticamente la totalidad de los sujetos con HTA refractaria); un antagonista del calcio no dihidropiridínico (amlodipino) dio lugar a un pequeño porcentaje de falsos negativos, por lo que también podría ser utilizado si es estrictamente necesario para el control de la PA, mientras que los bloqueadores beta dan lugar a un incremento en la tasa de falsos positivos. Por lo que respecta a los antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA II), en este estudio, el irbesartán se asoció a una elevada tasa de falsos negativos.

Otras causas endocrinas de HTA refractaria

Hay otras causas endocrinas de HTA que podrían estar asociadas a HTA refractaria, como son el feocromocitoma y el síndrome de Cushing³³. El feocromocitoma es un tumor neuroecto-

dérmico que produce un exceso de catecolaminas así como de otros péptidos fisiológicamente activos. Debido a ello se produce un incremento de la PA acompañado de una serie de signos y síntomas, que no están siempre presentes. La prevalencia del feocromocitoma en la población general es del 0,1 al 0,6% de los hipertensos, pero su prevalencia en el contexto de la HTA refractaria no es conocida⁴. Hasta un 40% de estos tumores se descubre durante la cirugía y pueden poner en peligro la vida, en especial durante los episodios quirúrgicos u obstétricos. Es necesario recordar que la mayoría de estos pacientes (aproximadamente el 95%) cursan con HTA, pero no siempre en forma de crisis; cerca del 50% puede cursar en forma de HTA sostenida⁴. La HTA está presente en un 70-90% de los pacientes con síndrome de Cushing. Su prevalencia en la HTA refractaria no es conocida, pero se acompaña de HTA grave hasta en un 17% de los casos⁴.

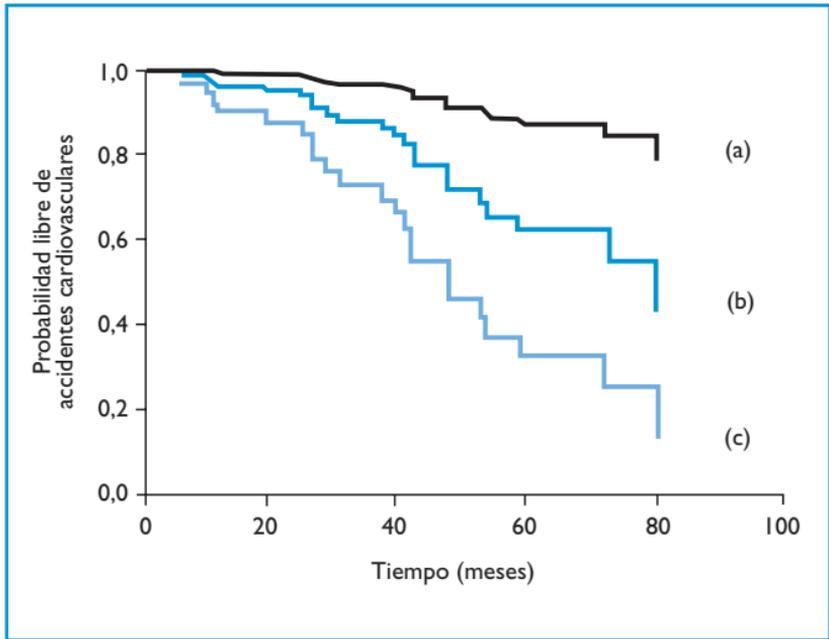
Lesión de órganos diana y pronóstico. Diferencias entre la hipertensión arterial refractaria verdadera y la hipertensión arterial seudorrefractaria

Una inadecuada reducción de la PA es probablemente la principal razón por la cual los sujetos con HTA no controlada presentan una mayor afectación de órganos diana y un incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Es por ello que la afectación cardíaca y extracardíaca es elevada en sujetos con HTA refractaria³⁴⁻³⁶. A su vez, los sujetos con HTA refractaria presentan con elevada frecuencia otros factores de riesgo asociados³⁷. Es bien conocido que una mayor afectación de órganos diana se asocia a un peor pronóstico cardiovascular. Armario et al^{38,39}, en un estudio transversal, multicéntrico,

llevado a cabo en sujetos con HTA refractaria, en el cual se realizó una evaluación de los eventos cardiovasculares previos, observaron una relación significativa entre hipertrofia ventricular izquierda medida mediante ecocardiografía y microalbuminuria. En este mismo estudio se observó que, ajustando por la PA clínica y las obtenidas mediante la MAPA, y ajustando por el índice de masa ventricular izquierda y otros factores de riesgo clásicos, la excreción urinaria de albúmina se asoció de forma independiente a los antecedentes de episodios cardiovasculares.

Un porcentaje no despreciable de sujetos con aparente HTA resistente presenta cifras controladas de PA cuando se determina mediante medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 h (MAPA). En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que aproximadamente el 30% de los pacientes con aparente HTA refractaria presenta una PA controlada cuando se mide mediante la MAPA (HTA seudorretractaria)⁴⁰. Los sujetos con HTA seudorretractaria presentan una menor prevalencia de lesión de órganos diana en comparación con los sujetos con HTA refractaria verdadera. Estos resultados han sido confirmados en estudios prospectivos llevados a cabo en sujetos con HTA refractaria. Redón et al⁴¹ publicaron hace unos años un interesante estudio prospectivo de 86 sujetos con HTA esencial refractaria (PAD > 100 mmHg a pesar de un régimen terapéutico con 3 o más fármacos antihipertensivos, uno de los cuales fuese diurético) en los que realizó una MAPA, y controlaron anualmente la afectación de órganos diana y registraron los eventos cardiovasculares. En este trabajo, los pacientes fueron divididos en terciles según los valores medios de PAD durante la actividad, y mostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares fue menor en el tercil inferior (2,2 por 100 pacientes/año) que en los pacientes del tercil medio (9,5 por 100 pacientes/año) o tercil superior (13,6 por

Figura 1. Pronóstico de hipertensión arterial resistente. Valores de presión arterial durante la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA)⁴¹



Función de permanencia libre de enfermedad de un grupo de 86 pacientes con HTA refractaria en función de las presiones arteriales ambulatorias deñ periodo diurno al inicio del estudio; (a) PAD diurna inferior a 88 mmHg; (b) PAD diurna entre 88 y 97 mmHg; (c) PAD diurna superior a 97 mmHg

100 pacientes/año). El hecho de que un paciente estuviera situado en el tercil superior representó un factor de riesgo independiente de aparición de eventos cardiovasculares (riesgo relativo [RR] = 6,20; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,38-28,1; $p < 0,02$) (fig. 1). En los últimos años se han publicado 2 nuevos estudios prospectivos, llevados a cabo en pacientes con HTA refractaria, que han confirmado estos resultados^{42,43}.

Conducta a seguir ante un paciente con hipertensión arterial refractaria

En primer lugar se han de evaluar todas aquellas situaciones descritas anteriormente que son necesarias para confirmar una HTA refractaria: el uso de al menos 3 fármacos antihipertensivos en dosis plenas, uno de los cuales ha de ser un diurético, confirmar de forma razonable que hay un buen cumplimiento terapéutico e identificar los factores o causas que podrían contribuir a la resistencia al tratamiento, como la elevada ingesta de sal o de alcohol o la toma de determinados fármacos como los AINE, que dificultan el control de la HTA, y finalmente, las causas de de HTA secundaria. Por otro lado, se ha de hacer, como en todo hipertenso, una evaluación de la afectación de órganos diana y la detección de otros factores de riesgo asociados a la elevación de la PA que, como hemos visto, es frecuente en los sujetos con HTA refractaria.

Una vez confirmado el diagnóstico clínico de HTA refractaria, debe llevarse a cabo una MAPA, pues aproximadamente un 30% de los sujetos con HTA refractaria clínica presenta unas cifras de PA bien controladas en la MAPA: HTA seudorretractaria o HTA refractaria clínica aislada. Como hemos mencionado anteriormente, estos sujetos presentan menor lesión de órganos diana y mejor pronóstico que los sujetos con HTA refractaria verdadera. Deben ser remitidos al especialista los casos con diagnóstico o sospecha de HTA secundaria, así como los sujetos con HTA refractaria verdadera que continúan con PA no controlada después de 6 meses de seguimiento. En los sujetos con HTA refractaria, confirmada por MAPA, se recomienda el cribado de hiperaldoesteronismo primario mediante la determinación del cociente aldosterona sérica/ARP. Un índice superior a 20-30 cuando la aldosterona se expresa en ng/dl y la ARP en ng/ml/h es indicativo

de esta etiología, debido a una elevada sensibilidad, pero el diagnóstico debe ser confirmado mediante otras pruebas de mayor especificidad⁴.

Tratamiento de la hipertensión arterial refractaria

En primer lugar hay que recordar la importancia de modificar favorablemente los cambios en el estilo de vida que contribuyen a la resistencia de la HTA al tratamiento, como son la obesidad y la elevada ingesta de sal y alcohol. Ya hemos señalado anteriormente que estos factores se asocian con frecuencia a la resistencia al tratamiento antihipertensivo.

Para conseguir un adecuado control de la PA hemos de recurrir es estos pacientes al uso adecuado de 3, 4 o más antihipertensivos, combinados de una forma racional tal como marcan las directrices 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología² y el Documento de Consenso español 2008 firmado por diversas sociedades científicas³. Estos pacientes tienen con frecuencia lesiones de órganos diana o procesos clínicos asociados que nos inclinarán inicialmente por unas u otras familias de antihipertensivos, pero en general precisaremos la mayoría de ellos, pues por definición todos los hipertensos refractarios reciben al menos 3 fármacos antihipertensivos, uno de ellos, un diurético.

Los sujetos con HTA refractaria suelen tener una inapropiada expansión de volumen. El diurético más utilizado suele ser la hidroclorotiacida, en dosis de 25 mg/día, excepto en los sujetos con una insuficiencia renal crónica avanzada (filtrado glomerular estimado < 30-40 ml/min/1,73 m²), en los que se precisa un diu-

rético del asa. En un interesante estudio en el que se comparó la hidroclorotiacida, en dosis de 50 mg, con clortalidona 25 mg /día, se observó que esta última ofreció un mejor control de la PA durante 24 h⁴⁴. Es importante recordar que, cuando el filtrado glomerular es $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, las tiacidas no son efectivas, por lo que es necesario el uso de diuréticos del asa. La furosemida y la bumetanida deben ser administradas en 2 o 3 dosis, debido a su corta duración de acción de 3-6 h. Si se utiliza en una sola dosis al día, se produce una natriuresis intermitente y la consiguiente retención reactiva de sodio. La torasemida tiene una acción más prolongada y puede ser utilizada en una o dos dosis.

Una vez se ha confirmado que se trata de verdaderos hipertensos refractarios, precisarán un cuarto fármaco. En un paciente tratado, por ejemplo, con una triplete clásica: diurético, IECA o ARA II y antagonista de calcio, se podrá añadir un bloqueador alfa, o bien un bloqueador beta (siempre que el antagonista del calcio utilizado sea de la familia de los dihidropiridínicos). No obstante, es difícil estandarizar la prescripción en un mismo sujeto del uso de más de 3-4 fármacos antihipertensivos, por lo que el plan terapéutico ha de ser individualizado, en función de las características de cada uno de ellos: historia de efectos adversos, enfermedad concomitante como la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica, e incluso los aspectos económicos de cada paciente⁴.

En la actualidad hay pruebas científicas claras que indican que, en mayor o menor grado, la aldosterona desempeña algún papel en la HTA refractaria⁴⁴⁻⁴⁶. En la misma línea de dichos hallazgos, algunos estudios han observado una mejoría en el control de pacientes con HTA resistente, mediante la utilización de espironolactona en dosis bajas⁴⁷⁻⁴⁹. La espironolactona no está exenta de

efectos secundarios, por lo que es preciso controlar la función renal y las concentraciones de potasio sérico, y utilizarla en dosis bajas de 25-50 mg/día. Hay ciertas situaciones en las que incrementa el riesgo de hiperpotasemia secundaria al tratamiento con antialdosterónicos: ancianos, pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, pacientes que toman IECA o ARA II (la mayoría de sujetos con HTA refractaria), o sujetos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (con frecuencia utilizados sin prescripción médica).

La eplerrenona, un nuevo antagonista de la aldosterona, con menor número de efectos secundarios, puede sin duda ayudarnos al control de estos hipertensos refractarios, como han observado en un reciente estudio Calhoun et al⁵⁰; se debe respetar igualmente su contraindicación en hipertensos con alteración de la función renal o con valores previos elevados de potasio sérico, y precisa asimismo el control de la función renal y el valor de electrolitos séricos.

En la actualidad hay amplias pruebas científicas de la mejor correlación de la PA medida mediante la MAPA con respecto a la PA clínica, y del valor pronóstico de la HTA nocturna, que en general es un mejor predictor pronóstico que la PA diurna, tanto si se analiza según el patrón circadiano de la PA como en forma de la relación noche/día⁵¹⁻⁵³. En el caso en concreto de la HTA refractaria, es frecuente el patrón *non-dipper* en la MAPA, por lo que debería indicarse una parte de la medicación en horario nocturno⁵⁴.

Es fundamental recordar la importancia de conseguir un adecuado control de la HTA, en especial en este grupo de hipertensos de alto riesgo. Para ello se deberá intensificar y optimizar el tratamiento antihipertensivo⁵⁵, y es muy importante conseguir un

buen cumplimiento y una intensificación del tratamiento hasta lograr un adecuado control. Sin duda, la simplificación del tratamiento y el uso de tratamiento combinado en dosis fijas facilitará que se pueda lograr y mantener la PA por debajo de la meta terapéutica^{56,57}.

A pesar de las diversas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, es posible observar casos en los que no se consigue un adecuado control de la PA. En un estudio recientemente publicado⁵⁸ se muestra una forma nueva de control para estos sujetos con HTA resistente, a través de la denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea basal en catéter. Obviamente, no es la primera opción, pero podría ser una estrategia para casos muy concretos y, por fortuna poco frecuentes, de difícil control, a pesar del uso de múltiples fármacos antihipertensivos.

Bibliografía

1. Seven Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
3. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104-16.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hipertensión: 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;51:1403-19.

5. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martell Clarós N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38:325-32.
6. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hipertensión in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991;151:1786-92.
7. Garg JP, Elliot WP, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005;18:619-26.
8. Bloch KV, De Melo AN, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Can Saude Publica*. 2008;24:2979-84.
9. Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*. 1988;11 Suppl II:171-5.
10. Yakolevic M, Black H. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991;151:1786-92.
11. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:239-44.
12. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández-Pinilla C, Avila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press*. 2003;12:149-54.
13. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lennert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17:904-10.
14. Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension. Interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:556-66.
15. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121:289-300.
16. Farkouth ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009;103:1227-37.
17. Giner Galvañ V, Esteban Giner MJ. Estrategias para el despistaje de la HTA secundaria. *Hipertensión*. 2006;23:284-97.

18. Armario García P, Hernández del Rey R. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertension*. 2006;23:184-94.
19. Parker MG. Resistant hipertensión: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:796-802.
20. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hipertensión. An overview of evaluation of treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1749-57.
21. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association. Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008;118:1080-111.
22. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-84.
23. Torres Cortada G, Gómez Falguera S, Sacristán Gasrcía O, Barbé Illa F, Cabau Rubies J. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, hipertension y riesgo cardiovascular. *Hipertension*. 2009;26:72-9.
24. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26:15-9.
25. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112-7.
26. Marín JM, Carizo SJ, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
27. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142:193-202.
28. Okcay A, Somers V, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:549-55.
29. Marin R, Fernandez-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Diez J, Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain. Cross-sectional study. *J Hypertens*. 2006;24:395-402.
30. Saelen MG, Prosch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbeckk D, Helge Hundert O, Arnesen E, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in

- patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.* 2005;14:170-6.
31. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008;371:1921-6.
 32. Mulatero P, Rabia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40:897-2002.
 33. Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens.* 2008;10:534-40.
 34. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2063-70.
 35. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Relation of Left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;50:723-8.
 36. Armario P, De la Sierra A, Hernández del Rey R, Oliveras A, Poch E, Larrousse M, Roca-Cusachs A. High prevalence of left ventricular hypertrophy in subjects with refractory hypertension. *J Hypertens.* 2008;26 Suppl 1:S255.
 37. Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Castellanos P. Elevada agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc).* 2006;127:241-5.
 38. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Poch E, Larrousse M, Roca-Cusachs A. Factors associated with the presence of cardiovascular events in subjects with refractory hypertension. *J Hypertens.* 2008;26 Suppl 1:S408.
 39. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Poch E, Larrousse M, Roca-Cusachs A, et al. Prevalencia de lesión de órganos diana y factores asociados a la presencia de episodios cardiovasculares en sujetos con hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc).* 2009;133:127-31.
 40. Oliveras A, Armario P, Hernández del Rey R, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, et al. A. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2009. Epub 2009 May 17.
 41. Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognosis value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension.* 1998;31:712-8.

42. Pierdominico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;14:22-8.
43. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168:2340-6.
44. Ersnt ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:352-8.
45. Epstein M, Calhoun DA. The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9:98-108.
46. Pimenta E, Gaddam K, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens.* 2007;25:2131-7.
47. Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:333-9.
48. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16:925-30.
49. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever OS, Wedel H, et al. Effects of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839-845.
50. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2:462-8.
51. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009;53:466-72.
52. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51:55-61.
53. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as pre-

- dictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009.
54. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51:69-76.
 55. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007; 370:591-603.
 56. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension. A cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53:646-53.
 57. Franklin SS, Neutel JM. Initial combination of therapy for rapid and effective control of moderate and severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23:4-11.
 58. Krum H, Schlaich M, Withbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.