

## ¿Sabemos manejar la hipertensión arterial refractaria?

*Do we really know how to treat resistant hypertension?*

Olga González-Peña, Ramón Ortiz-de-Vigón, Inmaculada Ugarte-Aróstegui, Iñigo Moina-Eguren, Javier Arrieta-Lezama

Servicio de Nefrología - Hipertensión. Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España UE.

### RESUMEN

**La Hipertensión Arterial Resistente (HTAR) afecta a un 3 – 29% de los hipertensos, según se defina el cuadro. En esta revisión analizamos los factores etiopatogénicos de HTAR, las medidas diagnósticas a seguir y las modificaciones terapéuticas más útiles. Se describen y analizan la falta de adherencia a la medicación o a la dieta, la sobrecarga de volumen, los errores de la medida de la presión arterial (PA), así como las indicaciones de registro ambulatorio de 24h, o de los estudios de hipertensión secundaria, para concluir en unas recomendaciones estratégicas resumidas.**

**Palabras clave:** Hipertensión arterial resistente, diagnóstico, tratamiento, estrategia, definición.

### ABSTRACT

**Resistant Arterial Hypertension affects to 3 - 29% of the hypertensive patients, depending of the used definition. In this revision we analyzed the ethiopathogenic factors of resistant hypertension, the most useful diagnostic measures and the modifications of the antihypertensive therapy. We describe and analyze the lack of compliance to the medication or the diet, the volume overload, the errors of the measurement of the BP, as well as the indications of 24 hr ambulatory registry, or the studies of secondary hypertension, to conclude in a few summarized strategic recommendations.**

**Key words:** Resistant Arterial Hypertension, diagnostic, therapy, strategic, definition.

### LABURPENA

**Hipertentsio Arterial Erresistentea (HTAR) hipertentsiboen %3-29ri eragiten dio, koadroa nola definitzen den. Errebisio honetan HTAR faktore etiopatogenikoak aztertuko ditugu, jarraitu beharreko neurri diagnostikoak eta aldaketa terapeutiko erabilgarrienak. Medikazioari edo dietari zaion atxikiduririk eza deskribatu eta aztertuko da, baita bolumen gainkarga, PAren neurketaren errakuntzak, 24 orduko erregistro ambulatorioko jarraibideak eta bigarren mailako hipertentsio azterlanak ere, gomendio estrategiko laburbildu batzuekin bukatzeko.**

---

Correspondencia:  
Dra. Olga González-Peña  
Servicio de Nefrología - Hipertensión  
Hospital de Basurto  
Avda. de Montevideo 18  
48013 Bilbao. Bizkaia. España UE.  
TF/FAX: 944 006 045  
Correo electrónico: jarrieta@senefro.org  
Recibido: 30/09/2004. Aceptado: 21/04/2005

Aunque los criterios para la definición de Hipertensión Arterial Refractaria (HTAR) han variado según las series publicadas, las décadas, el tipo de Servicio Sanitario, el país, pero sobre todo si los datos proceden de Centros de Salud o de Unidades Especializadas, la prevalencia de la HTAR varía entre un 3% y un 29%. Además, la existencia de diferentes protocolos diagnósticos y terapéuticos dificulta la comparación entre los distintos estudios.

Si nos atenemos al Joint National Committee VI: "...La Hipertensión debería ser considerada resistente si la presión arterial (PA) no se puede reducir por debajo de 140/90 mmHg en pacientes que se adhieren a un adecuado y apropiado triple régimen de drogas que incluya un diurético, con las tres drogas prescritas en cerca de sus máximas dosis. Para pacientes mayores con hipertensión sistólica aislada la resistencia es definida como el fallo de un adecuado triple régimen de drogas para reducir la presión sistólica debajo de 160 mm Hg."

La definición de la OMS (WHO-ISH) es algo diferente: "...La Hipertensión arterial debe denominarse refractaria cuando un plan terapéutico que incluya atención a las medidas en el estilo de vida y la prescripción de terapia combinada de drogas en dosis adecuadas falle en bajar la presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) debajo de 140/90 mm Hg. en pacientes con HTA esencial clásica o debajo de 140 de PAS en pacientes con Hipertensión sistólica aislada.

Y por último el reciente informe del JNC VII elude mencionar cifras, tras haber diferenciado los objetivos terapéuticos aplicables a diferentes pacientes, sobre todo diabéticos: “...La Hipertensión resistente es el fracaso en alcanzar el objetivo de presión sanguínea en pacientes que se adhieren a dosis plenas de un régimen apropiado de 3 drogas que incluya un diurético. Tras excluir una hipertensión potencial identificable, se deberían analizar cuidadosamente razones por las que el paciente no llega al objetivo de presión sanguínea. Particular atención debería prestarse al tipo de diurético y a la dosis en relación a la función renal. Si no se obtienen los niveles de presión sanguínea idóneos debería consultarse a un especialista en hipertensión.”

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal motivo de consulta al médico. A pesar de todas las guías de actuación continuamente en renovación los valores de presión arterial, en la mayor parte de los pacientes hipertensos tratados se mantienen por encima de los valores recomendados (Figura 1) (11).

Por ejemplo, en la Comunidad Autónoma Vasca la HTA constituye el trastorno cardiovascular con mayor prevalencia. Se trata de un motivo de consulta muy frecuente en Atención Primaria y sus complicaciones también suponen una elevada proporción de las causas de consulta de los servicios de Cardiología y Nefrología. Se estima que la HTA puede estar relacionada con un 42% de las muertes coronarias y con un 46-4% de las muertes por enfermedad cerebrovasculares en el Estado. Las enfermedades del aparato circulatorio representan la primera causa de muerte entre la población de la CAPV;

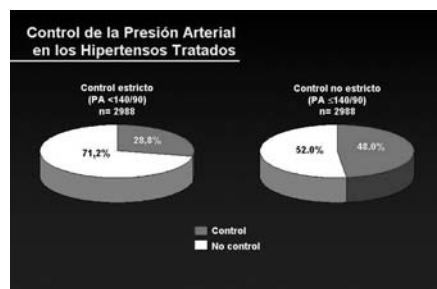


Figura 1. Autorizado por © Doyma. Hipertensión.

en los varones la 2ª causa de muerte (34´1%) después de los tumores y en las mujeres la primera (39´5%). La mortalidad por enfermedad cardiovascular sigue una tendencia descendente en la CAPV, lo mismo que en los países occidentales. Esto se ha relacionado con un mejor diagnóstico y tratamiento de la HTA. Por ello se ha confeccionado una Guía de Práctica Clínica sobre HTA donde se dan respuesta a muchas preguntas sobre objetivos de cifras de TA, diagnóstico, tratamiento en pacientes con y sin enfermedad asociada como ictus, nefropatía diabética, cardiopatía isquémica, asma, broncopatía crónica,



Figura 2. Autorizado por © Doyma. Hipertensión.

etc., así como a las medidas no farmacológicas en el tratamiento de la HTA.

### Terapias combinadas antihipertensivas:

En cuanto a la terapia combinada en la Atención Primaria, sólo se usa en un 29% de casos aunque sólo el 30% de sus hipertensos presentan cifras de PA menores o iguales a 140/90. Por eso hay que recalcar que la terapia combinada es muy necesaria en A.P para alcanzar las cifras propuestas. Es importante recordar que una vez iniciado tratamiento farmacológico en monoterapia es conveniente esperar uno a dos meses antes de cambiar estrategia terapéutica.

Por otro lado y hablando de Guías, según la británica puede ser efectiva la cuádruple terapia de IECA, antagonista del calcio, betabloqueante y diurético; y es en esta fase cuando la

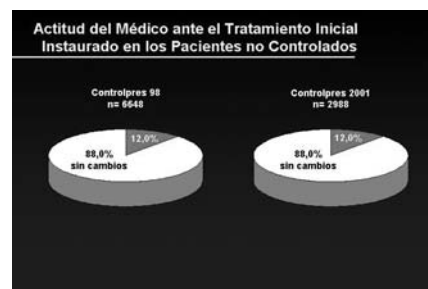


Figura 3. Autorizado por © Doyma. Hipertensión.

adición de alfabloqueantes puede ser útil. Muchos pacientes pueden ser ayudados con una eliminación adicional de sodio y en particular, grandes descensos de presión arterial han sido publicadas con el uso de un antagonista de la aldosterona como la espironolactona, siempre en combinación con otros hipotensores.

Pero en nuestro medio, no se recurre habitualmente en AP a las terapias combinadas antihipertensivas, por una suposición de que la cifra tensional obtenida en la Consulta no es representativa de la realidad tensional del paciente.

Según Coca, en muchas ocasiones no se mide la PA en condiciones óptimas, por lo que los resultados no se corresponden con su situación real; considera necesario dedicar 15 minutos a éstas mediciones, en un ambiente tranquilo; esta práctica se suele seguir de una reducción de los hipotensores, por lo que nuestras autoridades sanitarias deberían meditar sobre el posible incremento del gasto farmacéutico derivado de la falta de minutos de consulta por paciente.

En el estudio Controlpres 2001 (Figuras 1 y 2) con el objetivo de estimar la tasa de control de los hipertensos tratados en Atención Primaria en todo el territorio peninsular español se llegó a la conclusión de que el control de PA se consigue entre el 28´8% (PA menor de 140/90) y el 48% (PA igual a 140/90) de los hipertensos tratados en el ámbito de la AP en España, al tiempo que se constata la mayor dificultad de controlar la PAS en una población hipertensa de edad avanzada. La mayoría de los pacientes estaban tratados en régimen de mono-

TABLA 1

**Causas principales de hipertensión arterial refractaria****Falsa refractariedad**

Hipertensión clínica aislada por reacción de alerta  
Pseudohipertensión  
Defectos en la medida de PA (manguito pequeño, toma única...)

**Falta de adherencia al tratamiento**

Complejidad del esquema terapéutico  
Dosificación y frecuencia inadecuada  
Falta de educación sanitaria del paciente  
Déficits de memoria, demencia  
Intolerancia subjetiva a algún fármaco  
Coste de la medicación

**Tratamiento antihipertensivo inadecuado**

Dosis bajas  
Combinaciones no sinérgicas  
Intolerancia objetiva a algún fármaco (efectos secundarios)  
Tratamiento diurético inapropiado

TABLA 2

**Causas asociadas de hipertensión arterial refractaria****Otros factores asociados**

Embarazo  
Excesiva ingesta de sodio con sobrecarga de volumen  
Obesidad-Hiperinsulinemia  
Abuso del alcohol  
Tabaquismo  
Dolor crónico  
Síndrome de apnea obstructiva del sueño  
Ansiedad, crisis de angustia, delirium con agitación y exceso autónomo  
Hipertensión de “bata blanca” o de “oficina”

**Hipertensión inducida por fármacos**

Antiinflamatorios no esteroideos  
Compuestos vasoactivos y beta-adrenérgicos  
Anticonceptivos orales  
Fármacos simpaticomiméticos (descongestivos nasales o broncodilatadores)  
Corticoides  
Antidepresivos tricíclicos  
Anfetaminas, por ejemplo: supresores del apetito  
Anestésicos, tanto locales como generales  
Cafeína  
Cocaína  
Disulfiramio  
Licorice o carbenoxolona (regaliz)  
Fármacos inhibidores de la MAO  
Medicamentos que contienen sodio, por ejemplo, antiácidos o antibióticos parenterales  
Ciclosporina  
Eritropoyetina  
Tacrolimus

**Hipertensión arterial secundaria**

Trastornos renovasculares  
Trastornos parenquimatosos renales  
Tumores secretores de renina  
Otros trastornos glandulares como hipo e hipertiroidismo  
Enfermedades vasculares  
Elevación el gasto cardiaco  
Enfermedades neurológicas periféricas o espinales  
Trastornos adrenales

terapia, y entre los no controlados el médico español tiende a adoptar una actitud conservadora sin instaurar modificaciones terapéuticas encaminadas a optimizar el control de presión (**Figuras 2 y 3**). En cualquier caso, la tasa de control ha mejorado de manera relevante en los últimos 6 años a un ritmo superior del resto de países europeos.

La mayoría de los pacientes catalogados como “refractarios al tratamiento” quizá sean más “refractarios a la realidad de ser hipertensos”, con escasa motivación, reforzados por una conducta poco estimulante y falta de concienciación del médico, escasos recursos económicos y dificultad para encontrar una adecuada tolerancia-eficacia del medicamento. Es por lo tanto, recomendable realizar una excelente historia clínica, enfatizar sobre el estilo de vida, y recoger en detalle cómo son usados los medicamentos hipotensores.

En la presente revisión se analizan los criterios para el diagnóstico de Hipertensión Refractaria y los pasos a seguir en estos pacientes.

A continuación (**Tablas 1 y 2**) se muestra una recopilación de factores que han sido implicados por distintos autores en la refractariedad de la hipertensión, y que en muchas ocasiones se presentan asociados en el mismo paciente. Como la exposición parece un tanto compleja, volveremos a un enfoque más práctico.

**Actitud práctica ante la HTAR:**

Ante un paciente con una dificultad para controlar la TA, sería prudente y beneficioso hacerse varias preguntas: ¿el paciente cumple con el tratamiento o existe una mala adherencia a los medicamentos? ¿su tratamiento es correcto? ¿el paciente tiene una sobrecarga de estrés?, ¿existe una pseudohipertensión?; ¿hay una sobrecarga de volumen?, ¿hay una medida inadecuada de presión?, ¿hay una hipertensión secundaria?.

### ¿El paciente cumple con el tratamiento o existe una mala adherencia a los medicamentos?

Primero, porque es una enfermedad crónica (aburrimiento)

Segundo, pobre nivel educativo y analfabetismo (falta de concienciación de enfermedad)

Tercero, escaso nivel económico (incluso en fármacos de aportación reducida a la SS)

Cuarto, intervalo muy prolongado de las citas médicas

Quinto, falta de objetivos a corto plazo de control de los distintos factores de riesgo: reducción de peso, ingesta de sal, consumo de alcohol tabaco, ejercicio físico, etc.

Sexto, regímenes complicados

Séptimo, efectos indeseables de los fármacos antihipertensivos. Esto hace que no se lo tomen regularmente, se salten las tomas y además en algunos casos, el paciente dispone de gran información sobre los efectos secundarios (y escasa sobre sus beneficios) reduciendo la objetividad a la hora de evaluar los síntomas.

Octavo, dosis y frecuencia inadecuada para ese medicamento. Por ejemplo: un medicamento de una sola dosis diaria que no se indica a una dosis suficiente, no cubre bien las 24 horas. En algunos medicamentos, para saber que se han alcanzado las dosis terapéuticas, deben existir ciertos efectos colaterales como la taquicardia con el minoxidil o la hidralazina, la bradicardia con los betabloqueantes, la sequedad de boca con la clonidina o el subedema en piernas y el flush facial con los calcioantagonistas.

Noveno, medicamentos genéricos, con escaso control de calidad. No hay que olvidar que son legalmente tolerados los contenidos de principio activo de hasta el 80% de lo indicado en el envase.

### Evaluación del cumplimiento terapéutico

#### Cumplimiento autocomunicado

-según Haynes, los pacientes, por una u otra razón, tienen a menudo dificultades para tomar sus comprimidos o realizar los consejos dietéticos todos los días. Es útil preguntar en las revisiones: ¿Se olvida usted alguna vez de tomar sus comprimidos, o realizar la dieta, o ambas?

-Los pacientes que reconocen dificultades no son buenos cumplidores.

#### Test de Morisky-Green

1-¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para la presión? Sí o no.

2-¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? Sí o no.

3-Cuándo se encuentra mejor, ¿deja de tomar la medicación? Sí o no

4-¿Si alguna vez le sientan mal los medicamentos deja de tomarlos? Sí o no.

El paciente cumplidor responde correctamente a todas las preguntas.

#### Método de recuento de medicamentos

Porcentaje de cumplimiento =  $n^{\circ}$  de comprimidos consumidos/ $n^{\circ}$  de comprimidos que tenía que haber consumido.

Buen cumplidor. Entre el 80 y el 110 por ciento

Mal cumplidor. Menos del 80 por ciento.

Cumplidor en exceso. Más del 110 por ciento.

### ¿El paciente tiene una sobrecarga de estrés?

Es frecuente observar en la práctica diaria pacientes excesivamente “estresados”. Se observan sudorosos, intranquilos y reciben llamadas regularmente por móviles. Este tipo de enfermo cursa con una estimulación excesiva del sistema nervioso simpático, hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y un exceso de sodio corporal total. Todo ello produce una resistencia a los antihipertensivos.

### ¿Existe una pseudohipertensión?

Se caracteriza por la existencia de unas cifras de presión arterial medidas mediante esfigmomanometría inapropiadamente elevadas en comparación con las obtenidas por determinación intraarterial. Es debido a una marcada afectación ateromatosa y/o hiperplasia de la capa íntima de todo el sistema arterial. Su prevalencia no es bien conocida pero aumenta con la edad.

Su diagnóstico (sin recurrir a la toma intraarterial) requiere un elevado índice de sospecha que se basa en:

1°. Hipertensión sistólica en ancianos, en ausencia de compromiso de órganos diana a largo plazo (cardiomegalia, insuficiencia renal y retinopatía).

2°. Arteria braquial endurecida y calcificada.

3°. Hipertensión mayor en los brazos que en las piernas.

4°. Síntomas de hipotensión postural (fatiga y mareo) con el tratamiento.

5°. Maniobra de Osler positiva, que consiste en que cuando a pesar de una compresión intensa o de mantener inflado el manguito hasta cifras de 30-40 mmHg por encima de la presión sistólica, la arteria radial dura no se colapsa.

6°. Característicamente el pulso es “duro” y no se atenúa al comprimir la radiar con el dedo más proximal del observador.

7°. Para su comprobación es útil determinar la presión intraarterial en los casos en que sea posible. La morbilidad del procedimiento es claramente inferior a la que se deriva del sobretratamiento hipotensor en un paciente angiosclerótico.

### ¿Hay una sobrecarga de volumen?

Es una de las causas más frecuentes de Hipertensión Refractaria

Una excesiva ingesta de sodio eleva los niveles de presión arterial, y puede contribuir a la refractariedad al tratamiento de estos pacientes. En presen-

cia de dieta con sal, muchos hipotensores, como los vasodilatadores directos (minoxidil o hidralazina) o los bloqueantes adrenérgicos (alfa o beta bloqueantes) conducen o pueden favorecer una expansión del volumen y una resistencia (seudoresistencia) adquirida al tratamiento. Por ello el control del volumen intravascular con una restricción apropiada de la ingesta de sodio y la administración de una dosis adecuada de diurético suele acompañarse de una mejoría de los niveles de presión arterial; También por ello, cuando se sospecha sobrecarga de volumen aun con el uso de tiazidas, se recomienda añadir un diurético del asa a baja dosis.

Cualquier paciente sometido a triple terapia antihipertensiva debería incluir un diurético (aunque sólo fuera para contrarrestar la retención de sodio inducida por los antihipertensivos). Incluso en pacientes con función renal normal, una única dosis diaria de un diurético de acción corta puede ser insuficiente si comen con sal. En pacientes con insuficiencia renal (con creatinina mayor de 2,5 mg/dl, un diurético tiazídico puede producir no ser en absoluto eficaz.

Se sospecha expansión de volumen cuando el paciente en orina de 24 horas presenta una excreción mayor de 120 mEq de sodio lo que equivale a una ingesta de sal de más de 8 gramos/día.

Se puede concluir que el descenso de la presión arterial con la restricción salina es aún más importante cuanto mayor es la cifra de presión arterial y la edad del paciente. Además la restricción de sal de forma moderada es capaz de incrementar el efecto antihipertensivo de la mayoría de los medicamentos hipotensores.

### ¿Por medida inadecuada de presión arterial?

Un requerimiento básico para el diagnóstico de una HTAR es una correcta medición de la presión arterial.

### Medidas para optimizar el control de presión

#### Mejorar la metodología habitual en la medida de la presión arterial

- Evitar en lo posible la reacción de alerta del paciente en la consulta (descanso previo de unos cinco minutos antes de la medida de PA).
- Minimizar el efecto “bata blanca”
- Rechazar rutinariamente la primera medida de presión obtenida
- Utilizar aparatos semiautomáticos validados
- Plasmar las cifras reales de PA en la historia clínica y evitar el redondeo
- Estimular la automedida de presión en domicilio

#### Mejorar el cumplimiento terapéutico por el paciente

- Esquemas sencillos
- Dosis única diaria
- Concienciar al paciente de la importancia del tratamiento
- Usar los fármacos más eficientes y mejor tolerados por el paciente
- Uso preferente de asociaciones fijas frente a múltiples comprimidos
- Uso de asociaciones fijas de fármacos que permitan contrarrestar los efectos adversos de cada uno de ellos por separado
- Visitas no excesivamente espaciadas en tiempo

#### Clarificar el objetivo terapéutico que el médico debe aplicar

- Directrices sencillas, resumidas y fáciles de memorizar
- Asumir que la cifra de PA a conseguir depende de la estratificación individualizada del riesgo para cada paciente
- Asumir la importancia de conseguir el objetivo tanto de la PAS como de la PAD

#### Optimizar el tratamiento farmacológico

- Terapéutica basada en los objetivos de control y no en “sensaciones del paciente o del médico”
- Utilizar los fármacos a las dosis plenas recomendadas
- Estimular el uso de asociaciones fijas con efecto sinérgico o aditivo
- Terapéutica intensiva encaminada al control

Cuando se usa la MAPA, entre un 20-50% de los pacientes remitidos a unidades especializadas para evaluación de su HT presenta unos valores normales de presión arterial. Este hecho es importante porque son pacientes que no requieren terapia adicional ni pruebas complementarias. El MAPA es una herramienta útil para medir el riesgo cardiovascular global del paciente. De hecho según la sociedad española de HT/Liga española para la lucha contra la hipertensión, la HTA refractaria es una de las indicaciones de la MAPA.

Sin embargo, la MAPA tiene una fiabilidad y reproducibilidad similares a la automedición domiciliaria (AMPA), pero un coste más elevado. Los países centroeuropeos han alcanzado tasas de utilización del AMPA de hasta el 75% de los hipertensos.

### **Indicaciones y contraindicaciones de la MAPA**

#### Indicaciones

- Diagnóstico de hipertensión asociada a la consulta (de bata blanca)
- Confirmación de la hipertensión en pacientes recién diagnosticados y sin lesión de órgano diana.
- Valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con hipertensión refractaria o para ver el grado de control durante 24 horas.
- HTA episódica o variabilidad inusual de la presión arterial
- pacientes con síntomas sugestivos de episodios de hipotensión con o sin tratamiento hipotensor.
- modificación de los horarios adecuados de antihipertensivos (cronoterapia anti HTA)
- investigación clínica

#### Contraindicaciones

- Perímetro del brazo mayor de 42 cm
- Fibrilación auricular, frecuentes latidos ventriculares ectópicos u otras arritmias.
- No es una indicación del MAPA la HTA claramente mal controlada, ya que el registro no va a añadir nada a lo que ya sabemos.

*¿Su tratamiento es correcto?*

En muchos casos en los que la TA no se consigue controlar no nos damos cuenta de la mala asociación de fármacos y no modificamos la terapia prescrita ni reevaluamos al paciente (Figuras 2 y3):

- Monodosis con fármacos que no cubren las 24 horas. El enalapril es uno de los más típicos.
- Dosis inadecuadas para el peso del paciente
- Combinaciones inadecuadas: diurético más calcioantagonista; dos diuréticos no sinérgicos; dos IECAS, etc.
- Betabloqueantes en fumadores
- Mala distribución de los hipotensores a lo largo del día
- IECAS en tomadores de AINES.

**¿Hay una hipertensión secundaria?**

La HTA secundaria aparece en un tanto por ciento escaso pero significativo de pacientes refractarios, sobre todo los remitidos a centros especializados. La refractariedad que presentan estos pacientes puede ser signo indicativo de HT secundaria que ha pasado desapercibida.

No obstante, la búsqueda de causas de HTA secundaria no es algo prioritario en los hipertensos resistentes a terapia. Primero hay que revisar si la terapia es correcta y el paciente la sigue correctamente. **Tabla 3.**

**¿Es sólo refractaria la sistólica?**

La HTA es una de las patologías más prevalentes en el mundo actual, afectando alrededor del 25% de la población adulta en los países desarrollados. Esta proporción se incrementa en la población anciana, debido a los cambios asociados al envejecimiento, y se estima que la prevalencia de HTA en la población de edad superior a 65 años está por encima del 50-60%. Asimismo, aproximadamente dos terceras partes de la población hipertensa mayor de 60 años tienen una hipertensión

**Tabla 3. Causas de hipertensión secundaria**

<p>-Enfermedades renales                      Enfermedades renales parenquimatosas: glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis intersticial, enfermedad poliquística del adulto, vasculitis, nefropatía crónica del injerto renal, insuficiencia renal de otras etiologías.                      Enfermedad vascular renal: enfermedad renovascular ateromatosa, displasia fibromuscular, arteritis de Takayatsu.                      Miscelánea: nefrouropatía obstructiva, traumatismo renal, tumores productores de renina, trastornos que cursan con retención de sodio, disminución de la masa renal funcionante.</p> <p>-Enfermedades endocrinas                      Hiperaldosteronismo                      Feocromocitoma                      Síndrome de Cushing                      Deficiencia o inhibición de la 11-beta-deshidrogenasa (regaliz)                      Hipertiroidismo                      Hipotiroidismo                      Hiperparatiroidismo                      Acromegalia                      Tumor carcinoide</p> <p>Coartación de aorta                      Hipertensión inducida por el embarazo                      Enfermedades neurológicas                      Hipertensión intracraneal                      Síndrome de la apnea obstructiva del sueño                      Tetraplejia                      Síndrome de Guillain-Barré                      Porfiria aguda                      Saturnismo                      Disautonomía familiar</p> <p>Estrés agudo                      Medicamentos:                      Contraceptivos orales, AINEs, corticosteroides (incluidos los tópicos), estrógenos, eritropoyetina, tacrolimus, ciclosporina, etc.</p> <p>Tóxicos:                      Alcohol, cocaína, nicotina, anfetaminas.</p> <p>Enfermedades con aumento del gasto cardiaco                      Tirotoxicosis, etc.</p>
---

sión sistólica aislada. Todo ello es de particular relevancia en los últimos años debido al incremento muy importante de la población de estas edades, asociado a cambios demográficos observados fundamentalmente en las sociedades industrializadas. En el estudio de Framingham ya en 1969, con los primeros resultados, se objetivó que la PAS era igual o incluso mejor predictor de enfermedad cardio-

vascular que la PAD. Esto se ha confirmado posteriormente con distintos estudios como el MRFIT, y el Framingham en sucesivas revisiones, que demuestran que existen evidencias consistentes de relación entre la PAS y la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca el ictus, la enfermedad vascular periférica y la insuficiencia renal y que cuando la PAS está por debajo de 140, el incremento de enfer-

medad cardiovascular se demuestra sólo cuando la PAD está por encima de 100 mmHg.

El estudio Framingham demuestra que pacientes con HTA sistólica aislada presentaban un riesgo de muerte por cualquier causa el doble de los controles normotensos y un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular.

Con todo ello, existe evidencia suficiente de que se debe tratar a todos los hipertensos independientemente de su edad y del tipo de hipertensión sistólica aislada o sistólica-diastólica.

Los cambios más constantes ligados al envejecimiento y responsables de la elevación progresiva de la PAS durante el proceso de envejecimiento, son los que se derivan de las modificaciones que tienen lugar en la pared arterial de pérdida de elasticidad y distensibilidad de grandes y medianas arterias, con el consiguiente aumento de su rigidez y elevación de la resistencia vascular periférica y, por otro lado, las modificaciones en los sistemas de regulación neurohormonal con el consiguiente desbalance entre factores relajantes (óxido nítrico y prostaciclina) y constrictores (endotelina y angiotensina II).

Como resumen, en una gran proporción de pacientes, la falta de control de la HTA es debida a la elevación de la PAS que puede ser debido a que hasta hace pocos años, la PAS no se consideraba en la evaluación del paciente hipertenso y era considerada como alteración fisiológica relacionada con la edad, pero ya se ha visto que la PAS es igual o mejor predictor de enfermedad cardiovascular que la PAD. En relación a los fármacos de elección, y según los recientes metaanálisis (7, 8), no existen diferencias entre los tratamientos basados en diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas o IECA/ARA 2, en relación al control de la PAS y sus consecuencias vasculares. No obstante, en la población anciana con hipertensión sistólica aislada son aconsejables, según estudio SHEP y SYST-EUR, los diuréticos tiazídicos y los calcioantagonistas de acción prolongada, pero en la mayoría

de los casos, será necesario un tratamiento combinado (incluyendo siempre un diurético) para el control adecuado de la PAS.

Otro aspecto importante, que hemos mencionado, aunque un poco por encima, son las medidas no farmacológicas o cambios de estilo de vida según la guía europea y el tratamiento de los factores de riesgo asociados.

### **Medidas no farmacológicas (cambios del estilo de vida)**

La nueva guía europea no introduce grandes innovaciones al respecto y es menos imperativa que la guía norteamericana en lo referente a la dieta DASH, que es una dieta rica en potasio y calcio por su contenido en frutas y verduras. En la guía europea se insiste en recomendar a los pacientes los cambios del estilo de vida apropiados, que se deben mantener durante el tratamiento antihipertensivo farmacológico. El objetivo de tales medidas no es sólo reducir la presión arterial sino también facilitar el control de los otros factores de riesgo que puedan coexistir en el paciente, tales como obesidad, hipercolesterolemia o hiper glucemia.

Los cambios del estilo de vida según la guía europea son:

- a) Interrupción del hábito tabáquico. La medida aislada más potente en la reducción del riesgo vascular, incluyendo el ictus y el infarto de miocardio.
- b) Reducción del sobrepeso y control de la obesidad, que no sólo desciende las cifras de PA sino que contribuye al mejor control de otros factores de riesgo como la resistencia insulínica, diabetes e hiperlipidemia, y la hipertrofia ventricular izquierda.
- c) Reducción del excesivo consumo de alcohol. En el varón debe reducirse a unos 20-30 g/día de etanol puro, cifra que en la mujer debe reducirse a la mitad.

d) Estimular el ejercicio físico aeróbico y regular, con lo que se favorece la consecución de la reducción ponderal. Además, el ejercicio favorece el aumento del colesterol-HDL. En general, se recomiendan ejercicios suaves, aeróbicos, de unos 30 minutos, a ser posible diarios o al menos 3-4 veces por semana.

e) Reducir la ingesta de sal a unos 80-100 mmol de sodio/día (4.7 a 6 g/día) pues es capaz de reducir en unos 4-6 mmHg las cifras de PA.

f) Aumentar el consumo de frutas y verduras y reducir el consumo de grasas poliinsaturadas. Se deben estimular hábitos dietéticos saludables en el concepto de la dieta mediterránea que no es más que una dieta muy variada basada en alimentos frescos del tiempo, consumo equilibrado de carne y pescado, reducción de dulces y pasteles industriales con exceso de grasas, sal y calorías.

### **Tratamiento de los factores de riesgo asociados**

*Tratamiento hipolipemiente.* En los últimos años se ha obtenido una sólida evidencia sobre el efecto beneficioso de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad vascular. Según esto la guía europea recomienda que todos los pacientes hasta los 80 años de edad que presentan enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, historia de isquemia transitoria o ictus, o diabetes tipo 2 de larga evolución, deben recibir una estatina si su colesterol total es superior a 3,5 mmol/L (mayor 135 mg/dl) con el objetivo de reducirlo en un 30%. Los pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, no diabéticos, cuyo riesgo cardiovascular estimado para los siguientes 10 años es igual o superior al 20 % (pacientes de alto riesgo) deberían también ser tratados con una estatina si su colesterol total es superior a 3,5 mmol/L (mayor 135 mg/dl), con el objetivo de reducirlo en un 30%.

Se ha descrito que las estatinas tienen un efecto hipotensor directo o al menos una potenciación del efecto antihipertensivo de los ARA-2. Esta afirmación debe ser contrastada con estudios aleatorizados.

**Tratamiento antiagregante.** Las dosis bajas de aspirina han demostrado su capacidad de reducir el riesgo de ictus y de infarto agudo de miocardio en la prevención secundaria de pacientes de muy alto riesgo o con enfermedad cardiovascular previa. La evidencia del papel de la aspirina a dosis bajas en el tratamiento del hipertenso procede del estudio HOT, que demostró una reducción significativa de la incidencia de infarto de miocardio, sin efecto en la prevención primaria del ictus, en los pacientes que junto al tratamiento antihipertensivo recibieron aspirina a dosis de 75 mg/d durante 4 años. En cualquier caso, la administración de antiagregantes plaquetarios en los pacientes hipertensos debe ir precedida del control estricto de las cifras de presión para evitar el riesgo de fenómenos hemorrágicos cerebrales.

También se ha señalado que la aspirina (únicamente en toma vespertina) tiene un efecto reductor de PA o potenciador de hipotensores, a falta de comprobación por estudios aleatorizados (que nunca se realizarán a causa de que 100 mg de aspirina sólo cuestan 0.05 ¤ y no existe laboratorio farmacéutico interesado en patrocinar un estudio sin interés comercial).

### Estrategias para el tratamiento de la hipertensión refractaria

Después de todo lo tratado hasta ahora y una vez que el paciente se le ha diagnosticado de hipertensión refractaria, hay que insistir en las siguientes medidas.

1º-Usar tres o más hipotensores incluyendo un diurético

2º-Restringir la sal, con controles de natriuresis para valorar la adherencia a la dieta, y usar diurético de asa o una tiacida + espironolactona, en caso de aumento del volumen plasmático

4º-Usar IECA, ARA 2, o calcioantagonistas dihidropiridínicos, hidralazina o minoxidil cuando se sospeche aumento de la resistencia vascular periférica.

5º-Usar betabloqueante o calcioantagonistas no dihidropiridínicos cuando hay un aumento del gasto cardiaco.

6º-Espironolactona o amiloride como segundo diurético (asociado a la tiacida) en condiciones de hiperaldosteronismo o de retención de sodio secundaria.

7º-Usar IECA o ARA 2 más betabloqueante cuando exista aumento de la actividad de la renina plasmática.

3º-Si se usa minoxidil o hidralazina, poner un betabloqueante para contrarrestar la taquicardia y un diurético para evitar la retención de sodio.

8º-Usar clonidina o moxonidina cuando exista aumento de catecolaminas o en la obesidad severa.

Usar tres o más hipotensores a dosis bajas (siempre en función del peso del paciente). Esto ha demostrado una gran utilidad en los pacientes con hipertensión refractaria por las siguientes razones:

1º-Efecto suma o potenciación por diferentes mecanismos de acción

2º-Se mejora la tolerancia por usar dosis bajas

3º-Abarata el coste

4º-Se neutraliza el efecto hemodinámico de una de las drogas (y por tanto su taquifilaxia)

5º-Prevenir efectos indeseables; por ejemplo al dar un IECA se previene el efecto hipokaliémico de las tiacidas.

6º-Combinaciones recomendables (donde pone IECA, usar indistintamente ARA 2):

IECA – calcioantagonista -  
diurético calcioantagonista – doxazosina – diurético (o dos diuréticos combinados)

doxazosina – moxonidina – diurético (o dos diuréticos combinados)

7º-Combinaciones no recomendadas:

IECA o ARA 2 + espironolactona (peligro de hiperpotasemia)

betabloqueante + IECA (peligro de hiperpotasemia) betabloqueante + clonidina (aumentan la tensión arterial en forma paradójica y producen una hiper-

tensión de rebote al suspenderse) betabloqueante + calcioantagonista no dihidropiridínicos, ya que favorecen la alteración de la conducción cardiaca y deterioran el gasto cardiaco.

calcioantagonista dihidropiridínico + diurético (no hay sinergia ni efecto aditivo)

### BIBLIOGRAFIA

- 1-C. Campo Sien, J. Segura de la Morena, L.M. Ruilope. Hipertensión Arterial Refractaria. Cardiovascular Risk Factors. 2002;112:167-87.
- 2-Houston MC. Alpha 1-blocker combination therapy for hypertension. Postgrad Med. 1998; 104:167-187.
- 3-Mejia AD, Egan BM, Schork NJ et al. Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. Ann Intern Med. 1990; 112: 270-277.
- 4-Messerli FH. Osler's maneuver, pseudohypertension, and true hypertension in the elderly. Am J Med. 1986; 80: 906-910.
- 5-Safian RD & Textor SC. Artery renal stenosis. N Engl J Med. 2001;344:431-442
- 6-Setaro JF & Black HR. Refractory hypertension. N Engl J Med. 1992;327:543-547.
- 7-Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Postgrad Med. 2000; 107: 57-70.
- 8-Zuschke CHA & Pettyjohn FS. Pseudohypertension. Southern Med J. 1995; 88: 1185-1190.
- 9-Guía de Práctica Clínica sobre HTA. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud 2004.
- 10-Guidelines for management of Hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004. BHS IV.
- 11- Coca A. Resultados del Estudio Controlpres 2001. Hipertensión. 2002;19:390-9.
- 12- Stergiou GS, Baiabs MN, Gantzaru AP. Reproducibility of Home, Ambulatory and Clinic Blood Pressure: Implications for the design of Trials for the Assessment of Antihypertensive Drugs. Am J Hypertens, 2002; 15: 101-104.