

## **Título: HIPERTENSION ARTERIAL RESISTENTE**

### **Autores**

#### **Dra. Lourdes Suardiaz Martinez.**

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Máster en Informática de Salud. Profesora Asistente.

#### **Dr. Jorge Luis León Álvarez.**

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Máster en Investigación en Aterosclerosis y sus factores de riesgo. Profesor Auxiliar.

#### **DrC. Manuel Delfín Pérez Caballero.**

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular y Consultante.

Servicio de Medicina Interna

Email: [medint@hha.sld.cu](mailto:medint@hha.sld.cu)

### **Introducción**

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema de salud a nivel mundial, no solo por su elevada prevalencia, sino por el impacto que produce en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El nivel de presión arterial (PA) alcanzado bajo tratamiento constituye uno de los mejores indicadores predictivos de complicaciones cardiovasculares; de manera que aquellos casos que continúan con cifras elevadas a pesar de tratamiento están en mayor riesgo de complicaciones; esta forma de evolución de la HTA se reconoce como hipertensión arterial refractaria o resistente (HTA-R).

Se entiende por HTA-R la que presentan aquellos pacientes que mantienen cifras de PA de 140/90 mmHg o más, a pesar de llevar un régimen de tratamiento de tres drogas antihipertensivas a dosis óptimas, que incluya un diurético.

Así lo recoge el VII Informe del Comité Nacional Conjunto de Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento de la HTA (JNC-VII). Igualmente se consideran con HTA-R a los pacientes que requieran régimen terapéutico con más de tres drogas antihipertensivas para mantener sus cifras de presión arterial dentro del cifras inferiores a 140/190 mmHg.

Se estima que la prevalencia de HTA-R es 3–5 % entre los hipertensos y que la misma aumenta en los servicios especializados dedicados al estudio de pacientes con esta afección. En pacientes con HTA-R es importante identificar las causas secundarias de HTA y otras situaciones que pueden favorecer la refractariedad en el tratamiento de la HTA.

El grupo de Hipertensión Arterial del Servicio de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras asiste a pacientes hipertensos que presentan HTA-R cuya complejidad diagnóstica y terapéutica requiere de una dimensión multidisciplinaria para su atención, con participación de cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y especialistas de otras disciplinas. El diagnóstico adecuado de estos pacientes reviste implicaciones pronósticas pues se consideran que los mismos tienen un riesgo cardiovascular más elevado que el resto de la población hipertensa no refractaria.

El manejo correcto de estos enfermos evita que progresen a etapas con complicaciones como la insuficiencia cardiaca, la enfermedad cerebro vascular y la insuficiencia renal, lo cual implica un costo adicional a los servicios sanitarios y empeora la calidad de vida de estos pacientes. Se justifica pues, protocolizar las acciones de trabajo que pueden conducir a una uniformidad en el proceder diagnóstico y posteriormente terapéutico, en los casos con formas de HTA-R, con lo cual se podrá optimizar los recursos investigativos, así como disponer de una base de datos de gran utilidad para futuras investigaciones y que sirvan de fuente de información al Programa Nacional de Hipertensión Arterial.

### **Objetivos**

- Optimizar el estudio de los pacientes con hipertensión arterial refractaria
- Establecer las investigaciones clínicas y para clínicas a realizar en cada paciente con HTA-R para confirmar el diagnóstico etiológico.
- Establecer el riesgo cardiovascular y renal del paciente con HTA-R.
- Recomendar las medidas terapéuticas correspondientes.
- Propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del país para el seguimiento de estos pacientes una vez establecido el diagnóstico.

## **DESARROLLO.**

### **Universo.**

- Población adulta con HTA-R, confirmada o no, que sea remitida a nuestro hospital para completar su estudio y tratamiento.

### **Procedencia de los pacientes.**

- Estará constituida por los pacientes de la población adulta cubana remitidos de las diferentes consultas del hospital y desde otros hospitales e instituciones de salud con sospecha diagnóstica de HTA-R.

### **Criterios de admisibilidad**

- La demostración de hipertensos con cifras de TA > 140/90 mm Hg o más a pesar de una **triterapia antihipertensiva**, que incluya un diurético, a dosis adecuadas.

### **Definición**

La HTA resistente o refractaria (HTA-R) se define como la persistencia de presión arterial (PA) por encima de 140/90 mm Hg a pesar de usar 3 o más fármacos antihipertensivos de diferentes grupos farmacológicos a dosis óptimas, de los cuales, uno será un diurético. También se incluye a los pacientes con control tensional pero con 4 o más antihipertensivos de diferentes tipos.

## **CAUSAS DE HTA-R**

- **Pseudo-resistencia:** Se menciona cuando hay inadecuada medida de la PA, pobre adherencia al tratamiento, hipertensión de la “bata blanca”, pseudo hipertensión en el anciano.
- **Relacionadas con los fármacos**
  - ✓ Dosis insuficientes
  - ✓ Combinaciones inapropiadas
  - ✓ Rápida inactivación (ejemplo: hidralacina)
  - ✓ Interacción con sustancias exógenas: corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes nasales, simpático miméticos, antidepresivos, supresores del apetito, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, drogas ilícitas, hierbas (ginseng, yohimbina), esteroides anabólicos, cafeína, alcohol, otras.
- **Condiciones asociadas**
  - ✓ Sobrepeso/obesidad
  - ✓ Diabetes mellitus
  - ✓ Tabaquismo, excesiva ingesta de alcohol
  - ✓ Enfermedad renal
  - ✓ Resistencia a la insulina
  - ✓ Dolor crónico

- ✓ Trastornos de ansiedad, ataque de pánico
- ✓ Intensa vasoconstricción (arteritis, fenómeno de Raynaud)
- **Sobrecarga de volumen**
  - ✓ Inadecuada terapia con diuréticos
  - ✓ Exceso de ingesta de sal
  - ✓ Daño renal progresivo (nefroesclerosis)
- **Hipertensión arterial secundaria no sospechada.**
- **Lesiones de órganos diana irreversibles o escasamente reversibles.**

### **Criterios diagnósticos más relevantes de las causas secundarias de HTA en la HTA-R**

La hipertensión arterial descontrolada no es sinónimo de HTA-R. La primera incluye a los pacientes que siguen hipertensos por mal cumplimiento del tratamiento o por tener un régimen terapéutico inadecuado.

- **Apnea obstructiva del sueño:** alteraciones del sueño, ronquidos, somnolencia diurna excesiva, presenciar la apnea, obesidad central.
- **Aldosteronismo primario:** hipopotasemia, Aumento de la Aldosterona plasmática (AP), disminución de la actividad de renina plasmática (ARP), AP/ARP  $\geq 20$  ng/dL por ng/mL por hora ( $\geq 555$  pmol/L por ng/mL por hora) y AP  $\geq 15$  ng/dL ( $\geq 416$  pmol/L).

- **Enfermedad renal crónica:** Filtrado glomerular: <30 mL/min.
- **Estenosis de la arteria renal:** elevación de la creatinina por IECA o ARA II, soplo abdominal (particularmente en diástole), soplo epigástrico continuo, enfermedad arteriosclerótica sistémica (carótida, coronarias, de la aorta o arterias periféricas), edema agudo del pulmón, empeoramiento inexplicado de isquemia coronaria, empeoramiento inexplicado de la insuficiencia cardíaca, riñón pequeño unilateral en estudios imagenológicos.
- **Feocromocitoma:** crisis hipertensiva paroxística, palpitaciones, precordialgia, cefalea, sudoraciones, temblor, estigmas cutáneos de neurofibromatosis de Von Recklinghausen.
- **Enfermedad de Cushing:** cara de *luna llena*, obesidad central, estrías abdominales, “jiba de búfalo”, hipertricosis
- **Coartación de la aorta:** PA en miembros inferiores menor a la de los brazos, disminución y retardo de los pulsos en miembros inferiores, soplo sistólico interescapulo-vertebral
- **Enfermedades del tiroides:** pérdida o aumento de peso, alteraciones de la frecuencia cardíaca, aumento de volumen del cuello, alteraciones del apetito.

## Clasificación

A los efectos de este protocolo se clasificarán los pacientes en:

- **HTA auténticamente resistente:** después de aplicado el protocolo y excluidas las causas secundarias no sospechadas de HTA, cumple criterios de HTA-R.
- **HTA pseudo-resistente:** si después de aplicado el protocolo se logra control tensional con 3 o menos antihipertensivos y se identifica la causa de la pseudo-resistencia.
- **HTA secundaria:** cuando se detecte una causa secundaria de HTA y su tratamiento consiga la normalización permanente de las cifras de PA.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS Y/O CONFIRMATORIAS

Con el objetivo de evaluar el daño en órganos diana, asociación con otros factores de riesgo cardiovascular y escoger la terapéutica adecuada a los pacientes se les realizará las siguientes investigaciones complementarias:

<b>Hemograma</b>	<b>Ionograma</b>	<b>Electrocardiograma</b>
<b>Glucemia</b>	<b>Pro BNP</b>	<b>Ecocardiograma</b>
<b>Creatinina sérica</b>	<b>Cituria</b>	<b>Eco-doppler carotídeo</b>
<b>Ácido úrico sérico</b>	<b>Addis de 2 horas</b>	<b>Ultrasonido doppler renal</b>
<b>Lipidograma</b>	<b>Microalbuminuria</b>	<b>Ultrasonido suprarrenal</b>

De ser necesarios se indicarán estudios tales como:

<b>Hemoglobina glicosilada</b>	<b>Proteína C reactiva de alta sensibilidad</b>
<b>Cistatina C</b>	<b>Insulinemia basal y postprandial</b>
<b>Fibrinógeno</b>	<b>Coronariografía</b>
<b>Troponinas</b>	<b>Tomografía axial computarizada</b>
<b>Proteinuria de 24 horas</b>	<b>Catecolaminas séricas y urinarias</b>
<b>Renina</b>	<b>Angio TAC</b>
<b>Aldosterona</b>	<b>Eco-doppler renal y aórtico</b>
<b>Polisomnografía</b>	<b>Monitoreo ambulatorio de Presión Arterial (MAPA)</b>
<b>Prueba ergométrica</b>	

#### **ESTABLECER EL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL**

- **Riesgo alto:** Paciente hipertenso con lesión de órgano diana, diabetes mellitus, síndrome metabólico o 3 o más factores de riesgo cardiovascular y TA sistólica 130-179 mm Hg y TA diastólica 85-109 mm Hg.
- **Riesgo muy alto:** Paciente hipertenso con lesión de órgano diana, diabetes mellitus, síndrome metabólico o 3 o más factores de riesgo cardiovascular y TA sistólica  $\geq 180$  mm Hg y TA diastólica  $\geq 110$  mm Hg, o con enfermedad cardiovascular o renal establecida asociadas con TA sistólica  $> 120$  mm Hg y TA diastólica  $> 80$  mm Hg.

## **ESTRATEGIA EN CONSULTA**

### **Primera consulta o nuevo ingreso:**

1. Aplicar a todos los pacientes la encuesta de recogida de datos elaborada para este protocolo y se incluirán en la Base de Datos.
2. De ser necesario indicar investigaciones clínicas y para clínicas.
3. Realizar modificaciones terapéuticas acorde protocolo.

### **Consultas de seguimiento:**

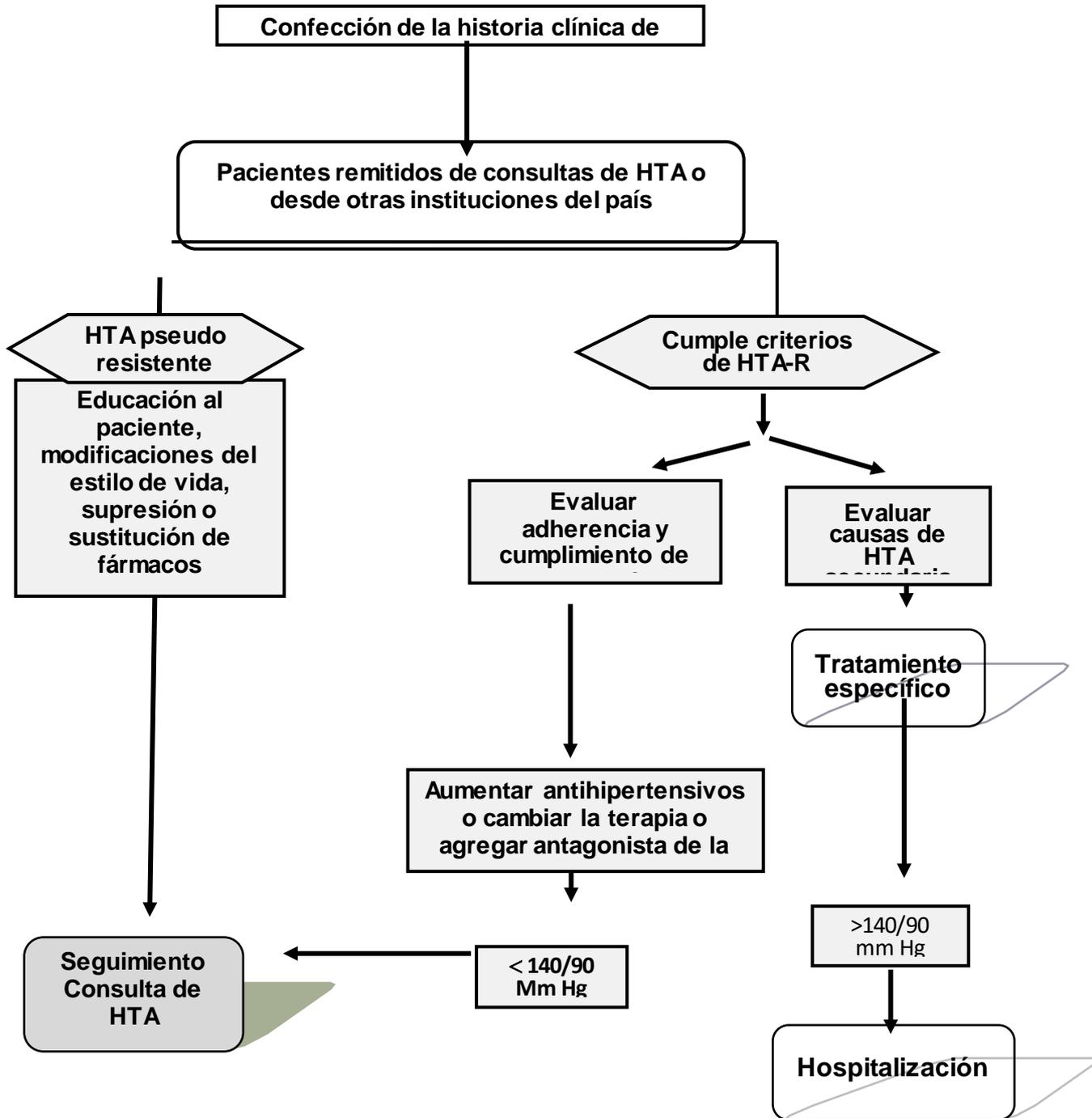
1. Evaluar las investigaciones indicadas previamente.
2. Continuar mensualmente intensificando o modificando, el tratamiento hasta lograr control tensional.
3. Una vez alcanzado el control tensional realizar control trimestral y re-evaluación anual.

## **Pilares del tratamiento de la HTA-R**

1. Identificación de las causas de HTA-R.
2. Modificaciones del estilo de vida (con especial énfasis en el control del peso, la reducción de la ingesta de sal, la suspensión de la ingesta de alcohol y del hábito de fumar.)
3. Uso de terapia combinada: iniciar con combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes; por ejemplo: **diuréticos + IECA o ARA**

4. **II + anticálcicos de acción prolongada o  $\beta$ -bloqueadores** si afección cardiovascular, y llevarlos a dosis óptimas.
5. Aplicación de la cronoterapia: aunque muchos pacientes toman todos sus medicamentos en dosis matinales, la utilización del MAPA ha permitido tener evidencias del mejor control de la PA ingiriendo dosis nocturnas de los fármacos antihipertensivos, sobre todo en diabéticos y en pacientes HTA complicada, por su efecto sobre el ritmo circadiano del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la actividad del sistema nervioso central.
6. Uso de diuréticos de acción prolongada: preferir **clortalidona** sobre hidroclorotiacida por su efecto prolongado en 24 h; usar diuréticos del ASA si enfermedad renal u otra afección con retención hídrica.
7. Antagonistas de la aldosterona: uso de la **espironolactona** como cuarto paso terapéutico de no lograr control tensional.
8. Nuevas drogas y dispositivos para el control de la PA: ya están en uso la denervación simpática renal, la activación del baroreflejo por el sistema Rheos y el uso de antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la renina (Aliskiren).
9. Cuando el paciente con HTA-R tenga lesión en órgano diana se asociará terapéutica de los factores de riesgo con fármacos hipolipemiantes (estatinas) y antiagregación plaquetaria (aspirina) y control de la glucemia.

## ALGORITMO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO DE LA HTA-R



## **RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS**

### **Objetivos del tratamiento**

El objetivo principal de la terapia antihipertensiva es la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal. Tratar la HTA hasta un objetivo de menos de 140/90 mm Hg a los pacientes con riesgo alto. En hipertensos con riesgo muy alto, diabéticos o con enfermedad renal el objetivo es < 130/80 mm Hg.. En pacientes con enfermedad de arteria coronaria y alto riesgo cardiovascular: ≤ 140/90.

### **Combinaciones sinérgicas más frecuentes de fármacos antihipertensivos**

- **Diuréticos tiazídicos con:**
  - ✓ Agonistas centrales o periféricos
  - ✓ β-bloqueadores.
  - ✓ Antagonistas del calcio.
  - ✓ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
  - ✓ Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).
  
- **IECA con:**
  - ✓ Diuréticos tiazídicos y del ASA.
  - ✓ Antagonistas del calcio.
  - ✓ β-bloqueadores.
  - ✓ Antagonistas centrales (casos excepcionales).

- **β-bloqueadores:**
  - ✓ Diuréticos tiazídicos y del ASA.
  - ✓ IECA.
  - ✓ Antagonistas del calcio (dihidropiridínicos).
  - ✓ ARA II.
  
- **Antagonistas del calcio con:**
  - ✓ Diuréticos tiazídicos y del ASA.
  - ✓ IECA.
  - ✓ ARA II.
  
- **ARA II con:**
  - ✓ Diuréticos tiazídicos y del ASA.
  - ✓ Antagonistas del calcio.

Tener presente que no es recomendable utilizar conjuntamente IECA con ARA II ni con inhibidores de la renina, es decir el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina- aldosterona

#### Resumen de los principales medicamentos empleados en la HTA-R

Tipos	Genérico	Dosis oral/24 h Frecuencia diaria
Diuréticos	• Hidroclorotiacida	12,5-50 mg (1)
	• Clortalidona	12,5-50 mg (1)
	• Furosemida	20-80 mg (2)
	• Indapamida	1,25-2,5 mg (1)
	• Torasemida	2,5-10 mg (2)

<b><math>\beta</math>-bloqueadores</b>	• Atenolol	25-100 mg (1)
	• Propranolol	40-160 mg (2)
	• Metroprolol	50-400 mg (2)
	• Sotalol	80-320 mg (2-3)
<b>Bloqueadores de los canales del calcio</b>	• Amlolipino	2,5-10 mg (1)
	• Nifedipino	10-40 mg (3-4)
	• Nifedipino retard	10-40 mg (1)
	• Felodipino	2,5-20 mg (1)
	• Verapamilo	80-320 mg (2)
	• Diltiazem	60-360 mg (2-3)
<b>Inhibidores enzima convertidora de angiotensina</b>	• Enalapril	2,5-40 mg (1-2)
	• Captopril	25-100 mg (2)
	• Lisinopril	10-40 mg (1)
<b>Bloqueadores de los receptores de angiotensina II</b>	• Losartán	25-100 mg (1-2)
	• Valsartán	80-320 mg (1)
	• Candesartán	8-32 mg (1)
	• Irbesartán	150-300 mg (1)
<b><math>\alpha_1</math>-bloqueadores</b>	• Doxazosina	1-16 mg (1)
	• Terazosina	1-20 mg/24 (1-2)
<b>Agonistas <math>\alpha_2</math> centrales</b>	• Metildopa	250-1000 mg (2)
	• Clonidina	0,1-0,8 mg (2)
<b>Inhibidores de la renina</b>	• Aliskiren	150-300 mg (1-2)
<b>Bloqueadores receptores de aldosterona</b>	• Espironolactona	25-100 mg (1-2)
<b>Vasodilatadores directos</b>	• Hidralacina	50-100 mg (2)
<b>Bloqueadores <math>\alpha_1</math>, <math>\beta_1</math>, <math>\beta_2</math></b>	• Carvedilol	12.5-50 mg (2)
	• Labetalol	200-800 mg (2)

## INDICADORES

INDICADORES DE ESTRUCTURA		Estándar
Recursos humanos	% de Especialistas en Medicina Interna y personal de la Sala y la consulta conocedores del contenido PA	100 %
Recursos materiales	% de aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA en consulta	100 %
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	100 %
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	100 %
Recursos Organizativos	% de planillas para la recogida de datos del PA por paciente	100 %
	% de planillas ingresadas en la base de datos	100 %
INDICADORES DE PROCESOS		Estándar
% de consultas especializadas en HTA-R programadas		100 %
% de pacientes que deberán concluir sus estudios como sospechosos de HTA-R		>80 %
% de pacientes con estudios a ser concluidos satisfactoriamente		>80 %
INDICADORES DE RESULTADOS		Estándar
% de pacientes con HTA-R controlados con el tratamiento impuesto		> 80 %
% de reingresos por HTA-R en 1 año		< 15 %
% de pacientes con HTA-R definitivamente clasificados		100 %

## Bibliografía

-Arredondo Bruce, Alfredo, & Pons Vázquez, Reinaldo. (2015). La denervación renal, un hito en la terapia de la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina*, 54(1), 67-73. Recuperado en 14 de agosto de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232015000100007&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000100007&lng=es&tlng=es).

-Calhoun, D.A. et al. (2008): Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, Vol. 51, No. 6, (June), pp.1403-19.

-Chobanian, A. V. et al. (2003): "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report". *JAMA*, Vol.289, No. 19, (May 21), pp. 2560-72.

-Drozda, J. et al. (2011): ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 Performance Measures for Adults with Coronary Artery Disease and Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation*, Vol. 124, No. 2, (July 12), pp. 248-70.

-Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. (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). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281-357.

- Pérez Caballero, Manuel Delfín, León Álvarez, Jorge Luis, & Fernández Arias, Manuel Antonio. (2011). El control de la hipertensión arterial: un problema no resuelto. *Revista Cubana de Medicina*, 50(3), 311-323. Recuperado en 14 de agosto de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232011000300009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000300009&lng=es&tlng=es).

-Pérez Caballero, M.D. et al. (2017): “Guía Cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial”. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. Suplemento Rev. Cub. Medicina Vol 55 Año 2017.

-Pimienta, E. (2011): Update on Diagnosis and Treatment of Resistant Hypertension. *Iran J Kidney Dis*, Vol. 5, No. 4, (July), pp. 215-27.

-Sander, GE; TD. Giles, (2011): Resistant Hypertension: Concepts and Approach to Management. *Curr Hypertens Rep*, Vol. 13, No. 5, (October), pp.347–55