

Tractament de la Hipertensió arterial en situacions difícils

Diagnòstic i tractament de la HTA refractària

Pedro Armario

Unitat d'hipertensió i risc vascular
Servei de Medicina Interna

Hospital General de L'Hospitalet

Barcelona, 11 de gener de 2010

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: se considera **REFRACTARIA** o **RESISTENTE** cuando a pesar de la prescripción de un plan terapéutico que incluye

- * atención a las medidas de estilo de vida y
- * la prescripción de al menos 3 fármacos (incluyendo un diurético) a dosis adecuadas,

fracasa en alcanzar el objetivo de cifras de PA sistólica y diastólica (**140/90 mmHg** o **130/80 mmHg** en diabéticos o con ERC)

ESH-Guidelines. J Hypertens 2007;25:1105-1187

Pacientes con PA controlada con ≥ 4 fármacos también deberían ser considerados como HTA resistentes al tratamiento.

Calhoun DA et al. Hypertension 2008;51:1403-1419

HTA refractaria: Causas

- *Incumplimiento terapéutico*
- *Causas secundarias de HTA*
- *Condiciones concomitantes*
- *Sobrecarga de volumen*

PREVALENCIA

HTA refractaria	
Población general / unidades especializadas	~5 – 35%
NHANES, grandes RCT	20 – 30%
Incumplimiento terapéutico	
Yakovlevitch. <i>Ann Inten Med</i> , 1991	10 %
Garg. <i>Am J Hypertens</i> , 2005	16 %
Bloch. <i>Cad Saúde Pública</i> , 2008 (*)	11,9 %
<i>Registro HTA Refractaria SEH-LELHA</i> , 2009	14,2%

(*) **3 métodos:** cumplimiento autoreportado, criterio médico, test Morisky-Green

Medicamentos y sustancias asociadas a la HTA resistente

- **Analgésicos no narcóticos**
 - **AINES**
 - **Inhibidores COx2**
- **Simpaticomiméticos: cocaína, descongestionantes, anorexígenos**
- **Estimulantes (anfetaminas y otros)**
- **Ingesta elevada de alcohol**
- **Anticonceptivos orales**
- **Ciclosporina**
- **Eritropoyetina**
- **Regaliz natural**
- **Algunas hierbas**

Causas secundarias de HTA resistente

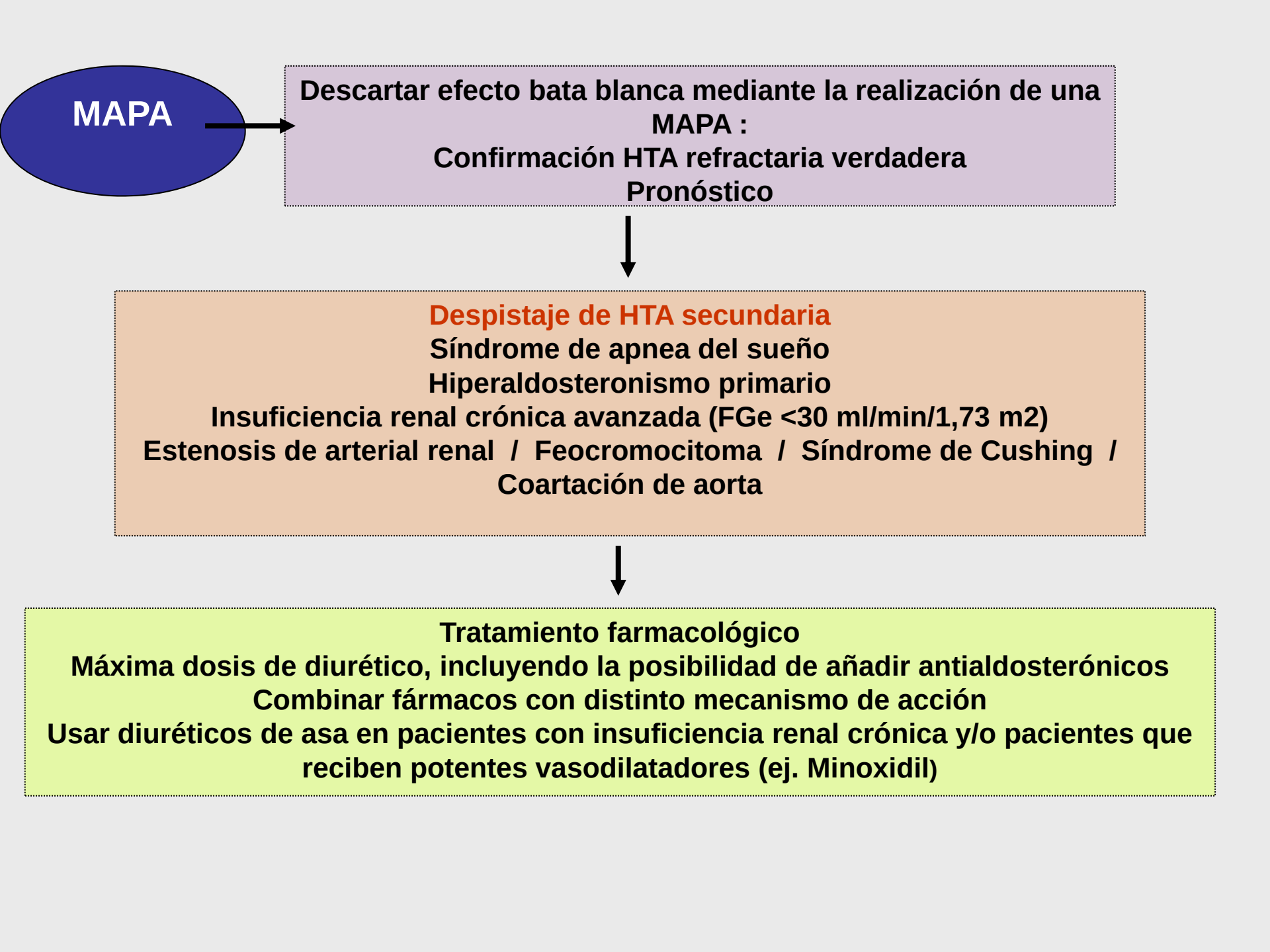
❖ Comunes:

- Síndrome de apnea del sueño
- Hiperaldosteronismo primario
- Enfermedad renal parenquimatosa
- Estenosis de arterial renal

❖ No frecuentes:

- Feocromocitoma
- Enfermedad de Cushing
- Hiperparatiroidismo
- Coartación de aorta
- Tumor intracraneal

MAPA



```
graph TD; A([MAPA]) --> B[Descartar efecto bata blanca mediante la realización de una MAPA :  
Confirmación HTA refractaria verdadera  
Pronóstico]; B --> C[Despistaje de HTA secundaria  
Síndrome de apnea del sueño  
Hiperaldosteronismo primario  
Insuficiencia renal crónica avanzada (FGe <30 ml/min/1,73 m2)  
Estenosis de arterial renal / Feocromocitoma / Síndrome de Cushing /  
Coartación de aorta]; C --> D[Tratamiento farmacológico  
Máxima dosis de diurético, incluyendo la posibilidad de añadir antialdosterónicos  
Combinar fármacos con distinto mecanismo de acción  
Usar diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia renal crónica y/o pacientes que  
reciben potentes vasodilatadores (ej. Minoxidil)];
```

**Descartar efecto bata blanca mediante la realización de una
MAPA :
Confirmación HTA refractaria verdadera
Pronóstico**

Despistaje de HTA secundaria
Síndrome de apnea del sueño
Hiperaldosteronismo primario
Insuficiencia renal crónica avanzada (FGe <30 ml/min/1,73 m2)
Estenosis de arterial renal / Feocromocitoma / Síndrome de Cushing /
Coartación de aorta

Tratamiento farmacológico
Máxima dosis de diurético, incluyendo la posibilidad de añadir antialdosterónicos
Combinar fármacos con distinto mecanismo de acción
Usar diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia renal crónica y/o pacientes que
reciben potentes vasodilatadores (ej. Minoxidil)

HTA resistente

n= 115

Edad x 60 10 a.

Varones 50 (44%)

■	Obesidad (IMC ≥ 30 g/m²)	64 (56 %)
■	Tabaquismo	9 (8 %)
■	Alcohol (>30 g/día)	9 (8 %)
■	Diabetes	32 (28 %)
■	Hipercolesterolemia	43 (37 %)
■	Sedentarismo	63 (55 %)
◆	HTA secundaria	6 (5.2 %)

Pronóstico HTA refractaria

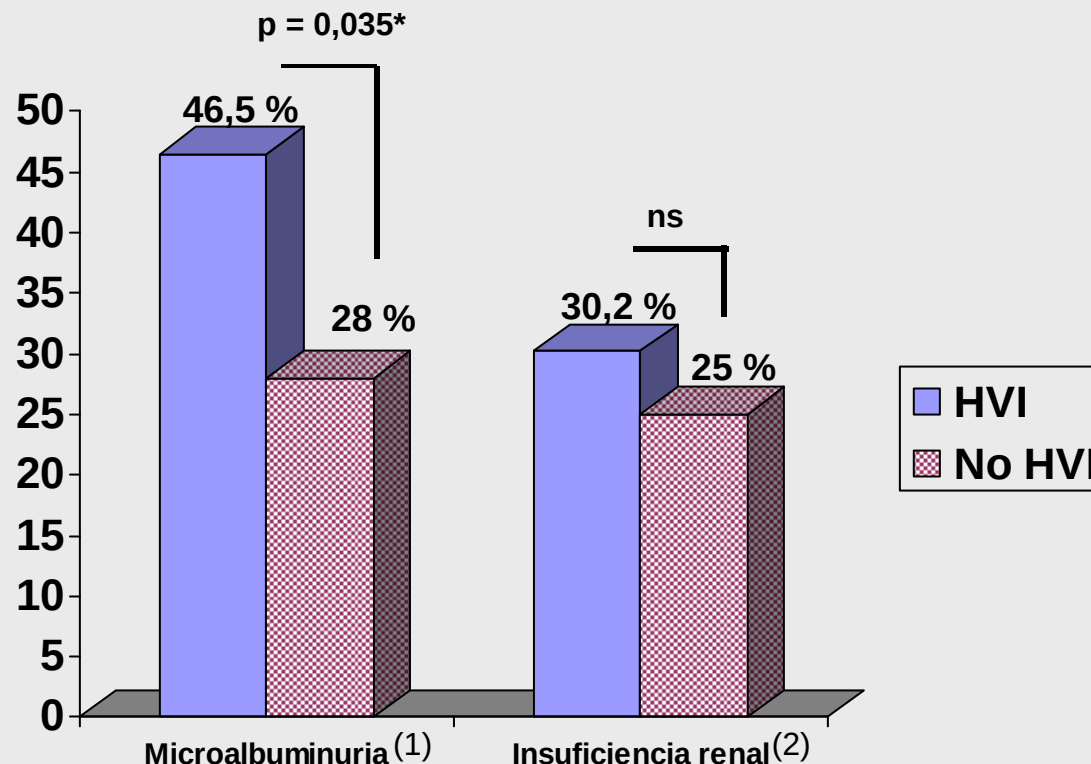
- ❖ **Agregación de otros factores de riesgo**
- ❖ **Afectación de órganos diana**
- ❖ **Patología asociada**
- ❖ **Valores de PA durante la MAPA**
 - ❖ HTA seudorefractaria vs HTA refractaria verdadera
 - ❖ Valores de la MAPA durante el seguimiento
 - ❖ Patrón circadiano

HTA resistente

Afectación orgánica

Afectación cardíaca	n (%)
Hipertrofia ventricular izquierda ⁽¹⁾	87 (62,3 %)
Dilatación de aurícula izquierda ⁽²⁾	33 (27,7 %)
Remodelado concéntrico ⁽³⁾	21 (15 %)
Afectación renal	n (%)
Microalbuminuria ⁽⁴⁾	60 (41,1 %)
Insuficiencia renal ⁽⁵⁾	41 (28,1 %)
(1) Índice de masa ventricular izquierda ≥ 125 g/m² en varones y ≥ 110 g/m² en mujeres (2) Diámetro de aurícula izquierda > 42 mm en varones y > 38 mm en mujeres (3) Grosor relativo de la pared $\geq 0,45$ (4) EUA 30-300 mg/24 horas (5) Filtrado glomerular estimado (MDRD simplificado) <60 ml/min/1,73 m²	

Asociación entre microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda en sujetos con HTA refractaria



HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

*** Ajustado por edad**

¹ Excrección urinaria albúmina 30-300 mg/24 horas

² Filtrado glomerular estimado (MDRD simplificado) < 60 ml/min/1,73 m²

HTA resistente

Modelo final de regresión logística para los antecedentes de episodios cardiovasculares

	OR	IC 95 %	P
Edad (años)	1,11	1,05 – 1,18	0,001
EUA (mg/24 horas)	1,002	1,000 – 1,0003	0,02
EUA: Excreción urinaria de albúmina			

HTA resistente

Diferencias entre los sujetos con HTA resistente verdadera (HTARV) y los sujetos con HTA seudoresistente (HTASR) (1)

	HTARV n=103 n (72%)		HTASR n=40 n (28%)		P
Datos clínicos					
Edad (años)	60.7	9.8	62.7	7.8	0.26
Varones %	59%		55%		0.66
Índice masa corporal (kg/m²)	30.9	5.3	31.3	4.5	0.68
Diabetes	34%		15%		0.022
Dislipemia	55%		48%		0.40
Hábito tabáquico	15%		13%		0.68
Duración HTA (años)	6.2 (3.3;15.1)		5.7 (3.5;12.8)		0.73
Historia previa de ECV	23%		18%		0.48
Presión arterial					
PAS clínica (mmHg)	159.2	17.4	149.5	15.1	0.002
PAD clínica (mmHg)	89.6	13.1	85.9	10.5	0.08

HTA resistente

Diferencias entre los sujetos con HTA resistente verdadera (HTA-RV) y los sujetos con HTA pseudoresistente (HTA-PR) (3)

	HTA-RV n=103 n (72%)	HTA-PR n=40 n (28%)	P
Parámetros Laboratorio			
FGe (mL/min/1.73m ²)	70.5 ± 20.5	69.7 ± 17.2	0.83
EUA (mg/24 h)	28 (7.6; 123)	9 (4.83; 18.6)	<0.001
Microalbuminuria	50%	18%	0.012
Datos ecocardiográficos			
IMVI (g/m ²)	142.6 ± 47.3	121.4 ± 35.8	0.006
HVI	67%	51%	0.08
EUA: excreción urinaria de albúmina/24 horas IMVI: índice masa ventricular izquierda HVI: hipertrofia ventricular izquierda microalbuminuria: EUA de 30-299 mg/24 h			

Differences in vascular parameters between hypertensive patients with true or isolated office resistant hypertension

Endothelial function

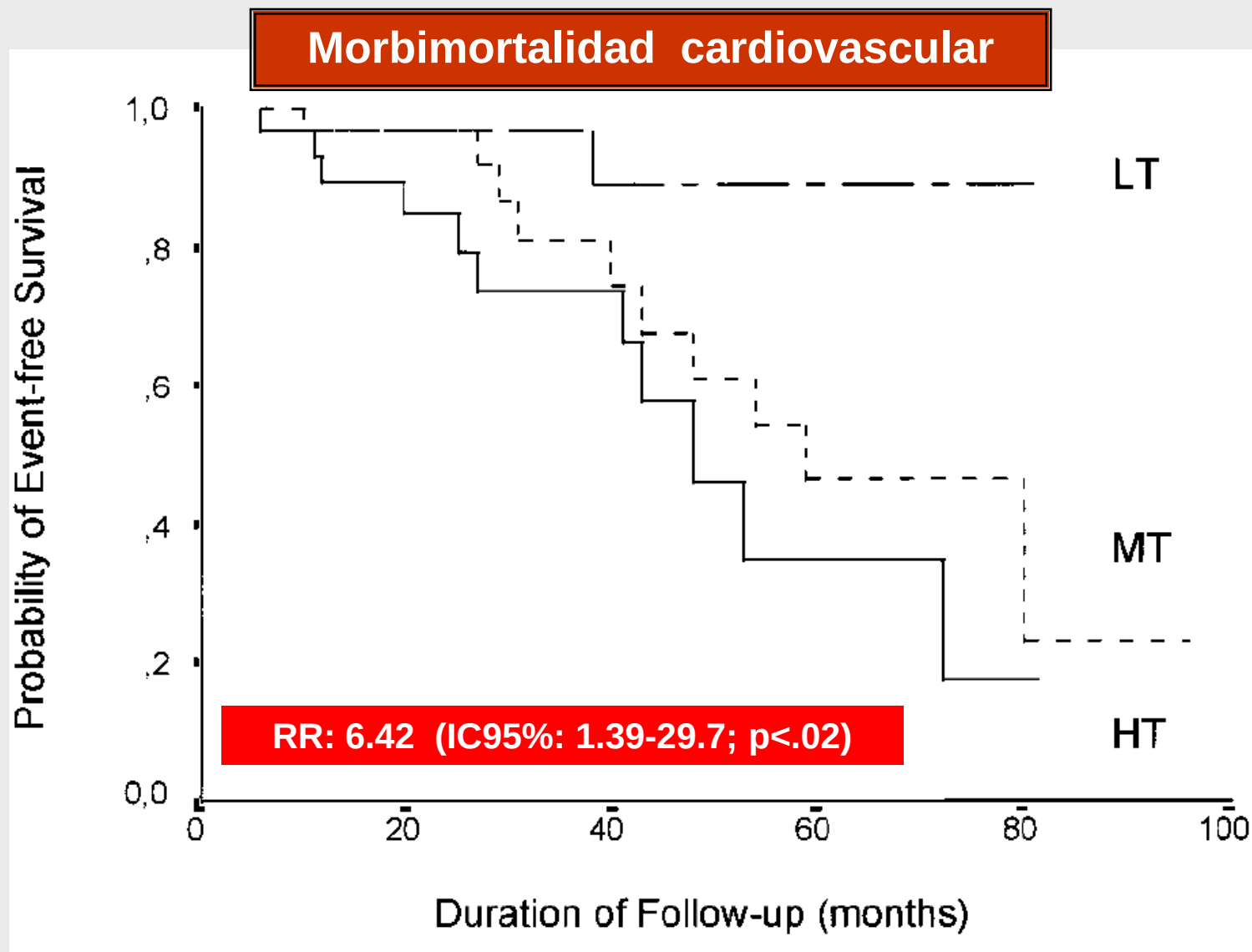
Parameter	True RH (n=104)		Isolated office RH (n=40)		p
Baseline forearm blood flow (mL/100mL tissue/min)	4.0	1.8	3.8	1.2	0.697
Endotelium-dependent Vasodilation, %	201	159	436	157	< 0.001
Endotelium-independent Vasodilation, %	332	130	353	160	0.598
* Adjusted for age, office systolic BP and diabetes status RH: resistant hypertension					

Differences in vascular parameters between hypertensive patients with true or isolated office resistant hypertension

Serum biomarkers

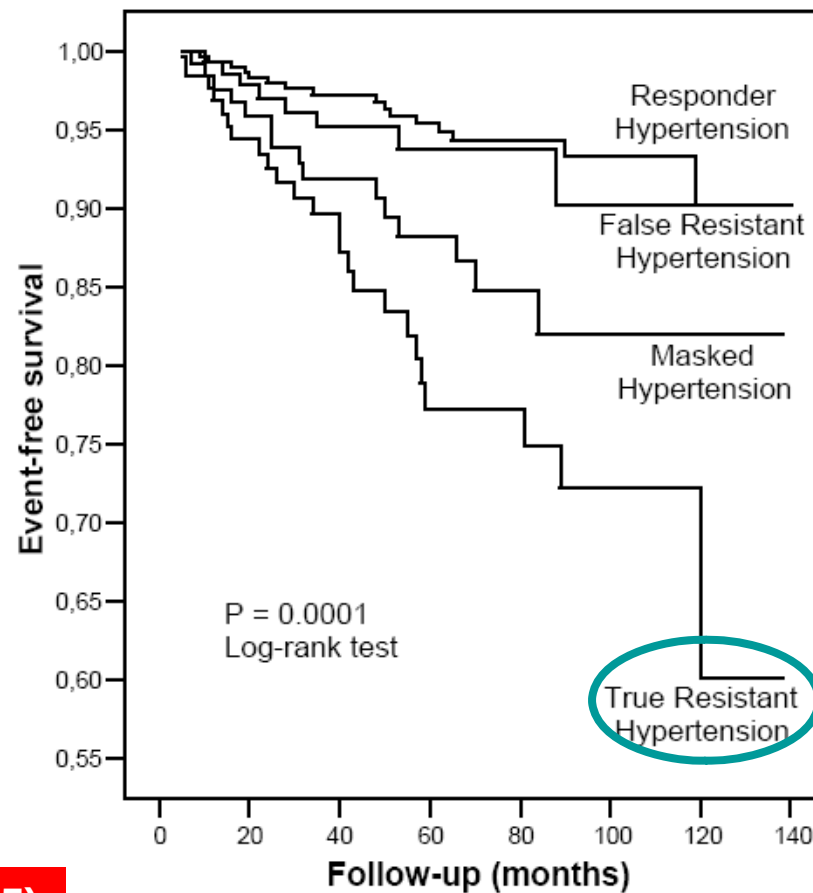
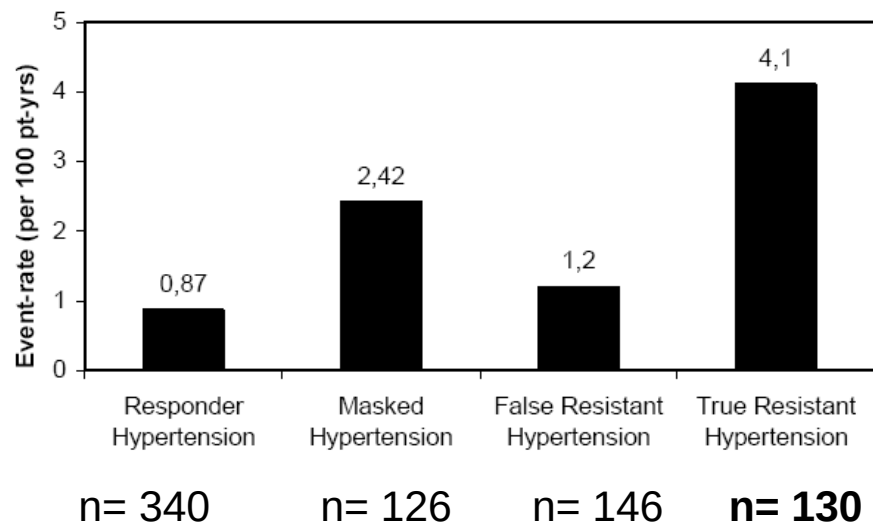
Parameter	True RH (n=104)		Isolated office RH (n=40)		p
hs-CRP, mg/dl	0.6 (0.3-1.1)		1.0 (0.3-1.9)		0.154
sICMA-1, ng/ml	289	85	288	89	0.598
sVCAM-1, ng/ml	651	232	609	140	0.405
e-selectin, ng/ml	53.1	29.8	40.7	23.5	0.035
p-selectin, ng/ml	138	48	125	47	0.273
MCP-1, ng/ml	445	120	386	126	0.027
* Adjusted for age, office systolic BP and diabetes status. RH: resistant hypertension					
hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein			sVCAM-1: soluble vascular cell adhesion molecule3 type1		
sICAM-1: soluble intercellular adhesion molecule type 1			MCP-1: monocyte chemotactic protein type 1		

HTA refractaria: PRONÓSTICO



HTA refractaria: PRONÓSTICO

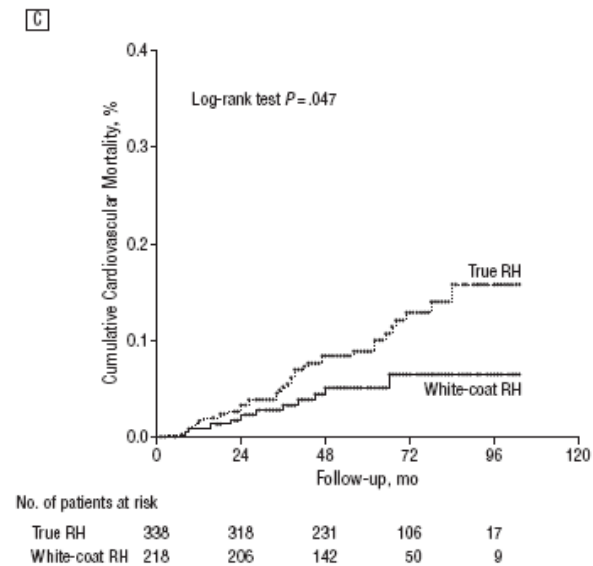
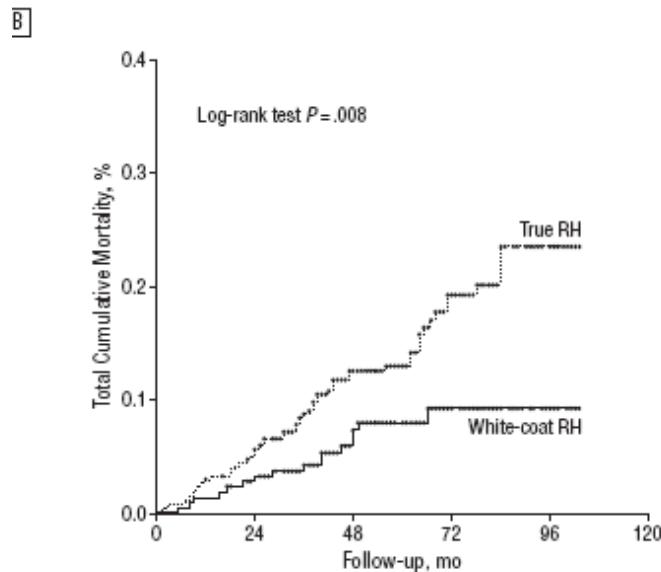
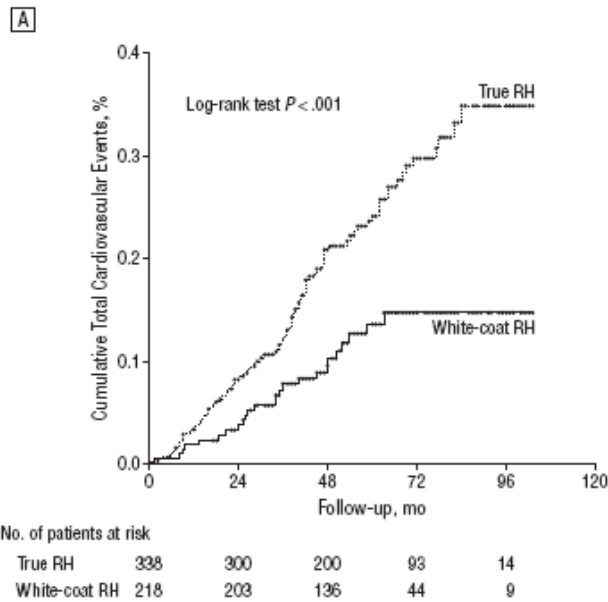
Morbimortalidad cardiovascular



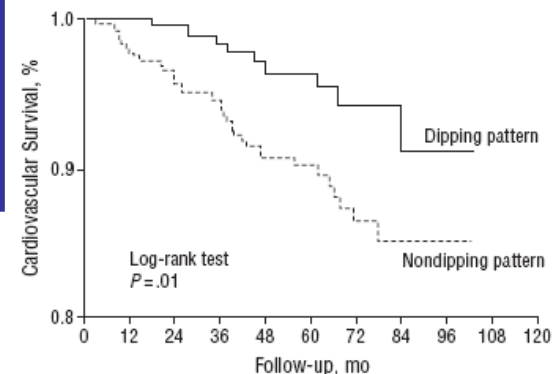
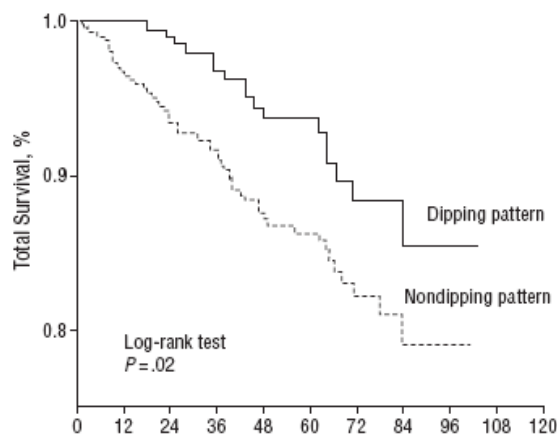
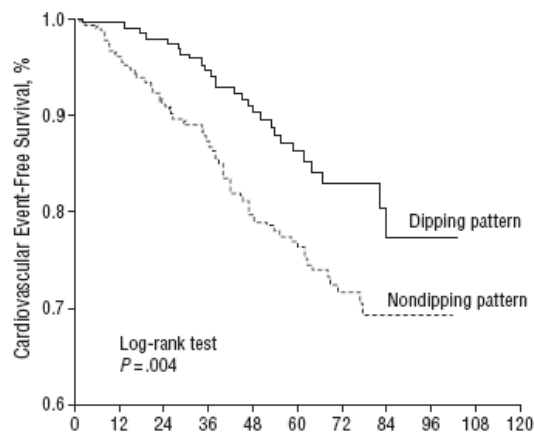
RR: 2.94 (IC95%: 1.02-8.41; $p < .05$)

Pronóstico HTA refractaria

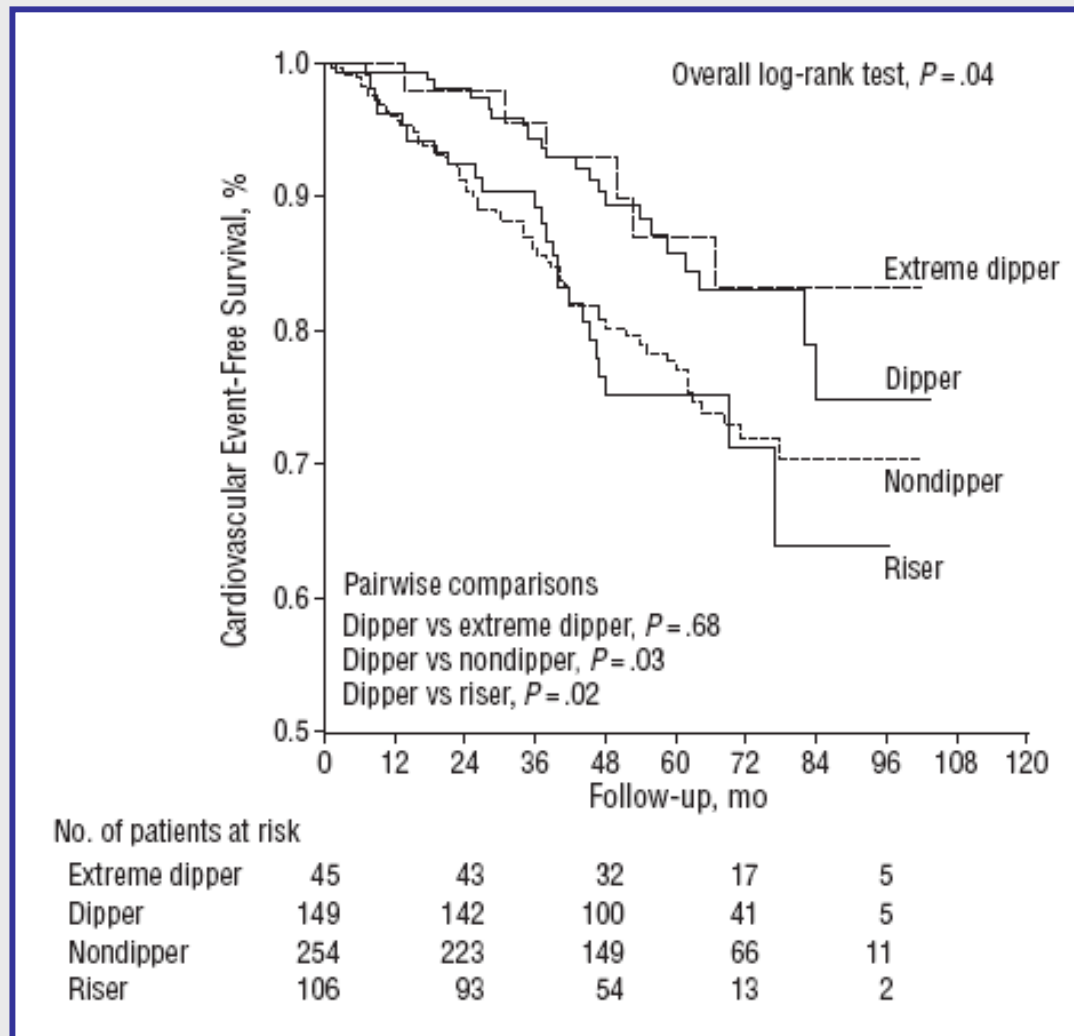
Valor de la MAPA



Valor pronóstico del patrón circadiano en la HTA resistente



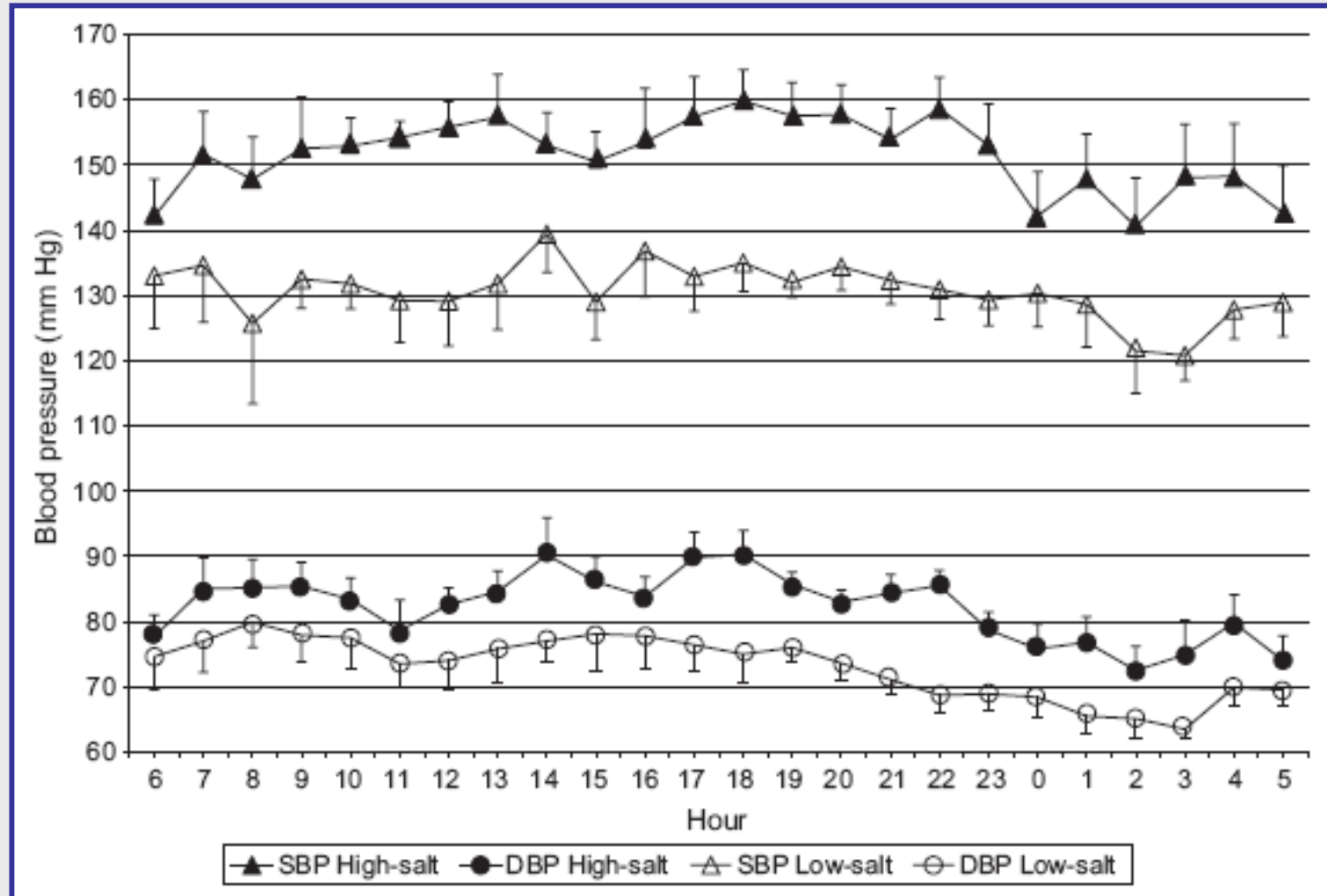
Valor pronóstico del patrón circadiano en la HTA resistente



Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial

Cambio	Recomendación	Reducción estimada de la PA sistólica
Reducción del peso	Mantener el peso ideal (IMC 20-25 Kg/m ²)	Entre 5 y 20 mmHg por una reducción de 10 Kg de peso
Restricción del consumo de sal	Reducir la ingesta a cifras por debajo de 100 mmol/día (6 g de sal)	2-8 mmHg
Moderación del consumo de alcohol	Limitar el consumo por debajo de 210 g/semanales (30 g/día) en hombres y 140 g/semanales (20 g/día) en mujeres	2-4 mmHg
Adopción de la dieta DASH	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos desnatados con reducción de la grasa total y especialmente la saturada	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días a la semana) de ejercicio aeróbico (p.ej. Caminar deprisa durante al menos 30 minutos)	

Comparación de los valores de PA-24h durante la ingesta elevada y baja de sal en sujetos con HTA resistente



HTA refractaria: TRATAMIENTO

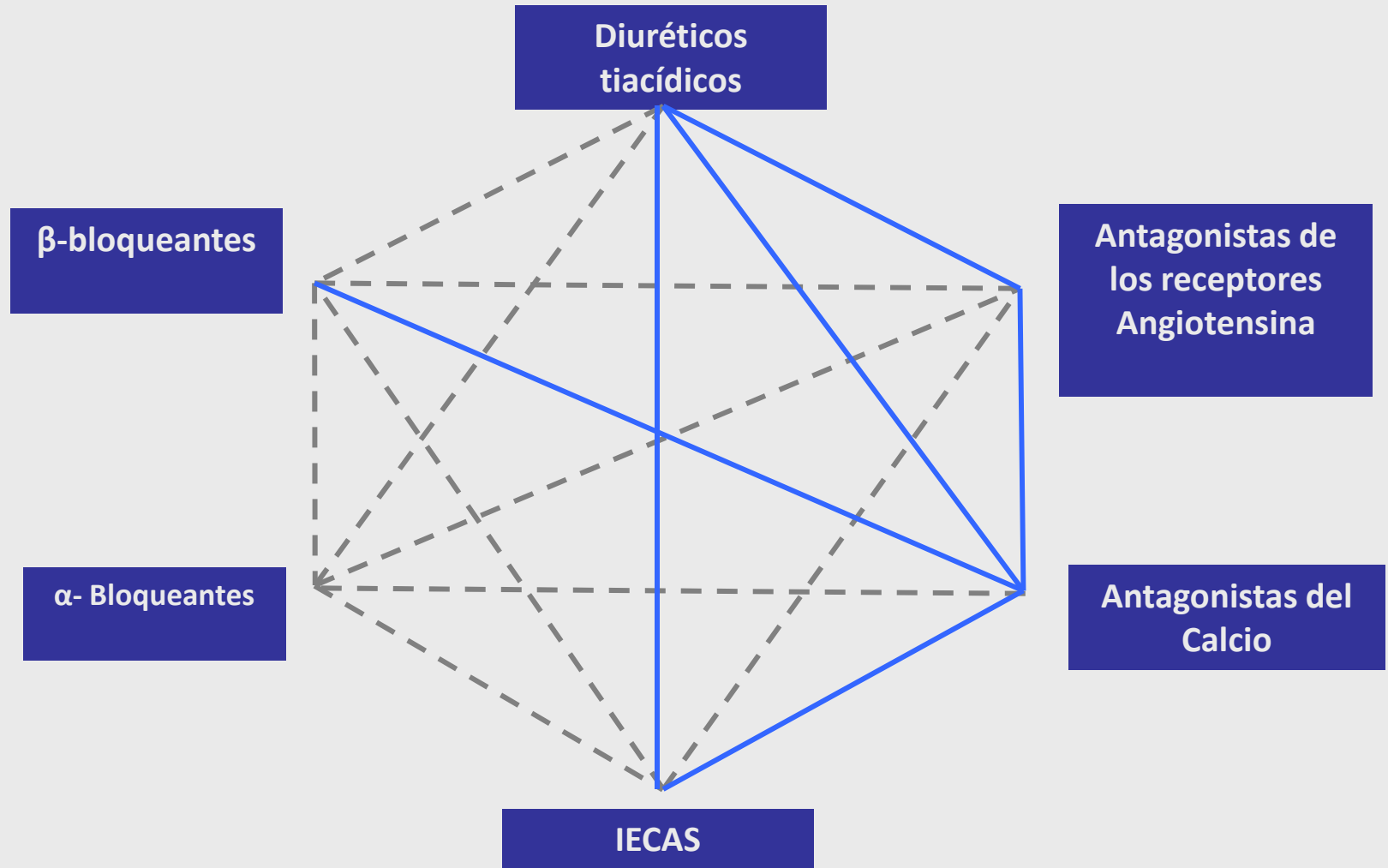
- combinaciones adecuadas a dosis plenas:

- IECA o ARA-II + calcioantagonista + diurético tiacídico

- tratamiento diurético efectivo:

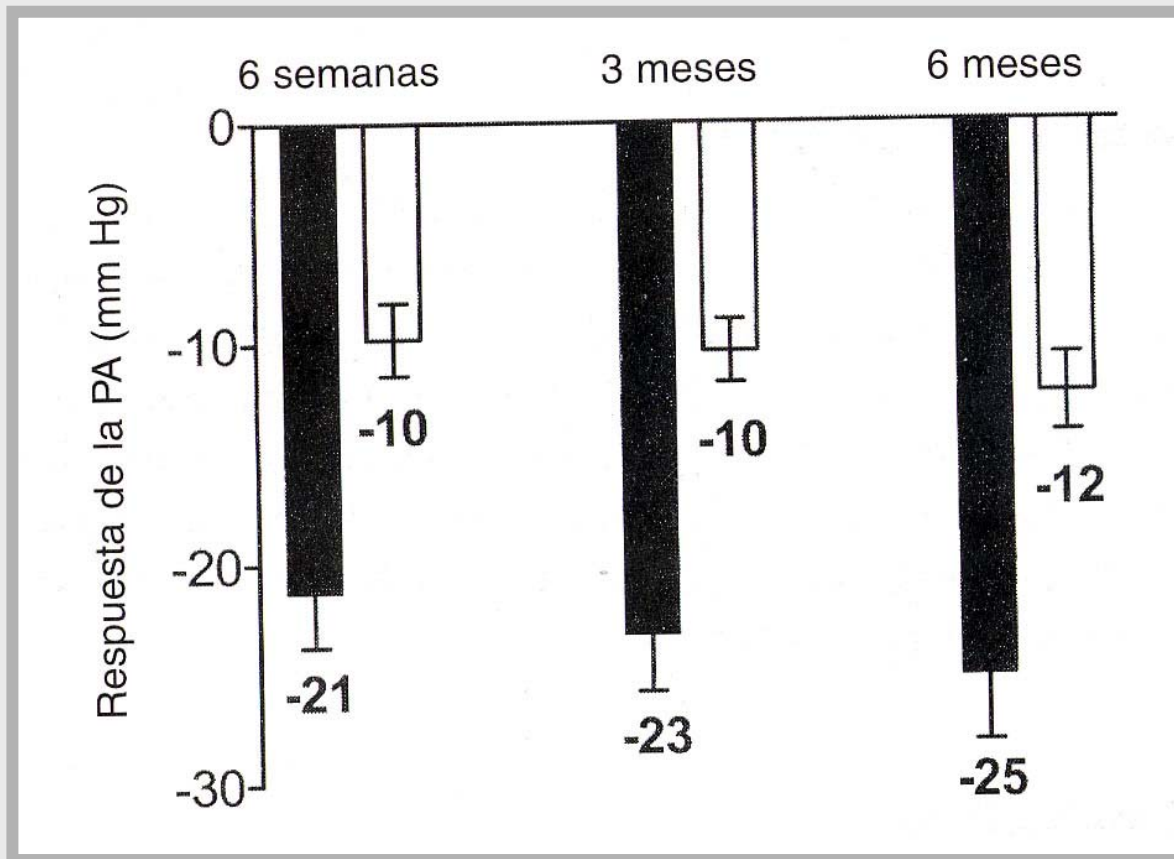
- *mayoría de pacientes* con HTA refractaria: **D tiacídico** de larga duración
- *IRC con $ClCr < 30$ mL/min o ICC:* mejor **D de asa**

POSIBLES COMBINACIONES ENTRE ALGUNAS CLASES DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS



HTA resistente

Tratamiento con espironolactona

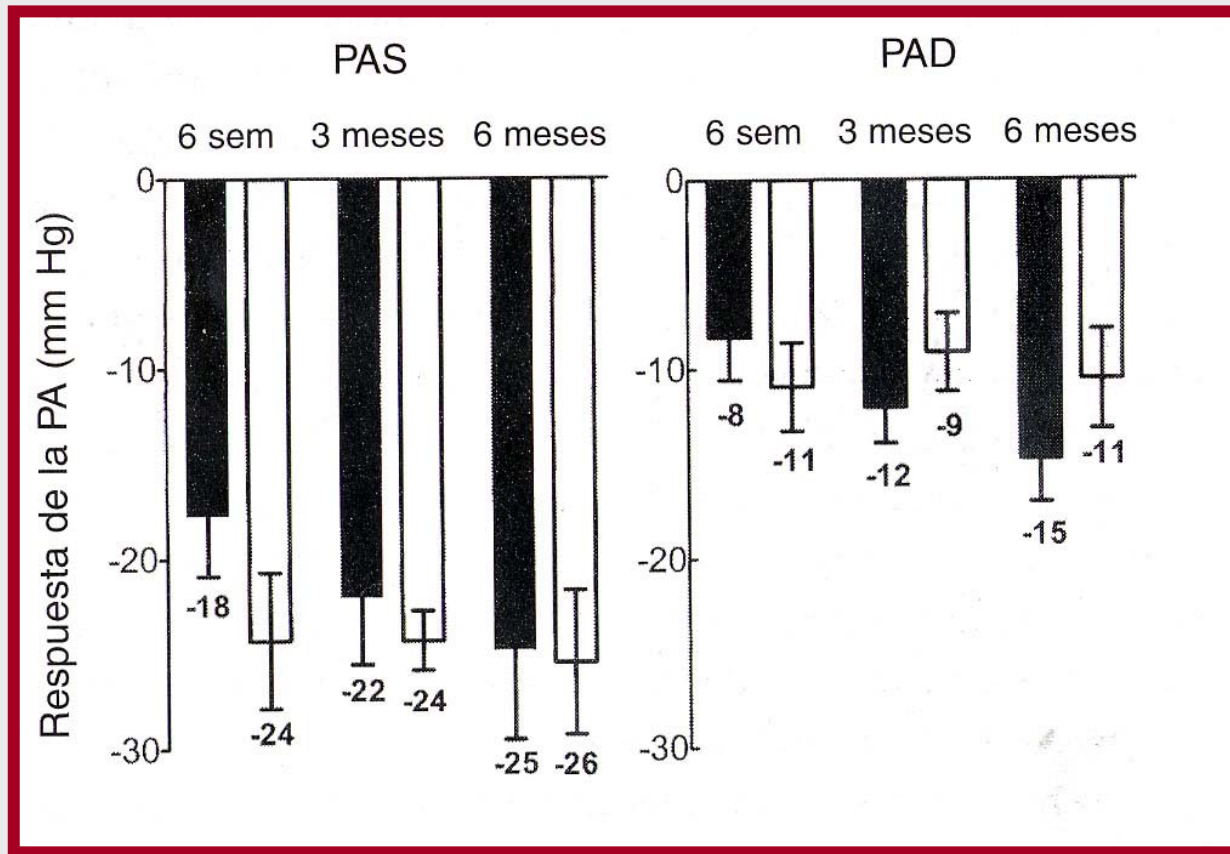


Reducción de la PAS y PAD a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses

Dosis de espironolactona utilizadas: 12,5-25 mg/día

HTA resistente

Tratamiento con espironolactona



Reducción de la PAS y PAD en sujetos con hiperaldosteronismo primario (barras negras) y sin hiperaldosteronismo primario (barras blancas)

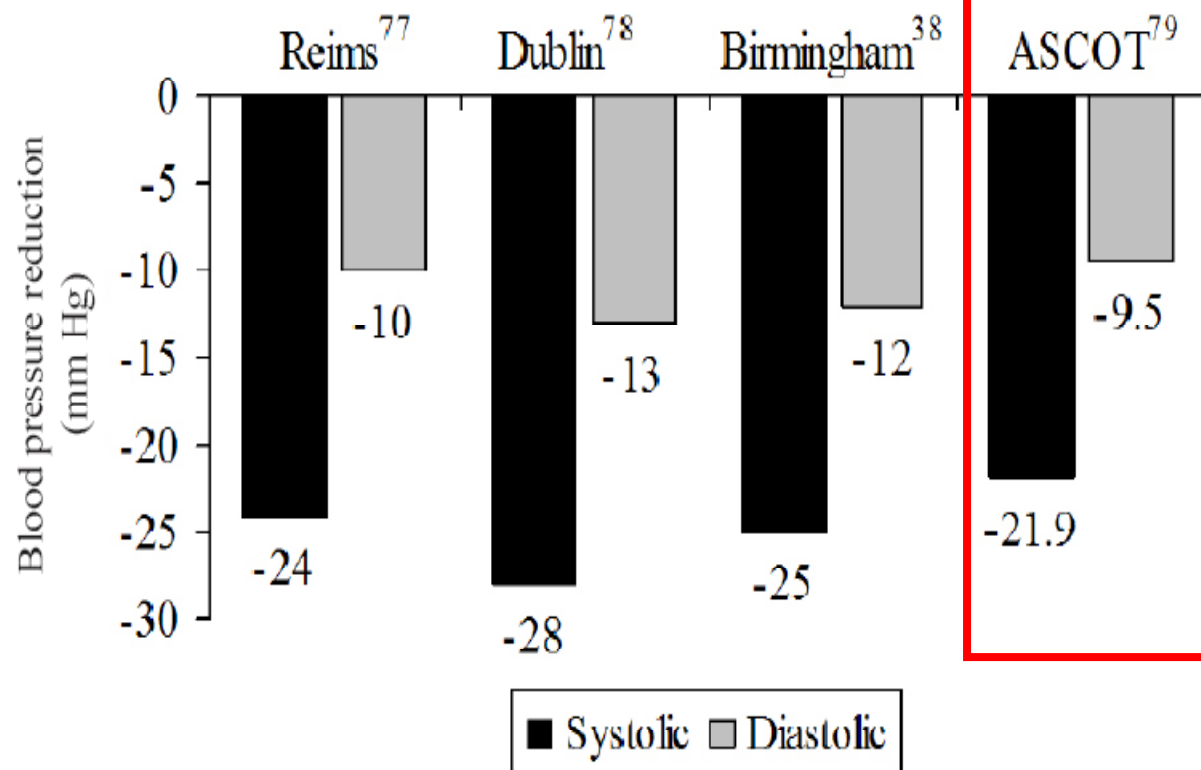
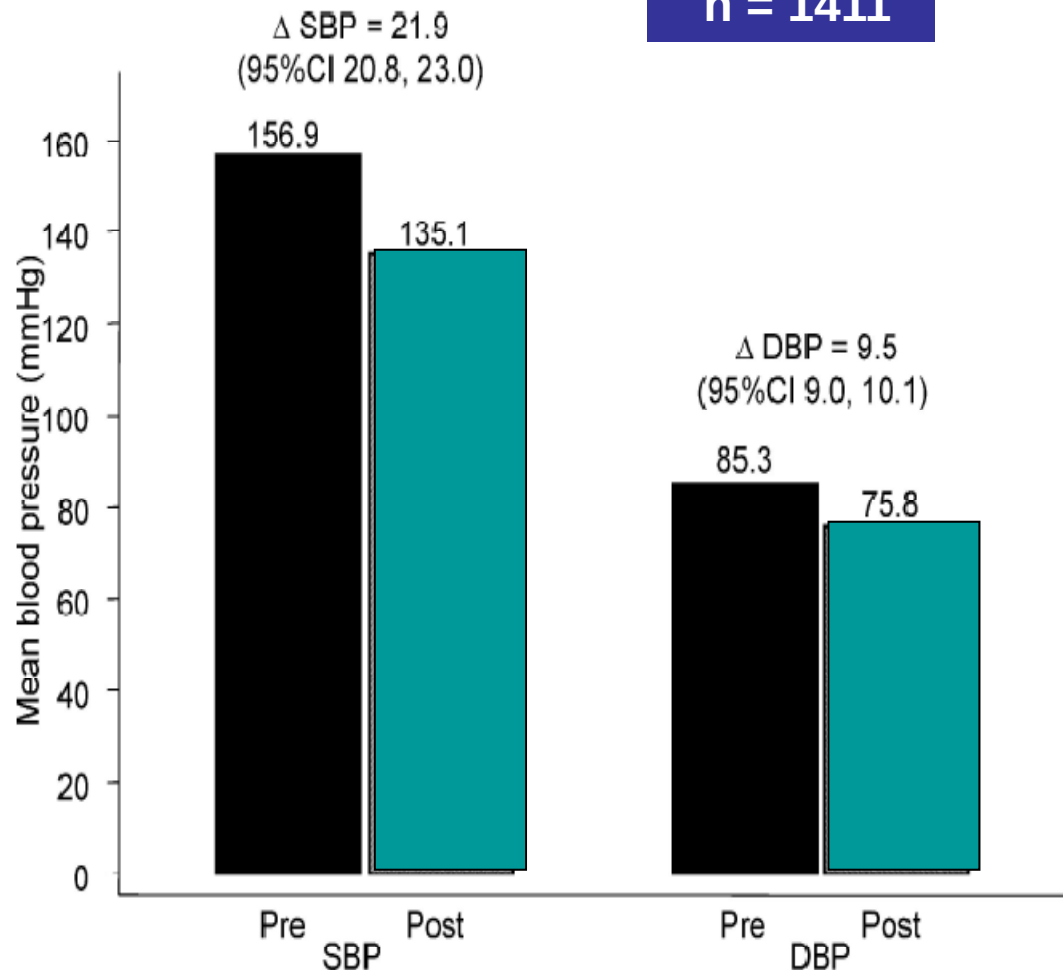


Fig. 6 - Blood pressure reduction effect of spironolactone in patients with resistant hypertension.

ASCOT

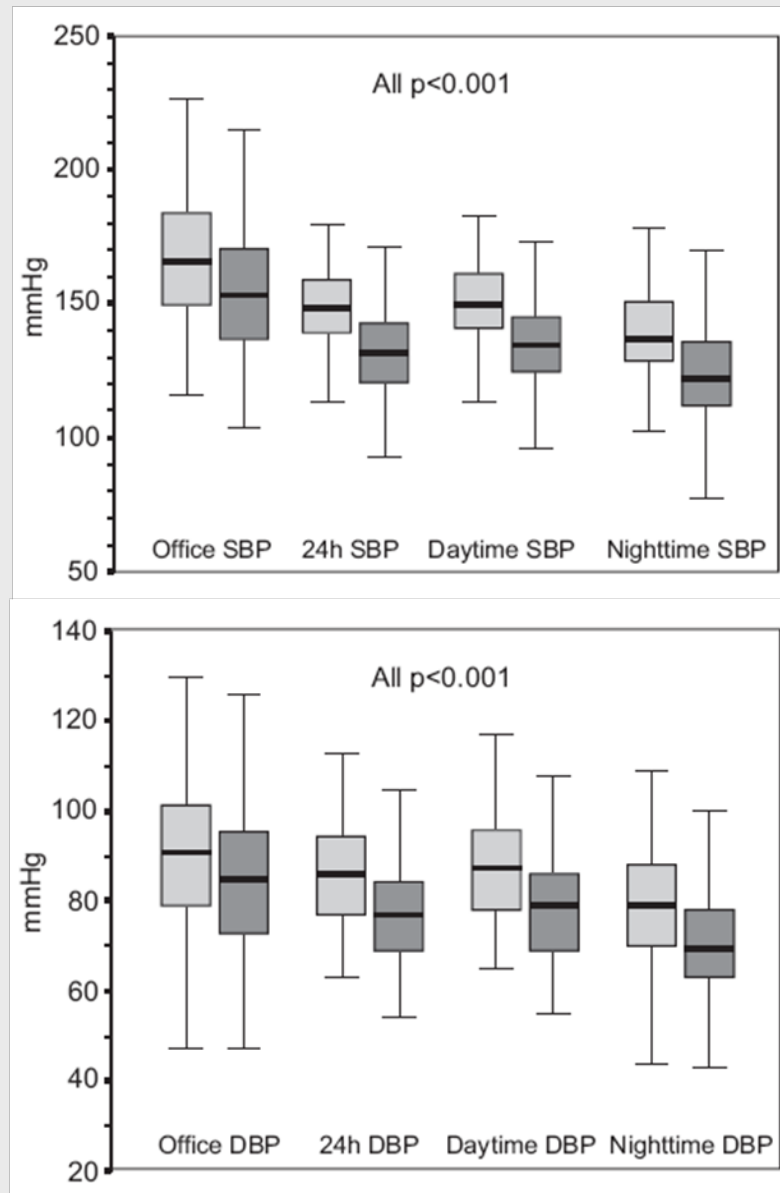
n = 1411



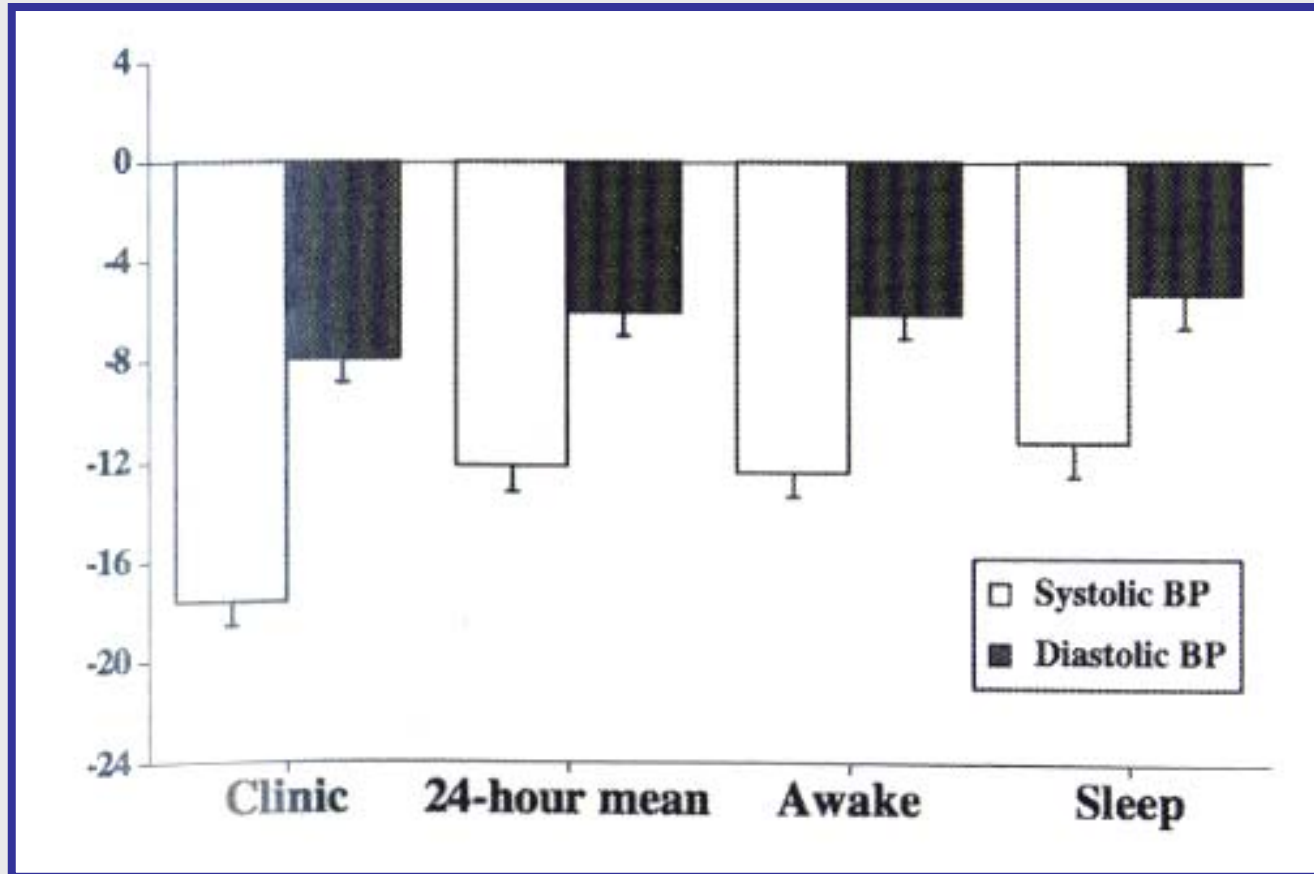
P < 0.001

- **HTA + otros FRCV**
- **espironolactona:** fármaco 4^a línea por no control PA (n=1.411, 63±8 años, 40% de ellos diabéticos).
- **inicio espironolactona:** 3.2 años post-aleatorización
- **duración del tratamiento espironolactona:** 1.3 años
- **dosis:** 25 mg (25-50mg)
- **efectos adversos con discontinuación del fármaco:** 6%

Eficacia de la Espironolactona en el tratamiento de pacientes con HTA REFRACTARIA VERDADERA



Efecto de la eplerenona en la HTA resistente



HTA refractaria: Estrategias futuras

Tratamiento individualizado basado en:

 **co-morbilidad** (*diabetes, cardiopatía isquémica, ICC, obesidad, enfermedad renal crónica*)

 **abordaje farmacogenómico**

 **terapia génica**

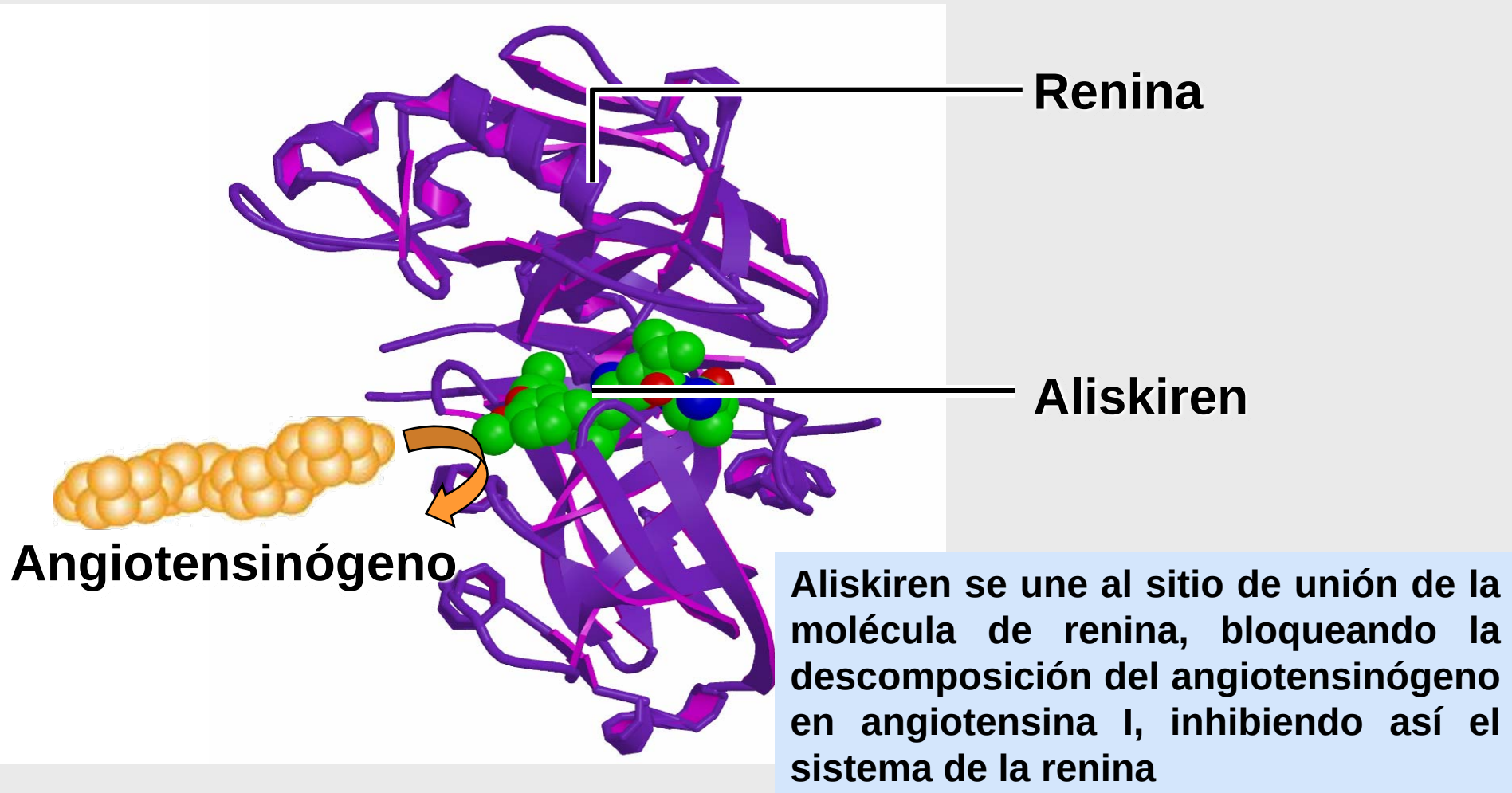
- **nuevos fármacos?**

- *inhibidores neutrales de la endopeptidasa!ECA*

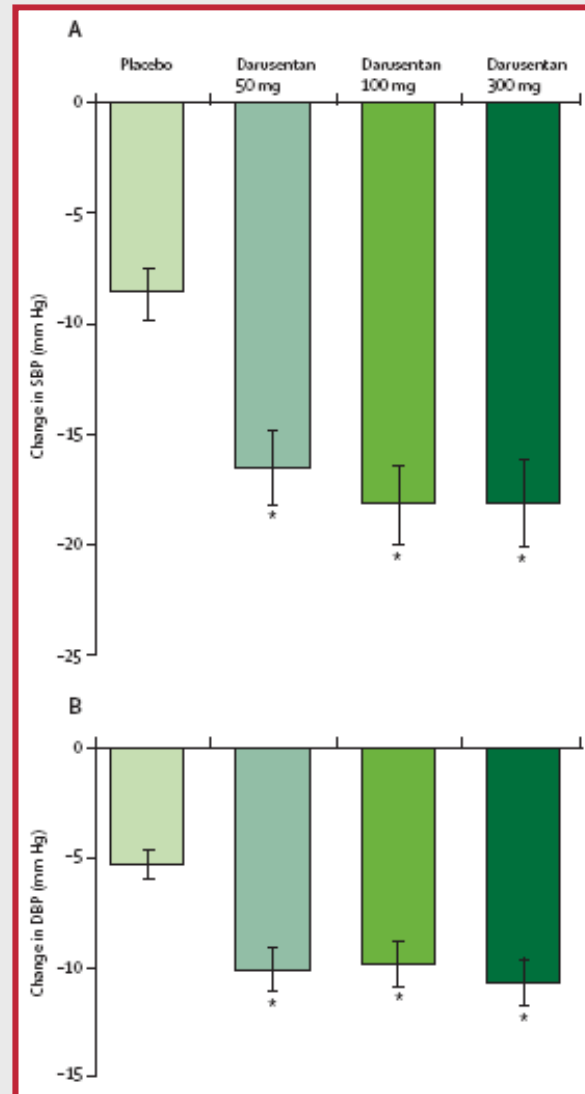
- *inhibidores directos de la renina*

- *antagonistas selectivos receptor de la endotelina*

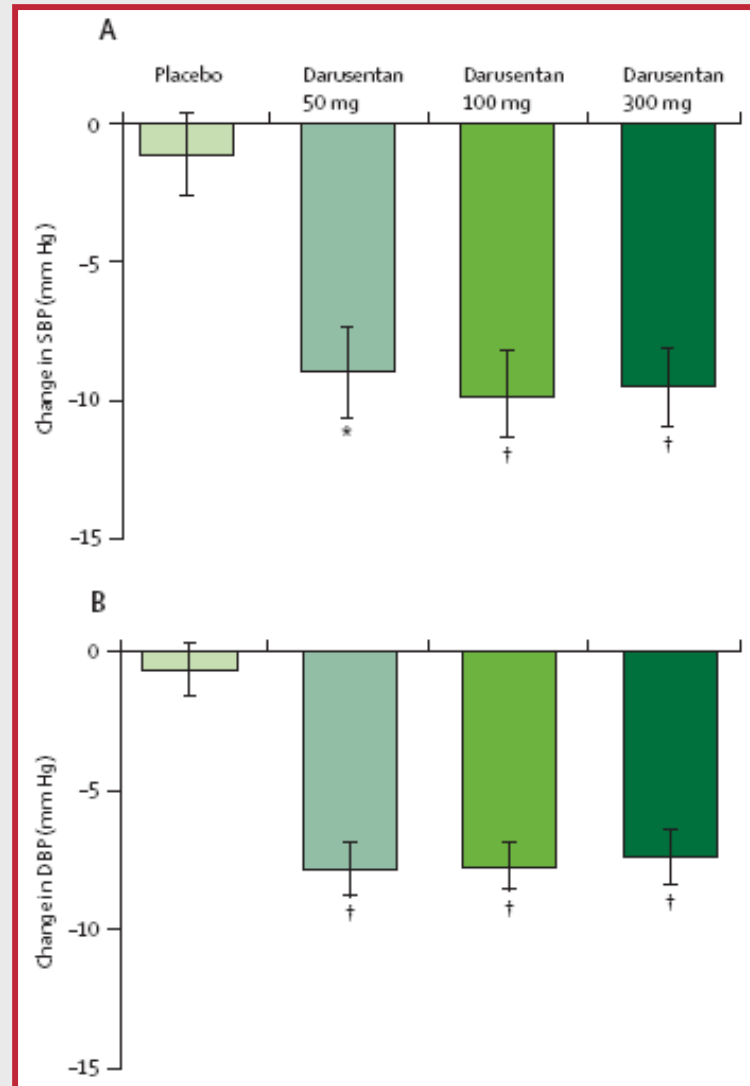
Aliskiren es un nuevo antihipertensivo que inhibe la renina directamente



Tratamiento de la HTA resistente con antagonista selectivo del receptor de la endotelina (Darusentan). Cambios en la presión arterial clínica

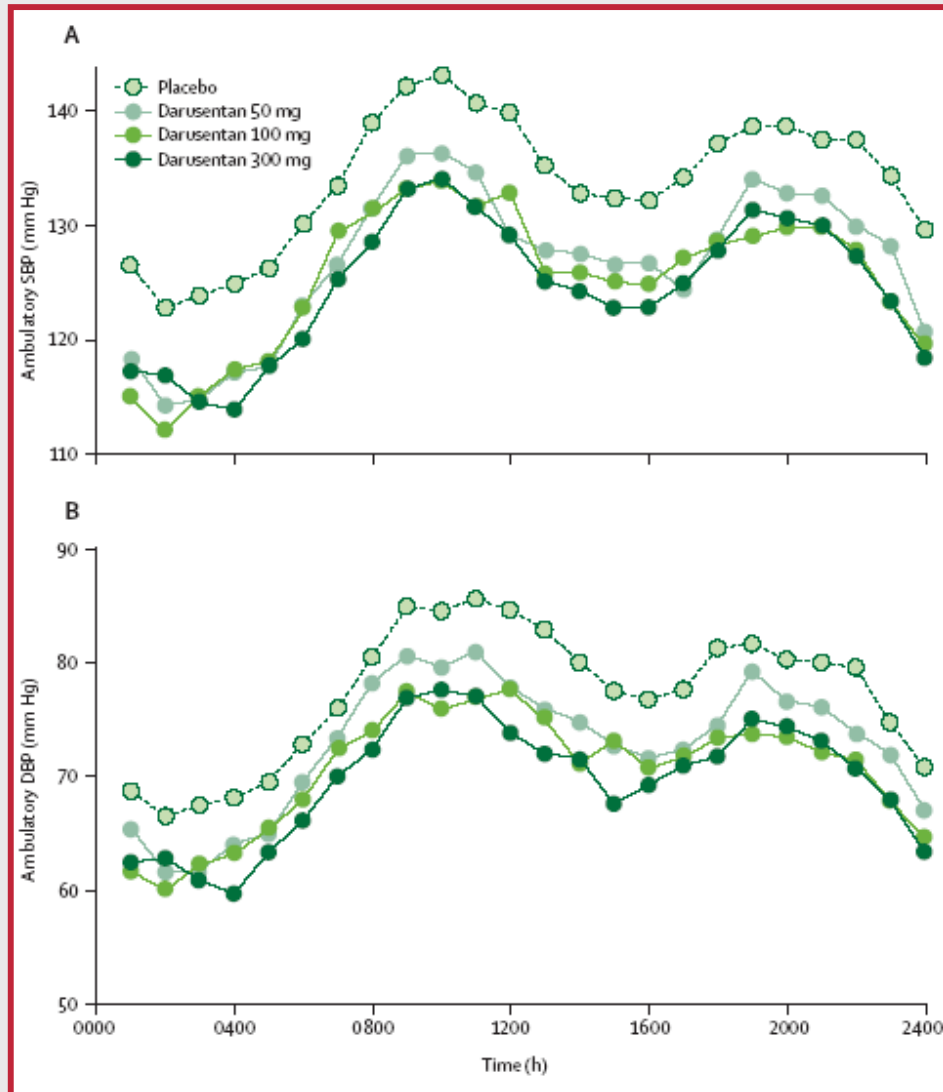


Tratamiento de la HTA resistente con antagonista selectivo del receptor de la endotelina (Darusentan). Cambios en la presión arterial media-24 horas

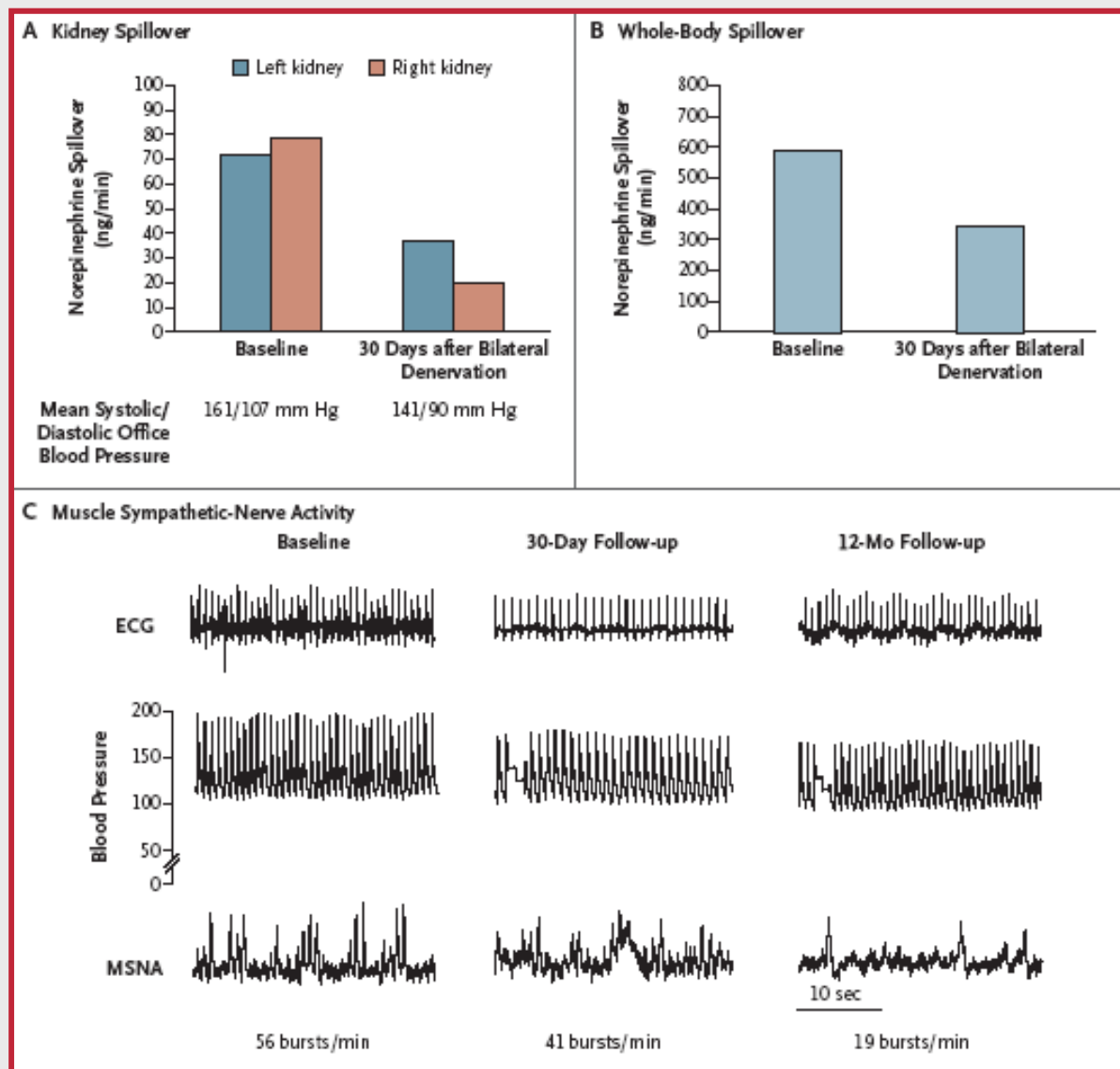


Tratamiento de la HTA resistente con antagonista selectivo del receptor de la endotelina (Darusentan).

Cambios en la presión arterial a lo largo de las 24 horas

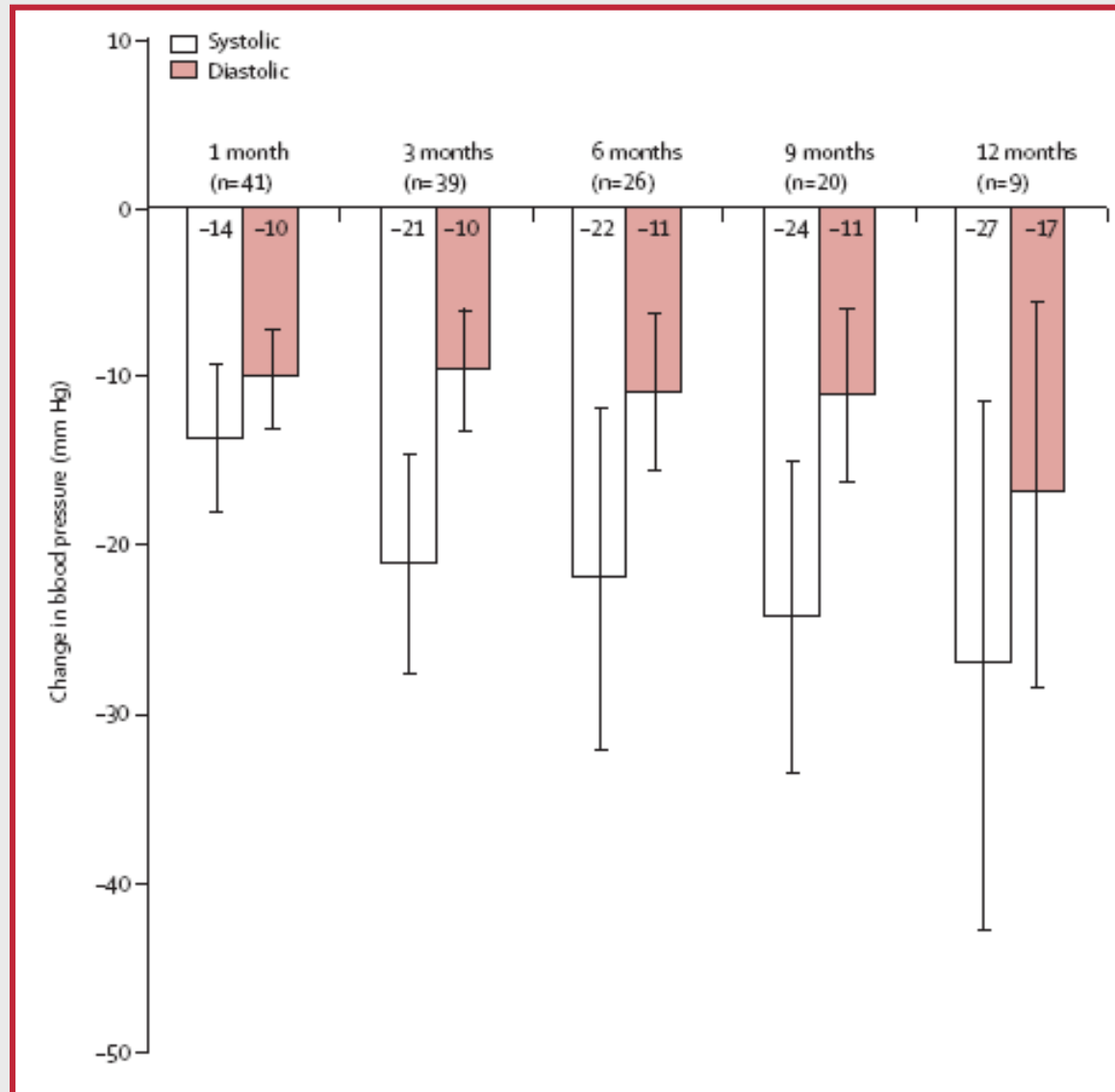


Ablación del nervio simpático a nivel renal en la HTA no controlada

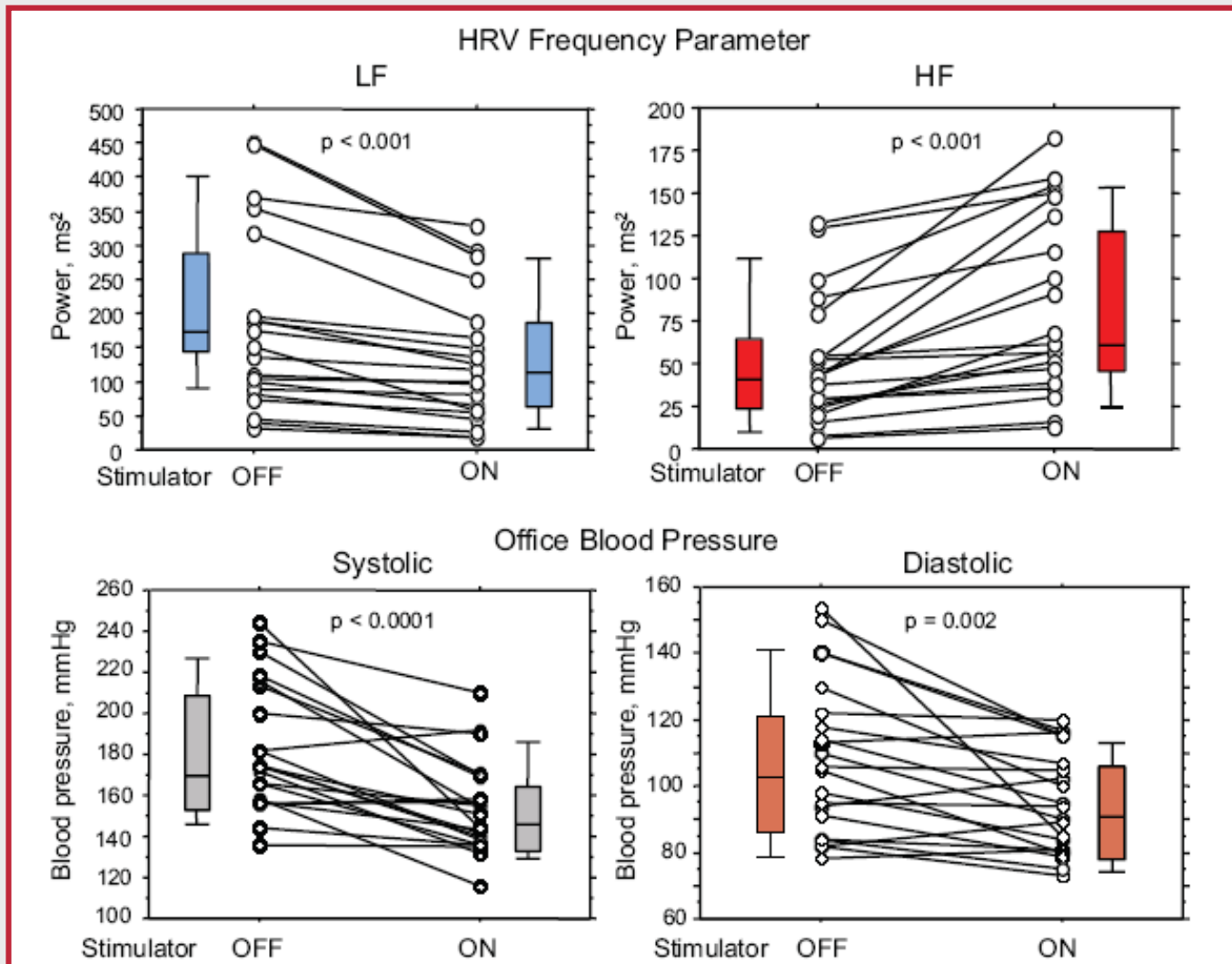


Denervación simpática mediante catéter en la HTA resistente

Cambios en la PA en los meses 1, 3, 6, 9 y 12



Efectos de la estimulación crónica de los baroreceptores sobre la regulación autonómica en los pacientes con HTA resistente



Top, Effect of chronic electric baroreceptor stimulation on LF and HF power, reflecting significant changes in the sympatho-vagal activity consistent with an enhanced vagal outflow and a decreased sympathetic activity during chronic carotid receptor stimulation (ON) vs the control without stimulation (OFF). Bottom, Effect of chronic electric baroreceptor stimulation on office systolic (left) and diastolic (right) BPs.

CONCLUSIONES (1)

- La afectación orgánica es frecuente en este grupo de hipertensos, especialmente en aquellos con HTA refractaria confirmada por MAPA.
- Como ocurre en otros tipos de HTA, el pronóstico de la HTA refractaria está relacionado con la PA conseguida durante el tratamiento y no con la PA inicial.

CONCLUSIONES (2)

- La reducción en la ingesta de sal ayuda la control de estos pacientes
- Los fármacos antialdosterónicos (espironolactona o eplerenona) han demostrado ser eficaces en el control de la HTA refractaria.
- Existen algunos datos con nuevos fármacos: darusentan.
- La denervación simpática renal mediante catéter puede ser útil en algunos casos.