

Hipertensión arterial refractaria

C. Fernández Pinilla y M. Rodríguez Cerrillo

Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La hipertensión arterial refractaria es aquella que no desciende por debajo de 140/90 mmHg en la consulta cuando el paciente está tomando tres fármacos antihipertensivos incluido un diurético. Su prevalencia se estima en torno a un 10 % y supone un grave problema sanitario, pues conocemos que el riesgo cardiovascular del paciente hipertenso se relaciona con sus cifras de presión arterial. Existen varias causas que pueden provocar resistencia al tratamiento antihipertensivo. La más frecuente es el incumplimiento terapéutico por parte del paciente. Otras causas son un tratamiento no apropiado, la interferencia con otros fármacos o sustancias exógenas, la existencia de pseudoresistencia, la presencia de hipertensión secundaria a otra patología, y en los últimos años se ha incorporado a estas causas la presencia de determinados factores biológicos como la resistencia a la insulina. Ante un paciente con hipertensión arterial refractaria se descartarán estas causas, ya que cada una tiene un manejo específico. Si no se encuentra ninguna de ellas estaremos ante una hipertensión arterial verdaderamente resistente cuya prevalencia está en torno a un 3 %. El conocimiento de los factores que pueden provocar la resistencia en estos pacientes servirá de guía para realizar las modificaciones terapéuticas más oportunas.

Introducción

La hipertensión arterial refractaria o resistente (HTA-R), al igual que la hipertensión en sí, sólo puede definirse arbitrariamente. El concepto de HTA-R ha variado en los últimos años, disminuyendo cada vez más la cifra de presión arterial que se debe obtener en un paciente para que éste se considere adecuadamente controlado. Esto es así debido a numerosos estudios que han puesto de relieve un importante aumento de la morbilidad cardiovascular en los pacientes con una presión arterial diastólica (PAD) entre 90 y 100 mmHg¹.

La definición generalmente aceptada de HTA-R es la establecida por el *Joint National Committee*² en la que se considera resistente a todo paciente hipertenso en que no se consigue desciender la presión arterial en la consulta por debajo de 140/90 mmHg estando en tratamiento con tres fármacos, incluido un diurético. En el paciente anciano con hipertensión arterial sistólica aislada se considera resistencia si no se reduce la presión sistólica (PAS) por debajo de 160 mmHg. Algunos autores como J. F. Seta-ro consideran HTA-R la que permanece por encima de 140/90 mmHg (o 160/90 mmHg en mayores de 60 años) con dosis máximas de dos fármacos antihipertensivos, ya que con el actual arsenal terapéutico se pueden controlar con dos fármacos al 90 % de los pacientes hipertensos.

Se desconoce la prevalencia exacta de HTA-R, en parte por la imprecisión en el diagnóstico.

Setaro encuentra un 10 % de pacientes hipertensos resistentes³, mientras que Yakovlevitch en un estudio realizado en un centro de tercer nivel observa que casi un 20 % del total de pacientes hipertensos son resistentes⁴. Sin embargo, al excluir las distintas causas que pueden originar una HTA-R nos quedaría un porcentaje de pacientes menor, en torno a un 3 %-5 %^{4, 5}, que presentaría una hipertensión arterial verdaderamente refractaria.

Clasificación y causas

Existen varias causas que pueden originar resistencia al tratamiento en el paciente hipertenso^{4, 6-9} (**tabla 1**).

El incumplimiento del paciente es considerado como la causa más frecuente de resistencia al tratamiento por la mayoría de los autores, así Yakovlevitch le atribuye hasta un 70 % de las HTA-R⁴, mientras que otros autores como Setaro³ sólo la encuentran en un 10 % de los pacientes hipertensos refractarios. En la génesis del incumplimiento terapéutico participan tanto la irresponsabilidad del paciente como la falta de concienciación de éste por parte del médico. El paciente puede no tomar los fármacos antihipertensivos adecuadamente y/o tomar un exceso de sal en la dieta, lo cual produce un aumento de volumen que limita el efecto hipotensor de los fármacos antihipertensivos. Con la posible excepción de los calcioantagonistas, todos los antihipertensivos tienen mayor eficacia al reducir el sodio de la dieta.

TABLA 1
Causas de hipertensión arterial resistente

Incumplimiento terapéutico
Tratamiento inapropiado
Dosis insuficiente
Diurético erróneo
Combinación inapropiada
Interacciones medicamentosas
Tóxicos
Alcohol, plomo, talio
Pseudoresistencia
Pseudohipertensión
Hipertensión de bata blanca
Efecto bata blanca
Hipertensión arterial secundaria
Nefrógena
Renovascular
Hiperaldosteronismo
Feocromocitoma
Otras patologías endocrinas: Cushing, enfermedad tiroidea
Patología no endocrina: apnea del sueño, coartación de aorta
Factores biológicos
Obesidad
Resistencia a la insulina
Pseudotolerancia

El mantenimiento de un tratamiento inapropiado es otra causa frecuente de HTA-R. Se la encuentra en un 40 % de los pacientes resistentes. Puede producirse por error a la hora de elegir el fármaco adecuado, sus combinaciones y la dosis efectiva de éste. Se debe considerar a cada paciente individualmente atendiendo al posible mecanismo fisiopatológico de su hipertensión. Una de las causas más frecuentes de tratamiento inadecuado es la falta de uso de un diurético para controlar la expansión de volumen en la insuficiencia renal o con fármacos antihipertensivos que provocan retención hidrosalina (vasodilatadores directos, agonistas α_2 -adrenérgicos de acción central). Otra causa importante es no emplear un diurético distinto según la tasa de filtración glomerular. Sería incorrecto mantener tratamiento con una tiazida si la función renal está disminuida.

Por otro lado, el análisis de la cifra de renina del paciente nos permite conocer a qué fármacos responderá mejor. Así, si la cifra de renina es baja la mejor respuesta se obtiene con diuréticos, no respondiendo a betabloqueantes; al contrario ocurre con pacientes con renina elevada¹⁰.

La resistencia al tratamiento antihipertensivo puede ser producida por la ingesta concomitante de algunos fármacos y a través de varios mecanismos (tabla 2). Unos fármacos aumen-

TABLA 2
Fármacos y sustancias exógenas que interfieren con el tratamiento antihipertensivo

AUMENTAN DIRECTAMENTE LA PA	INTERFEREN CON EL TRATAMIENTO	MECANISMO MIXTO
Anticonceptivos	Antidepresivos	AINE
Ciclosporina	tricíclicos	Corticoides
Eritropoyetina	Inhibidores de la MAO	Cloruro sódico
Símpaticomiméticos		Cocaína
Clorpromazina		
Esteroides anabólicos		
Etanol		
Cafeína		
Nicotina		

PA: presión arterial; MAO: monoaminoxidasa; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

tan directamente la presión arterial y otros interfieren con la medicación¹¹. Se cree que un 5 % de las HTA-R pueden deberse a la acción de fármacos u otras sustancias exógenas. Los fármacos que más frecuentemente interfieren con la medicación antihipertensiva por su amplio uso son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la ciclooxigenasa y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas que son fundamentales en la regulación de la presión arterial. En individuos no hipertensos pueden elevar la PAS en 5 mmHg; en los pacientes hipertensos el aumento es mayor y además interfieren con todos los fármacos antihipertensivos, excepto los calcioantagonistas. Por otro lado, hay que tener en cuenta otros tratamientos concomitantes que pueda tomar el paciente y que alteren los niveles plasmáticos de los fármacos antihipertensivos, como ocurre con la colestiramina que disminuye la absorción de diuréticos, y la rifampicina y el fenobarbital, que aumentan el metabolismo de los betabloqueantes y calcioantagonistas.

La ingesta de alcohol desempeña también un importante papel en la resistencia a la terapia antihipertensiva y varios estudios han demostrado que la reducción del consumo de alcohol mejora el control tensional^{12, 13}.

El término pseudohipertensión hace referencia a la elevación de la presión arterial cuando se realiza una medición con el manguito debido al engrosamiento y rigidez de la arteria braquial que puede alterar la compresión de ésta por el manguito. Se produce más frecuentemente en ancianos. La maniobra de Osler puede ayudar a detectarla. Es característico que la presión intra-arterial simultánea sea al menos 15 mmHg inferior a la obtenida con el esfigmomanómetro.

La hipertensión arterial de bata blanca hace referencia a un aumento transitorio de la presión

arterial en el ámbito médico-hospitalario por una reacción de alarma, siendo normales las medidas realizadas fuera de este ámbito. El primer autor que acuñó este término fue Kleinert en 1984¹⁴. El efecto de bata blanca supone una elevación de la presión arterial en la consulta, por encima de las cifras que realmente presenta en el ámbito extraclínico, en un paciente que sí es realmente hipertenso¹⁵.

La prevalencia de la hipertensión de bata blanca no se conoce exactamente, aunque puede oscilar entre un 20 %-40 % según los estudios¹⁶⁻¹⁹, siendo más frecuente en mujeres. Es característica la falta de repercusión en los órganos diana que se esperaría de las cifras de presión arterial de los pacientes. Para identificar estos pacientes se debe realizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

La HTA secundaria es aquélla en la que existe una enfermedad subyacente responsable del aumento de la presión arterial y representa el 10 % de las HTA-R^{3, 4, 20}. Existen varias patologías que pueden producirla, siendo la más frecuente la enfermedad renal parenquimatosa (5 % del total de hipertensos)^{20, 21}, seguida de la hipertensión de origen renovascular (1 %). La enfermedad renovascular se produce por hipoperfusión renal debida a estenosis por arterioesclerosis o por fibrodisplasia muscular de la arteria renal principal o de una de sus ramas. Si es lo suficientemente severa la isquemia renal generada produce aumento de la renina y consiguientemente de la presión arterial.

La hipertensión secundaria a hiperaldosteronismo se presenta en un 0,5 % del total de pacientes hipertensos. Se debe sospechar ante todo paciente con hipopotasemia, aunque hasta un 30 % de los hiperaldosteronismos son normocaliémicos^{22, 23}.

La hipertensión secundaria a feocromocitoma debe considerarse en todo paciente hipertenso con la mínima sospecha, pues de no diagnosticarse puede producirse una crisis fatal durante la anestesia o en situaciones de estrés elevado. Afecta aproximadamente a un 0,1 % de los pacientes hipertensos y el diagnóstico clínico se basa en una hipertensión con paroxismos (50 % de los casos), consistentes en cefalea, sudores, palpitaciones, rubor, dolor abdominal y ansiedad. Es característica la falta de descenso de la presión arterial nocturna observada en la MAPA²⁴.

La obesidad es otra causa frecuente de refractariedad al tratamiento antihipertensivo. A mayor BMI, mayor es la prevalencia de hipertensión y peor el control de la misma²⁵. El aumento de volumen, una mayor insulinenia, la hiperreactividad de sistema nervioso simpático y una mayor sensibilidad a la sal son factores que contribuyen a la mayor presión arterial de las personas obesas²⁶⁻³⁰.

La resistencia a la insulina no había sido considerada tradicionalmente como una causa de HTA-R; sin embargo, ya Setaro en 1992 la incluye en su clasificación de HTA-R debido a varios trabajos que han demostrado la asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial³¹⁻³⁴. Modan en un estudio efectuado en la población de Israel demuestra que a mayor cifra de insulina más difícil es el control de la presión arterial³⁵. La insulina aumenta la presión arterial por varios mecanismos: estímulo simpático, mayor reabsorción de agua y sodio por el túbulo renal, alteración de los transportadores de membrana y estímulo del protooncogen c-myc, con la consiguiente hipertrofia del músculo liso vascular³⁶⁻³⁹.

La pseudotolerancia hace referencia a la aparición de mecanismos compensadores ante la acción de los fármacos antihipertensivos, generando una menor efectividad de éstos. El principal mecanismo que interviene en la pseudotolerancia es un aumento en el volumen plasmático, por ello se considera necesario para hablar de HTA-R que el paciente esté con un diurético como parte del tratamiento hipotensor, aunque también los diuréticos causan pseudotolerancia, ya que la diminución de volumen que provocan estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ramsey et al consiguen una reducción muy significativa de la presión arterial al aumentar el tratamiento diurético en pacientes resistentes que tomaban varios fármacos incluido un diurético⁴⁰.

Factores contribuyentes

Aunque la hipertensión verdaderamente refractaria es muy poco frecuente, cabría preguntarse la causa por la que un paciente no responde a la medicación antihipertensiva. Existen varios factores que pueden participar en el mantenimiento de una HTA-R. Es conocida la existencia de hipertensos sal sensibles y sal resistentes. En algunos pacientes hipertensos existe una dificultad en la excreción renal de sodio y varios autores defienden la existencia de cambios estructurales glomerulares determinados genéticamente⁴¹. Por otra parte, se ha comprobado que un aumento del sodio intracelular produce un incremento del calcio citosólico que aumenta el tono de la fibra muscular arteriolar y por tanto de las resistencias periféricas⁴². Además se ha demostrado la correlación entre la ingesta de sodio y la activación del sistema nervioso simpático.

Existen mecanismos renales involucrados en la génesis de la hipertensión. La expansión de volumen aumenta con el deterioro de la función renal, incrementándose el gasto cardíaco y pos-

teriormente las resistencias periféricas, con el consiguiente aumento de la presión arterial. La alteración en el balance del sodio y del agua por el riñón es un mecanismo fundamental en la génesis y mantenimiento de la hipertensión (teoría de la autorregulación), requiriéndose una presión arterial elevada para restablecer y mantener dicho balance. Esto se ha llamado reajuste de la relación presión-natriuresis⁴³.

También la alteración de ciertos reflejos cardiógenicos produce vasoconstricción periférica y aumento de las resistencias periféricas, con la consiguiente elevación de la presión arterial y mantenimiento de la misma⁴⁴.

Por último, el endotelio vascular puede influir en la presión arterial, ya que es un auténtico órgano endocrino que genera sustancias con acción sobre el tono muscular, como la prostacilina, la endotelina y el óxido nítrico. Los cambios en la síntesis o acción de alguna de estas sustancias pueden provocar diversas patologías, como la hipertensión arterial. Recientemente se han correlacionado los niveles de TGF- β_1 con el nivel de presión arterial. Este factor se secreta en varias células, incluido el endotelio vascular, y supone un estímulo para la producción de endotelina y para la liberación de renina⁴⁵.

Enfoque clínico

Antes de efectuar el diagnóstico de HTA-R hay que asegurarse de que la presión arterial se haya tomado debidamente. La situación del paciente debe ser la adecuada (tranquilo, con la vejiga vacía, las piernas descruzadas), y no habrá tomado café ni fumado los treinta minutos previos. El manguito debe ser apropiado para la circunferencia del brazo y se deben medir las presiones varias veces para verificar el resultado obtenido. Todos estos requisitos son imprescindibles para que la presión arterial obtenida sea la real. Si confirmamos que el paciente mantiene una presión arterial elevada en consulta, seguiremos una serie de pasos para encontrar la causa de su resistencia al tratamiento (fig. 1).

Descartar incumplimiento terapéutico

Dado que ésta es la principal causa de HTA-R se debe preguntar al paciente y si es preciso a su familia en este sentido. Aunque el incumplimiento terapéutico es más frecuente en personas de bajo nivel sociocultural, debe considerarse en todo paciente resistente. La falta del paciente a sus citas en la consulta, el desconocimiento de las pastillas que toma y el intervalo de éstas nos puede alertar sobre este problema. También el no encontrar alteraciones habitua-

les producidas por los fármacos que tome el paciente, como son la bradicardia en pacientes que reciben betabloqueantes o calcioantagonistas cronotroponegativos, o la disminución del potasio y elevación de ácido úrico con los diuréticos. En caso de duda se puede recurrir al conteo de pastillas.

La determinación de la cifra de sodio en orina nos revelará si la ingesta del paciente es la pautada. Una cifra de sodio superior a 100-120 mEq en orina de 24 horas indica una ingesta excesiva de sodio.

Reevaluación del tratamiento

Dado que en muchas ocasiones la resistencia es debida a sobrecarga de volumen, es imprescindible que el paciente esté tomando un diurético para ser considerado resistente, debería tenerse en cuenta la función renal para elegir un tipo de diurético u otro. En ocasiones un aumento en la dosis de los fármacos o una asociación diferente es suficiente para conseguir control.

Descartar toma de fármacos y sustancias exógenas

Se debe investigar la toma de fármacos que interfieran con el tratamiento antihipertensivo. El que el paciente presente dolores de origen musculoesquelético podría hacerle tomar AINE. Más difícil es el reconocimiento de la toma de sustancias exógenas. Por su frecuencia debemos estar atentos a la ingesta de alcohol, y en estos casos el diálogo con la familia es fundamental. Además se puede realizar determinación de gamma-glutamil-transpeptidasa, su elevación nos pondrá en alerta sobre este problema.

Descartar pseudohipertensión

En pacientes ancianos trataremos de descartar la presencia de pseudohipertensión mediante la maniobra de Osler, por la que podemos seguir palpando la arteria radial del paciente cuando el manguito está hinchado por encima de la presión sistólica⁴⁶, aunque esta maniobra no siempre es positiva. Sospecharemos pseudohipertensión si la afectación en los órganos diana del paciente es inferior a la esperada a las cifras de presión arterial en consulta; si ésta es la situación y la maniobra de Osler es dudosa confirmaremos el diagnóstico midiendo directamente la presión en la arteria.

Descartar hipertensión arterial de bata blanca

Tras asegurarnos que el paciente cumple el tratamiento pautado y que éste es el correcto debemos descartar la presencia de hipertensión

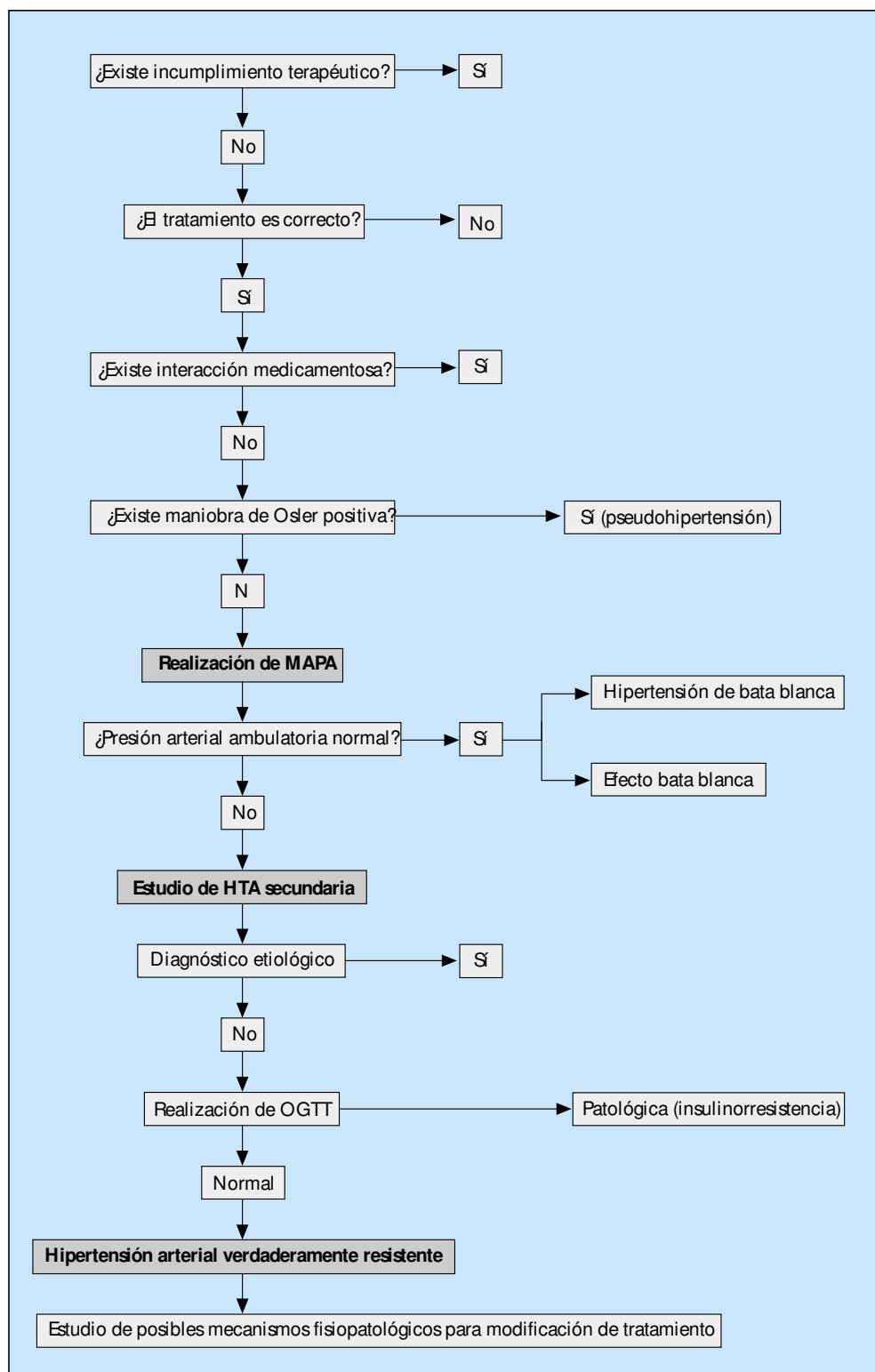


Fig. 1. Enfoque diagnóstico de la hipertensión arterial resistente. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial.

de bata blanca. Siempre debemos sospechar esta entidad cuando la repercusión en los órganos diana es menor de la esperada según las cifras de presión arterial en la consulta. La

reacción de alarma sufrida por el paciente en el ámbito hospitalario puede hacer que su presión arterial se eleve más de 30 mmHg⁴⁷. El efecto de bata blanca supone el mismo problema, pe-

ro en un hipertenso, y nos hace aparecer como resistente a un paciente que realmente está controlado.

Para descartar este fenómeno se debe medir la presión arterial del paciente en el ámbito extra-hospitalario con aparatos de automedida de la presión arterial, aunque la forma más adecuada de conocer la presión arterial real del paciente es la realización de una MAPA durante 24 horas. La presión arterial media ambulatoria considerada normal es inferior a 135/85 mmHg durante el día y a 120/75 durante la noche², siendo este criterio el más aceptado.

Para la definición de efecto de bata blanca también se han utilizado los criterios de Myers (PAS en la consulta al menos 20 mmHg superior a la PAS media diurna y/o PAD clínica igual o superior en 10 mmHg a la PAD media diurna)⁴⁸.

Búsqueda de hipertensión arterial secundaria

El rastreo de una patología orgánica que cause secundariamente hipertensión arterial debe comenzar en la primera visita del paciente hipertenso, dado que, a veces, existen datos en la anamnesis o en la exploración sugerentes de una hipertensión arterial secundaria (**tabla 3**). Cuando la MAPA nos confirme que el paciente presenta realmente una HTA-R esta búsqueda debe intensificarse. En ocasiones, el paciente debe ser ingresado para retirar la medicación antihipertensiva dado que el resultado de ciertas pruebas diagnósticas se ve interferido por dicha medicación.

La existencia de enfermedad renal parenquimatoza puede sospecharse si encontramos una alte-

TABLA 3
Datos sugerentes de hipertensión arterial secundaria

En la anamnesis

- Antecedentes familiares de enfermedad renal (poliquistosis renal)
- Antecedentes personales de infecciones urinarias, hematuria, etc. (nefropatía)
- Episodios de debilidad muscular (hiperaldosteronismo)
- Palpitaciones y *flushing* (feocromocitoma)

En la exploración

- Existencia de soplos abdominales (vasculorrenal)
- Palpación de masas abdominales (poliquistosis renal)
- Disminución o retraso de pulsos femorales (coartación de aorta)
- Neurofibromas (feocromocitoma)
- Semiología de endocrinopatía (bocio, facies cushingoide)

ración en la cifra de creatinina o un sedimento urinario patológico (microhematuria, proteinuria, cilindros).

La hipertensión de origen renovascular se produce especialmente en dos tipos de pacientes, por un lado, varones con edad superior a 50 años y arteriosclerosis en otros territorios, y por otro, mujeres jóvenes con displasia fibromuscular. Por tanto, la aparición de hipertensión a edades tempranas o tardías de la vida sugiere esta posibilidad. La presencia de un soplo abdominal aparece en un 50 % de los casos y sólo en un 9 % de las hipertensiones esenciales. Muchos soplos pueden tener origen en otras arterias abdominales, pero si el soplo es de elevada frecuencia, sistólico y diastólico e irradiado lateralmente o a la región lumbar sugiere una estenosis renal. El deterioro de la función renal con el tratamiento hipotensor, especialmente con un IECA, también es un dato sugerente. Si se presenta alguno de estos hechos realizaremos una prueba complementaria para el diagnóstico. La arteriografía es la prueba estándar, aunque no debe realizarse inicialmente por ser una exploración invasiva y con cierta morbilidad en pacientes de edad avanzada con arteriosclerosis o insuficiencia renal. La experiencia de cada centro y la disponibilidad deben considerarse a la hora de realizar la prueba inicial. Las más frecuentemente efectuadas son la gammagrafía isotópica y la ecografía-doppler, seguidos si la sospecha se mantiene de arteriografía con venografía para medir renina en ambas venas renales.

La presencia de feocromocitoma puede manifestarse, en ocasiones, mediante los paroxismos clínicos clásicos. Algunos datos obtenidos en la MAPA pueden sugerir esta entidad, así la falta de descenso nocturno de la presión arterial es característica, mientras que la presencia de hipotensiones también se ha observado. El diagnóstico se establece mediante la determinación de metabolitos de catecolaminas en orina de 24 horas. Menor sensibilidad tiene la cifra de catecolaminas en sangre. La mayor parte de los fármacos antihipertensivos interfieren con los resultados de estas pruebas, así como determinados alimentos (queso, vainilla, chocolate, plátano).

La existencia de hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos puede ser un signo de hiperaldosteronismo primario, especialmente si encontramos una cifra de potasio en orina de 24 horas superior a 30 mEq en presencia de hipocaliemia sérica. Sin embargo, dado que hasta el 30 % de los hiperaldosteronismos cursan con normocaliemia el diagnóstico puede ser difícil. En ocasiones esto es debido a que el paciente cumple una dieta baja en sodio, con lo que éste no puede intercambiarse por potasio en el

túbulo renal, disminuyendo la eliminación renal de potasio provocada por la aldosterona. El hallazgo de una cifra elevada de aldosterona junto a una renina suprimida nos hace el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario muy probable. Si los niveles de aldosterona no están muy por encima de lo normal es preciso confirmar que éstos no se suprimen adecuadamente. Para ello se puede realizar una prueba de sobrecarga con dos litros de suero salino, o bien una prueba de captotril.

Otras patologías endocrinas que provocan hipertensión suelen dar signos y síntomas característicos como ocurre en el síndrome de Cushing o en la patología tiroidea.

Una patología también a considerar en el paciente con HTA-R es la apnea del sueño⁴⁹, especialmente si se trata de un individuo obeso con somnolencia diurna. La confirmación con la familia de las alteraciones del sueño y de ser roncador es indicación de un estudio específico.

Presencia de factores biológicos

La existencia de obesidad puede dificultar el control de la presión arterial. Modan demostró que a mayor BMI más fármacos antihipertensivos precisaba el paciente y mayor era la posibilidad de que su presión arterial no se controlase²⁵. La resistencia a la insulina es frecuente en pacientes que presentan otras características del síndrome X descrito por Reaven⁵⁰. La cifra de glucosa basal puede ser normal, y es mantenida así por una hiperinsulinemia compensadora. Aunque la prueba estándar para conocer la sensibilidad de la insulina es el clamp, en la práctica clínica la prueba más factible es la prueba de sobrecarga oral con glucosa (OGTT), en la que encontrar una cifra de insulina anormalmente elevada para la cifra de glucosa es indicador de insulinorresistencia^{51, 52}.

Pronóstico

Dado que la morbilidad de la hipertensión arterial se correlaciona con los niveles de presión arterial, la falta de control del paciente hipertenso conlleva un mayor riesgo cardiovascular y, por tanto, un peor pronóstico. Alderman demostró que los pacientes hipertensos resistentes tienen un mayor riesgo de sufrir patología cardiovascular⁵ y un estudio reciente realizado en nuestro país muestra como valores elevados de presión arterial ambulatorios conllevan un peor pronóstico en el paciente con HTA-R⁵³. En los pacientes hipertensos con resistencia a la insulina, además, se asocian frecuentemente otros factores de riesgo cardiovascular como son la hiperlipemia y la propia hiperinsulinemia que es un factor independiente de riesgo cardiovascular.

Incluso los pacientes con hipertensión arterial de bata blanca pueden presentar un riesgo cardiovascular similar al de pacientes con hipertensión arterial ligera mantenida⁵⁴.

Por tanto, es fundamental el estudio del paciente resistente para conseguir un adecuado control y disminuir su morbilidad.

Tratamiento

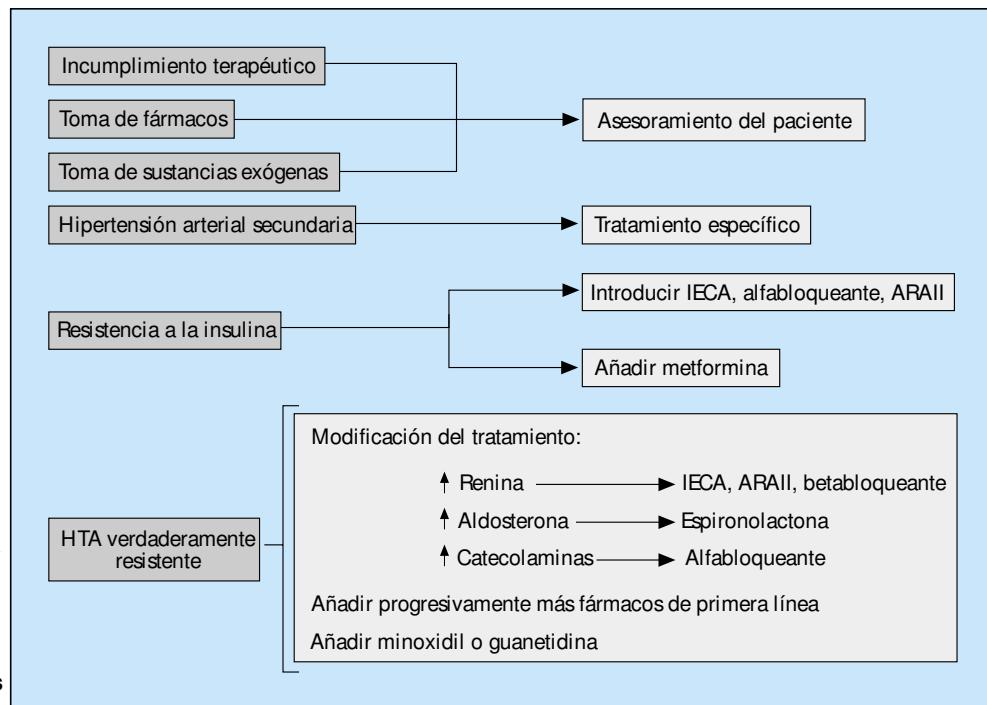
No existe un único tratamiento de la HTA-R, sino que se establecerán distintas medidas terapéuticas en función de la causa de resistencia (fig. 2).

Si el tratamiento establecido no es el más idóneo, realizaremos las modificaciones oportunas. Si detectamos incumplimiento terapéutico o toma de sustancias exógenas deberemos dialogar con el paciente y tratar de concienciar a él y a su familia del riesgo futuro que conlleva la hipertensión arterial.

Los casos de feocromocitoma y de hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal precisan cirugía. Cuando el hiperaldosteronismo es debido a hiperplasia bilateral la cirugía está contraindicada. En estos casos puede existir una respuesta espectacular con espironolactona, con la que no conviene superar la dosis de 100 mg al día, especialmente en varones, ya que produce ginecomastia. En caso necesario se puede añadir un IECA o un calcioantagonista. En los pacientes en que detectamos insulinorresistencia se debe revisar el tratamiento, ya que algunos fármacos antihipertensivos, como es el caso de betabloqueantes y diuréticos, disminuyen la sensibilidad a la insulina, con lo que agravan el problema^{55, 56}, mientras que los alfa-bloqueantes, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina la mejoran⁵⁶⁻⁵⁸ y los calcioantagonistas no la modifican⁵⁹.

Se han realizado estudios en pacientes hipertensos en los que se demuestra la eficacia de fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus y que tienen como mecanismo de acción una mejoría de la sensibilidad a la insulina. El fármaco más investigado es la metformina. Landin et al encuentran una reducción muy significativa de la presión arterial de un grupo de pacientes hipertensos tras el tratamiento con dicho fármaco⁶⁰, y otros autores como Giugliano también han obtenido buenos resultados⁶¹. Además metformina mejora el perfil metabólico y tiene un efecto positivo sobre las alteraciones del sistema fibrinolítico⁶². Metformina está contraindicada en pacientes con elevación de la creatinina, alteración hepática u otra enfermedad concomitante grave, así como en el embarazo.

En los pacientes en que no detectemos ninguna causa de resistencia tendremos la opción de



añadir un cuarto fármaco o de cambiar alguno de los fármacos antihipertensivos que el paciente recibe.

Dado que antes de definir a un paciente como verdaderamente refractario habremos realizado diversas determinaciones analíticas destinadas a descartar hipertensión secundaria, contaremos con más información para realizar las modificaciones oportunas en el tratamiento antihipertensivo, añadiendo un tipo de fármaco distinto según la situación.

En los pacientes hiperreninémicos los fármacos más efectivos son los IECA, los betabloqueantes y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, por lo que se introducirá alguno de ellos si el paciente previamente no lo tomaba. La elevación de la cifra de aldosterona, aunque no alcance el rango para diagnosticar hiperaldosteronismo, es indicación de tratamiento con espironolactona. En los pacientes hipertensos con elevación de catecolaminas la introducción de un fármaco alfabloqueante puede controlar la presión arterial, así como en aquellos que están tomando un betabloqueante, pues estos fármacos pueden provocar un aumento de las resistencias periféricas por un incremento indirecto de la actividad alfaadrenérgica^{63, 64}.

Si el paciente ya está tomando estos fármacos como parte de su triple terapia antihipertensiva deberemos añadir un cuarto también teniendo en cuenta estas características. En ocasiones puede precisarse un quinto o sexto fármaco para conseguir el control tensional del paciente.

En general, los fármacos a utilizar son los considerados hoy como primera línea de tratamiento; sin embargo, cuando no existe control combinando de estos fármacos se deberá recurrir a otros menos utilizados actualmente, pero de eficacia contrastada, como es el caso de la guanetidina o el minoxidil. En un trabajo efectuado en pacientes hipertensos resistentes con un grado variable de afectación de la función renal se observa una importante reducción de la presión arterial con minoxidil⁶⁵. Dado que este fármaco produce hipertrofia no debería utilizarse en mujeres. En conclusión, el paciente con hipertensión arterial refractaria debe ser siempre estudiado, ya que en muchos de los casos encontraremos la causa de su resistencia y en los escasos pacientes con hipertensión arterial verdaderamente refractaria realizaremos las modificaciones terapéuticas oportunas atendiendo a las posibles alteraciones analíticas que hayamos encontrado, teniendo siempre presente que conseguir un adecuado control es crucial para disminuir el riesgo cardiovascular del paciente.

Bibliografía

1. MacMahon S, Reto R, Cutler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Lancet 1990; 335:765-774.
2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2.413-2.446.
3. Setaro J, Black H. Refractory Hypertension. N Engl J Med 1992; 327:543-546.
4. Yákovlevitch M, Black H. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch Intern Med 1991; 151:1.786-1.792.

5. Alderman M, Budner N, Cohen H, Lamport B, Lock W. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (suppl II):71-75.
6. Frohlich E. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (suppl II):67-70.
7. Gifford R. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (suppl II):101-104.
8. Fouad-Tarazi F. Factors contributing to resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (suppl II):84-87.
9. Fernández F, Marín R. Hipertensión arterial resistente: aspectos etiopatogénicos. *Perspectivas diagnósticas y terapéuticas. Hipertensión* 1992; 9 (8):337-346.
10. Cody RJ, Laragh JH, Case DB, Atlas SA. Renin system activity as a determinant of response to treatment in hypertension and heart failure. *Hypertension* 1983; 5 (5 pt 2):36-42.
11. Morales-Olivas FJ, Ferrer JM, Palop V. Hipertensión arterial inducida por medicamentos. *Hipertensión* 1992; 9:41-52.
12. Henninges NC, Ohlsson O, Mattiasson I, Trell E. Hypertension, levels of serum gamma glutamyl transpeptidase and degree of blood pressure control in middle-aged males. *Acta Med Scand* 1980; 207:245-251.
13. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet* 1987; 1:647-651.
14. Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG. What is the value of home blood pressure in patients with mild hypertension? *Hypertension* 1984; 6:574-578.
15. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2:695-698.
16. Pickering TG, James GD, Boddie C. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-228.
17. Mejía A, Egan B, Schork N. 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.
18. López V, Arias T, Tuero MR. Prevalencia de la hipertensión de bata blanca o hipertensión clínica aislada y del efecto de bata blanca en un consultorio de Atención Primaria del área sanitaria de Oviedo. *Hipertensión* 1997; 14:302-308.
19. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F. Variability between current definitions of "normal" ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992; 20:555-562.
20. Sinclair AM, Isles Ch, Brown I, Cameron H, Murray G, Robertson J. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147:1.289-1.294.
21. Botez A, Poch E. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión secundaria. MTA-medicina interna 1992; 10 (10):419-446.
22. Bravo E, Tarazi R, Dusen H. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74:641-650.
23. Ganguly A. Primary Aldosteronism. *N Eng J Med* 1998; 339:1.828-1.834.
24. Herrera J. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en la hipertensión secundaria. *Hipertensión* 1993; 10:28-32.
25. Modan M, Almog D, Fuchs Z, Chetrit A, Lusky A, Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 17: 565-573.
26. O'Hare JA. The enigma of insulin resistance in hypertension, insulin resistance, blood pressure and the circulation. *Am J Med* 1988; 84:505-510.
27. Rocchini AP, Key J, Bondie D. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescent. *N Engl J Med* 1989; 321:580-585.
28. Rocchini AP, Moorhead CP, Deremer S, Bondie D. Pathogenesis of weight related changes in blood pressure in dogs. *Hypertension* 1989; 13:922-928.
29. Sowers JR, Whitfield LA, Catania RA. Role of sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1.181-1.186.
30. Licata G, Volpe M. Salt regulating hormones in young normotensives obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension* 1994; 23 (suppl 1):20-24.
31. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 195-200.
32. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin Resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3):177-185.
33. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
34. Mino D, Wacher N, Amato D. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1996; 14: 1.189-1.193.
35. Modan M, Halkin H, Almog S. Hyperinsulinemia: a link between hypertension and glucose tolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-817.
36. De Fronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21:165-171.
37. Rowe J, Young JB, Minaker KL. Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30:219-225.
38. Nangily R, Bending JL, Scott G. Increased sodium-lithium countertransport activity in cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988; 318:146-150.
39. Banskota NK, Taub R, Zellner K. Characterization of induction of protooncogen c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells in insulin and IGF-1. *Diabetes* 1989; 38:123-129.
40. Ramsay LE, Silas JH, Freestone S. Diuretic treatment of resistant hypertension. *Br Med J* 1980; 281:1.101-1.103.
41. Tobian L, Ganguli M, Johnson MA, Iwai J. Influence of renal prostaglandins and dietary linoleate on hypertension in Dahl rats. *Hypertension* 1982; 4 (suppl 2):149-153.
42. Rasmussen H. Cellular calcium metabolism. *Ann Intern Med* 1983; 98: 809-816.
43. Dibona GF. Nervios renales. En: Izzo J, Black R, eds. *Primer de hipertensión*. Barcelona: Medical-Trends, SL, 1996; 88-89.
44. Fouad-Tarazi FM. Factors contributing to resistant hypertension. Cardiac considerations. *Hypertension* 1988; 11 (suppl II):84-87.
45. Li B, Khanna A, Sharma V, Singh T, Suthanthiran M, August P. TGF- β 1, DNA polymorphisms, protein levels and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33:271-275.
46. Messerli FH, Ventura HO, Amoedo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985; 312:1.548-1.551.
47. Mancia G, Bertini G, Grassi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2:2.695-2.697.
48. Myers M, Oh P, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1991; 5:844-849.
49. Hoffstein V, Chan Ch, Slutsky A. Sleep apnea and systemic hypertension. A causal association review. *Am J Med* 1991; 91:190-196.
50. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1.595-1.607.
51. Rosmond R, Björntorp P. Blood pressure in relation to obesity, insulin and the hypothalamic-pituitary adrenal axis in Swedish men. *J Hypertens* 1998; 16:1.721-1.726.
52. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34 (6):416-422.
53. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension* 1998; 31:712-718.
54. Julius S, Mejía A, Barnes K, Krause L, Shork N, Van de Ven C, et al. White coat versus sustained borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16:617-623.

55. Pollare T, Lithell H, Selenius L, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol. *Br Med J* 1989; 298:1.152-1.157.
56. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:868-873.
57. Pollare T, Lithell H, Selenius I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-420.
58. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11:1.258-1.265.
59. Pollare T, Lithell H, Morlin C. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7:551- 559.
60. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991; 229:181-187.
61. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993; 16 (10):1.387-1.390.
62. Grant PJ. The effects of metformin on the fibrinolytic system in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabete Metab* 1991; 17:168-173.
63. Gifford RW. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11:101-105.
64. Johns DW, Peach MJ. Factors that contribute to resistant forms of hypertension. Pharmacological considerations. *Hypertension* 1988; 11:88-95.
65. Pontremoli R, Robaudo C, Gaiter A, Massarino F, De Ferrari G. Long term minoxidil treatment in refractory hypertension and renal failure. *Clinical Nephrology* 1991; 35:39-43.