



## ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

### Hipertensión arterial resistente

P. Armario<sup>a,\*</sup>, A. Oliveras<sup>b</sup> y A. de la Sierra<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de HTA y Riesgo Vascular, Área de Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Moisés Broggi (Sant Joan Despí/Hospitalet), Universidad de Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Mutua Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrassa, España

Recibido el 8 de mayo de 2013; aceptado el 9 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 1 de julio de 2013

#### PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial;  
Monitorización  
ambulatoria de la  
presión arterial;  
Hipercolesterolemia

**Resumen** Mujer de 53 años de edad, con antecedentes patológicos de hipercolesterolemia tratada con estatinas, sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, remitida a la Unidad de Hipertensión Arterial (HTA) y Riesgo Vascular por presentar HTA resistente a 4 fármacos antihipertensivos a dosis plenas. En la exploración física destacaba obesidad con un índice de masa corporal de  $36,3 \text{ kg/m}^2$ , y presión arterial (PA) clínica de  $162/102 \text{ mmHg}$ . La exploración física no mostró datos de interés. Analítica: glucemia  $120 \text{ mg/dl}$ , Hb glucada 6,4%. Albuminuria  $68 \text{ mg/g}$  creatinina, con función renal, estudio del eje renina angiotensina y resto de analítica dentro de la normalidad. Ecocardiograma: masa de ventrículo izquierdo,  $131 \text{ g/m}^2$  (normal,  $< 110 \text{ g/m}^2$ ). La HTA resistente se confirmó mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h ( $153/89 \text{ mmHg}$ ). Se añadió al tratamiento espironolactona  $25 \text{ mg/día}$ , que fue bien tolerada, sin cambios en la función renal y con caliemia tras el tratamiento dentro de la normalidad ( $4,1 \text{ mmol/l}$ ). A las 8 semanas presentaba un buen control de PA clínica,  $132/86 \text{ mmHg}$ , y de la PA de 24 h,  $128/78 \text{ mmHg}$ .

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Hypertension;  
Ambulatory  
monitoring of blood  
pressure;  
Hypercholesterolemia

#### Resistant hypertension

**Abstract** A 53 year old woman with hypercholesterolemia treated with statins, with no history of cardiovascular disease, was referred to the Hypertension and Vascular Risk Unit for management of hypertension resistant to 4 antihypertensive agents at full doses. The patient had obesity, with a body mass index of  $36.3 \text{ kg/m}^2$  and office blood pressure  $162/102 \text{ mm Hg}$ . Physical examination showed no data of interest. Analysis: glucose  $120 \text{ mg/dl}$ , glycated Hb: 6.4%, albuminuria  $68 \text{ mg/g}$ , kidney function and study of the renin angiotensin system and other biochemical parameters were normal. Echocardiography: left ventricular mass,  $131 \text{ g/m}^2$  (normal,  $< 110 \text{ g/m}^2$ ). True resistant hypertension was confirmed by ambulatory monitoring of blood pressure during 24 h ( $153/89 \text{ mm Hg}$ ). Spironolactone treatment ( $25 \text{ mg/day}$ ) was added and was

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [parmario@csi.cat](mailto:parmario@csi.cat) (P. Armario).

well tolerated, with no change in renal function and kaliemia within normal (4.1 mmol/l) following the treatment. After 8 weeks, blood pressure was well controlled: office blood pressure 132/86 mm Hg and 24 h-ambulatory blood pressure: 128/79 mm Hg.  
© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Se trata de una paciente con hipertensión arterial (HTA) resistente verdadera confirmada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24h (MAPA-24h), sin complicaciones clínicas asociadas, con lesión de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda medida por ecografía y microalbuminuria: 68 mg/g creatinina). La determinación de microalbuminuria es muy útil en la evaluación de los pacientes hipertensos<sup>1</sup> y ayuda a discriminar entre sujetos con HTA resistente verdadera o HTA seudorrefractaria<sup>2</sup>. Diversos trabajos han mostrado la dificultad de conseguir un adecuado control de la HTA y otros factores de riesgo<sup>3</sup>, siendo importante confirmar el adecuado cumplimiento de la medicación antihipertensiva antes de realizar evaluaciones más exhaustivas<sup>4,5</sup>.

Antes de asegurar el diagnóstico de HTA resistente se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Analizar las distintas causas que con frecuencia se asocian a la HTA de difícil control<sup>6,7</sup>.
- Descartar los problemas de adherencia al tratamiento<sup>6</sup>, así como las posibles causas de inercia terapéutica y utilizar un plan terapéutico adecuado, con antihipertensivos a las dosis plenas toleradas, y que actúen sobre diferentes mecanismos que contribuyen a la elevación de la presión arterial (PA).
- Descartar de forma razonable las causas de HTA secundaria (tabla 1), así como la ingesta de fármacos que potencialmente pueden elevar la PA (tabla 2)<sup>8,9</sup>.

## El problema clínico: hipertensión arterial resistente

La HTA resistente se define como la persistencia de cifras elevadas de PA  $\geq 140$  mmHg de PA sistólica y/o  $\geq 90$  mmHg de PA diastólica, a pesar de un plan terapéutico con 3

**Tabla 1** Causas de hipertensión arterial secundaria que se presentan con frecuencia en forma de hipertensión resistente

Enfermedad renovascular
Enfermedad renal parenquimatosa
Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Aldosteronismo primario
Feocromocitoma
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Coartación de aorta
Tumores del sistema nervioso central
Hipercalcemia

o más antihipertensivos, a las dosis plenas toleradas, uno de ellos diurético<sup>10</sup>. Un documento de la American Heart Association<sup>4</sup> en 2008 propuso ampliar la definición de HTA resistente, incluyendo a aquellos sujetos con la PA controlada con 4 o más fármacos antihipertensivos. Con relación a los sujetos con HTA controlada con 3 o menos antihipertensivos, los pacientes con HTA resistente presentan mayor afectación de órganos diana<sup>11</sup> y una mayor incidencia de episodios cardiovasculares<sup>12</sup>.

En todos aquellos con HTA resistente confirmada mediante la medida de la PA clínica, se recomienda la realización de una MAPA-24h<sup>13</sup>, ya que el 25-37% de los casos presentarán valores de normalidad en la MAPA, es decir presentan una HTA seudorresistente<sup>2,14</sup>. Estos últimos presentan una menor prevalencia de lesión de órganos diana y diversos estudios prospectivos han mostrado un mejor pronóstico respecto a los sujetos con HTA resistente verdadera, confirmada mediante la MAPA<sup>15</sup>.

## Tratamiento de la hipertensión arterial resistente

La definición de HTA resistente lleva implícito que uno de los 3 fármacos ha de ser un diurético, pues la resistencia de la HTA es a menudo debida, al menos parcialmente, a un control inadecuado de la expansión de volumen.

El uso de la clortalidona ha mostrado producir una mayor reducción de la PA que la hidroclorotiacida, especialmente durante la noche<sup>16</sup>, así como una mayor reducción de episodios cardiovasculares de acuerdo con los resultados de un reciente metaanálisis<sup>17</sup>, por lo que su uso podría contemplarse en el manejo de la HTA resistente. En casos de enfermedad renal crónica con reducción del FGe  $< 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deben ser utilizados los diuréticos de asa.

La espironolactona es un antagonista no selectivo de la aldosterona y un diurético ahorrador de potasio. A pesar de su vida media corta, el inicio de la acción de la aldosterona es lento. Su acción comienza a las 48 h de la dosis inicial. El efecto máximo sobre la PA se observa a las 3-4 semanas y persiste durante al menos una semana tras su supresión, debido a la presencia de metabolitos activos. En los últimos años se ha acumulado evidencia sobre el papel de la espironolactona a dosis de 25-50 mg/día en el manejo de la HTA resistente<sup>18-24</sup> (tabla 3). Aunque la mayoría de dichos estudios eran abiertos, no controlados, o se trataba de análisis retrospectivos, en general se observó una reducción importante de la PA (20-25 mmHg de PA sistólica y 10-12 mmHg para la PA diastólica), mayor de la que cabría esperar por la simple adición de otro antihipertensivo más. Nishizaka et al.<sup>19</sup> observaron que la respuesta de la PA fue similar en los sujetos con o sin hiperaldosteronismo primario. Hasta donde nosotros conocemos, solo se ha publicado un estudio

**Tabla 2** Principales fármacos o sustancias que pueden elevar la presión arterial

<b>Principalmente por retención hidrosalina</b>
<i>Glucocorticoides</i>
<i>Mineralcorticoides</i>
Regaliz
Carbenoxolona
9-alfa fluorprednisolona
9-alfa-fluorcortisol
Ketoconazol
<i>Hormonas sexuales</i>
Estrógenos + progesterona
Andrógenos
Danazol (andrógeno semisintético)
<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>
<b>Principalmente por activación del sistema nervioso simpático</b>
<i>Cocaína</i>
<i>Anfetaminas</i>
<i>Hidrocloruro de feilefrina (descongestionante de vías respiratorias altas, gotas oftálmicas)</i>
<i>Epinefrina</i>
<i>Clozapina</i>
<i>Venlafaxina</i>
<i>Inhibidores de la monoaminoxidasa</i>
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>
<i>Buspirona</i>
<i>Fluoxeteína</i>
<i>Disulfiram</i>
<i>Caféína</i>
<i>Algunas hierbas utilizadas en medicina alternativa</i>
<i>Otros fármacos o sustancias con acción simpaticomimética</i>
<b>Activación del sistema renina angiotensina</b>
<i>Plomo</i>
<i>Inhibidor de la proteína transportadora del éster del colesterol (CETP, torcetrapib)</i>
<b>Elevación de la presión arterial por vasoconstricción directa</b>
<i>Ciclosporina A</i>
<i>Tacrolimus</i>
<i>Rapamicina</i>
<b>Elevación de la presión arterial por varios mecanismos combinados</b>
<i>Eritropoyetina recombinante humana</i>
<i>Alcohol</i>
<i>Anti VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitib)</i>
<b>Elevación de la presión arterial por mecanismos no conocidos</b>
<i>Paracetamol</i>
<i>Escopolamina</i>
<i>Naloxona</i>
<i>Metoclopramida</i>
<i>Alizapride</i>
<i>Procloperacina</i>
<i>Carbamacepina</i>
<i>Litio</i>
<i>Cadmio (uso industrial)</i>
<i>Bromocriptina</i>

aleatorizado a doble ciego (estudio ASPIRANT)<sup>25</sup> en el cual se observó una reducción de la PA respecto al grupo placebo menor que la anteriormente descrita.

La HTA resistente se asocia con frecuencia a la enfermedad renal crónica, pero en esta población la frecuencia de aparición de hiperpotasemia durante el tratamiento con espironolactona es más elevada, sobre todo cuando el filtrado glomerular es < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, no aconsejándose dicho tratamiento cuando el FGe es < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por otra parte, algunos pacientes no responden a la espironolactona, por lo que deben ser valorados otros esquemas terapéuticos basados más en la experiencia clínica que en los resultados de estudios controlados. La guía NICE<sup>26</sup> aconseja la utilización de alfaadrenérgicos o betabloqueantes, basándose en estudios de observación, aconsejando la consulta al experto si no se consigue el control de la HTA.

## Nuevos antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Pocos ensayos clínicos, prospectivos, con asignación aleatoria han investigado estrategias terapéuticas para el paciente con HTA resistente, por lo que las recomendaciones para el tratamiento de estos pacientes se basan en estudios no controlados o son empíricas, en función de la experiencia clínica de expertos.

Los antagonistas de los receptores de la endotelina son fármacos útiles para la reducción de la PA, si bien a expensas de efectos secundarios en forma de retención hidrosalina<sup>27</sup>. Queda por evaluar el papel que desempeñarían nuevos antihipertensivos, como los inhibidores de la síntesis de la aldosterona<sup>28,29</sup>. Por otro lado, en los últimos años se están llevando a cabo nuevas formas de tratamiento no farmacológico, que van a ser revisadas a continuación<sup>30</sup>.

## Nuevas estrategias para el manejo de la hipertensión arterial resistente

Dos nuevas técnicas han sido desarrolladas y evaluadas en los últimos años en el manejo de la HTA resistente: la denervación simpática renal y la estimulación de los barorreceptores carotídeos.

### Denervación simpática renal

La contribución de la actividad simpática renal aferente y eferente sobre el desarrollo y progresión de la HTA ha sido demostrada tanto en estudios preclínicos como en humanos, en distintos modelos de HTA, infarto agudo de miocardio y enfermedad renal crónica<sup>31</sup>. La denervación renal en el manejo de la HTA ya fue explorada hace años mediante nefrectomía o simpatectomía radical quirúrgica. Obviamente estos procedimientos quirúrgicos, además de la morbimortalidad asociada al propio acto quirúrgico, se acompañaban de importantes efectos colaterales como hipotensión ortostática, impotencia e incontinencia urinaria y fecal.

La denervación simpática por radiofrecuencia es un procedimiento que se realiza a través de la cateterización de

**Tabla 3** Utilización de la espironolactona en el tratamiento de la HTA resistente

Estudio	Diseño	n	Resultados
Ouzan et al. <sup>18</sup>	Estudio abierto, no controlado	25	Disminución de la PA desde 152/86 mmHg a 128/76 mmHg; $p < 0,03$
Nishizaka et al. <sup>19</sup>	Estudio abierto, no controlado	76	Disminución de la PA desde 163/91 mmHg a 138/79 mmHg; $p < 0,05$
Chapman et al., <sup>20</sup> (ASCOT-BLPA)	Estudio aleatorizado, observacional	1.411	Disminución de la PA desde 156,9/85,3 mmHg a 135,1/75,8; $p < 0,001$
Lane et al. <sup>21</sup>	Estudio abierto, observacional	119	Disminución de la PA desde 182,3/94,9 mmHg a 160,6/85,4 mmHg; $p < 0,0001$
De Souza et al., <sup>22</sup>	Estudio abierto, observacional	175	Disminución de la PA desde 148/86 mmHg a 133/77 mmHg; $p < 0,001$
Engbaek et al., <sup>23</sup>	Estudio abierto, observacional	344	Disminución media de la PA de 26,0 mmHg/10,7 mmHg; $p < 0,001$
Alvarez-Alvarez et al., <sup>24</sup>	Estudio abierto, prospectivo, con diseño cruzado,	42	Disminución media de la PA ambulatoria de 20,8/8,8 mmHg; $p < 0,001$

la arteria femoral y colocación del catéter a nivel distal de la arteria renal. Se aplican 4-6 sesiones de ablación por radiofrecuencia en cada una de las arterias renales, durando el proceso un promedio de unos 40 min para cada arteria renal. La angiografía renal en el momento de la cateterización y antes de la aplicación del procedimiento permite confirmar que no existe enfermedad renal vascular o alteraciones anatómicas que impidan la aplicación con éxito de la técnica. Un estudio inicial (Simplicity HTA-1, publicado en 2009)<sup>32</sup>, llevado a cabo en 50 pacientes con una edad media de  $58 \pm 9$  años, con HTA resistente y con una PA clínica  $\geq 160/100$  mmHg y seguidos durante un año, mostró que esta técnica, llevada a cabo por personas expertas, era relativamente sencilla e inocua. Posteriormente se realizó una extensión de este estudio en 19 centros de Australia, Europa y EE. UU.<sup>33</sup>. Se incluyeron 153 pacientes, con una edad media de

$57 \pm 11$  años, y una PA basal de  $176/98 \pm 17/15$  mmHg, en tratamiento con un promedio de 5 antihipertensivos, y una tasa de FGe basal de  $83 \pm 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El procedimiento se realizó con seguridad en 149 de los 153 pacientes (97%), observándose complicaciones en 4 pacientes: 3seudoaneurismas y un caso de disección de la arteria renal, que se resolvieron. Tras el procedimiento, la reducción de la PA clínica fue de 32/14 mmHg a los 2 años. En el estudio Symplify HTN-2<sup>34</sup>, multicéntrico, con asignación aleatoria, en 106 pacientes con HTA resistente, la reducción media de la PA clínica con la denervación renal fue de 32/12 mmHg, respecto a la basal ( $p < 0,0001$ ), mientras que la reducción observada en el grupo control fue tan solo de 1/0 mmHg ( $p = 0,77$  para la PA sistólica y  $p = 0,83$  para la PA diastólica). No se observaron complicaciones en el grupo asignado a la denervación renal y no hubo diferencia en cuanto a efectos adversos entre ambos grupos.

**Tabla 4** Estudios llevados a cabo con denervación renal simpática para el manejo de la hipertensión arterial resistente

Estudio	Técnica evaluada	Diseño del estudio	n	Resultados
Simplicity HTN-1 <sup>32</sup>	Denervación simpática renal	Prospectivo, abierto	45	Reducción de la PA a los 12 meses de 27/17 mmHg <sup>a</sup>
Simplicity HTN-1 <sup>33</sup>	Denervación simpática renal	Prospectivo, abierto	153	Reducción de la PA a los 24 meses de 32/14 mmHg <sup>b</sup>
Simplicity HTN-2 <sup>34</sup>	Denervación simpática renal	Prospectivo, aleatorizado	106	Reducción de la PA a los 6 meses de 32/12 mmHg <sup>c</sup>
Mahfoud et al. <sup>35</sup>	Denervación simpática renal	Prospectivo, abierto	37	Mejoría del metabolismo de la glucosa y de la resistencia a la insulina
Brandt et al. <sup>36</sup>	Denervación simpática renal	Prospectivo, abierto Con grupo control	13 46	Reducción de la PA a los 6 meses de 27,8/8,8 mmHg y reducción del IMVI desde $53,9 \pm 15,6$ g/m <sup>2,7</sup> a $44,7 \pm 14,9$ g/m <sup>2,7</sup> Mejoría de la función diastólica
		Con grupo control	18	

<sup>a</sup> Reducción de la PA observada en los 45 pacientes en los que se pudo hacer la denervación simpática.

<sup>b</sup> Reducción observada en los 18 sujetos seguidos durante 24 meses.

<sup>c</sup> Reducción de la PAS observada en los 52 sujetos asignados aleatoriamente a la denervación renal simpática (reducción de 1/0 mmHg en el grupo control).

Además del efecto sobre la PA, se han observado otros beneficios adicionales en los pacientes asignados a la denervación renal. Así, Mahfoud et al.<sup>35</sup> observaron una mejoría de la resistencia a la insulina a los 3 meses del tratamiento. Por otra lado, Brandt et al.<sup>36</sup>, en un estudio en el que se realizó la denervación renal en 46 pacientes, y se compararon con 18 controles, observaron una reducción de la PA clínica de 22,5/7,2 mmHg al mes, y de 27,8/8,8 mmHg a los 6 meses;  $p < 0,0001$ . También se apreció una mejoría del índice de masa ventricular izquierda y de la función cardíaca diastólica. En la tabla 4 se pueden ver los principales resultados observados en estos estudios. La Sociedad Europea de Hipertensión<sup>37</sup> y la Sociedad Europea de Cardiología<sup>38</sup> han publicado sendos documentos que resumen la evidencia disponible y posicionan esta técnica para el manejo de la HTA resistente, estableciendo una serie de indicaciones y recomendaciones.

### Tratamiento basado en la activación de los barorreceptores

El tratamiento basado en la activación de los barorreceptores es una aproximación consistente en la estimulación eléctrica de los mismos, situados en los senos carotídeos, lo que provoca una reducción del flujo simpático hacia el corazón, sistema vascular y riñones, así como un aumento del tono parasimpático. En la actualidad disponemos de los resultado de 2 estudios<sup>39-41</sup>, el Device-Based Therapy in Hypertension trial y el Rheos Pivotal Trial, que han mostrado resultados prometedores, aunque se observaron algunas complicaciones directamente relacionadas con el acto quirúrgico. Más recientemente se ha introducido un sistema de activación de barorreflejos de segunda generación, el Barostim neoTM<sup>42</sup>, evaluado en 33 pacientes con HTA resistente, de 7 centros de Europa y Canadá, con una PA basal de  $172 \pm 20/100 \pm 14$  mmHg, habiéndose observado una reducción de la PA a los 6 meses de  $26 \pm 4/12 \pm 3$  mmHg. Se observaron tan solo 3 complicaciones menores dentro de los primeros 30 días de implantar el dispositivo y todas las complicaciones se resolvieron sin secuelas (tabla 4).

### Conclusión

A pesar de que se dispone de un amplio arsenal terapéutico para el manejo de la HTA, un 12-15% de los sujetos presentan HTA resistente. Pocos ensayos clínicos, prospectivos, con asignación aleatoria han investigado estrategias terapéuticas para el paciente con HTA resistente, por lo que las recomendaciones se basan en estudios no controlados o son empíricas, en función de la experiencia clínica de expertos. No obstante, la evidencia acumulada en la última década sugiere que el cuarto fármaco a utilizar podría ser la espironolactona a dosis bajas (25-50 mg/día), siempre que no existan contraindicaciones por reducción de la función renal o hipertotasemia. El uso de otros antihipertensivos podría indicarse en función de circunstancias clínicas concretas.

Queda por evaluar el papel de los nuevos antihipertensivos, como los inhibidores de la síntesis de la aldosterona. En los últimos años se ha acumulado una mayor evidencia con el uso de nuevas formas de tratamiento no farmacológico, como la denervación simpática renal o la estimulación

de los barorreceptores, que han mostrado hasta el momento resultados prometedores en cuanto a eficacia y seguridad, especialmente en el caso de la denervación renal simpática.

### Bibliografía

1. De la Sierra A, División JA, Garrido P, Barbón A, Arístegui R, en representación de los investigadores SEVIMAB. Determinación de la excreción de albúmina en la hipertensión arterial. *Rev Clin Esp.* 2012;212:172-8.
2. Oliveras A, Armario P, Hernández-del-Rey R, Arroyo JA, Poch E, Larrouse M, et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010;24:27-33.
3. Gijón-Conde T, Banegas JR. Enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial: diferencias por géneros a partir de 100.000 historias clínicas. *Rev Clin Esp.* 2012;212:55-62.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A specific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51:1403-19.
5. Jung O, Gechter JL, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31:766-74.
6. Oliveras A, Schmieder RE. Clinical situations associated with difficult-to-control hypertension. *J Hypertens.* 2013;31 suppl 1:S3-8.
7. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens.* 2013;31 Suppl 1:S9-12.
8. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: A call for action. *J Hypertens.* 2011;29:2295-309.
9. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med.* 2012;125:14-22.
10. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
11. De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens.* 2012;30:1211-6.
12. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125:1635-42.
13. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ.* 2012;345:e7473, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e7343>.
14. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011;57:898-902.
15. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168:2340-6.
16. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Philips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:352-8.
17. Roush GC, Holford TR, Guddari AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events.

- Systematic review and network meta-analysis. *Hypertension*. 2012;59:1110–7.
18. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:333–9.
  19. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925–30.
  20. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dählof B, Sever PS, Wedel H, et al., on behalf of the Anglo-Sandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49:839–45.
  21. Lane DA, Shah S, Beevers G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: A surveillance study. *J Hypertens*. 2007;25:891–4.
  22. De Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;55:147–52.
  23. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:290–4.
  24. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*. 2010;28:2329–35.
  25. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, Navrátil K, Plásek J, Jarkovský J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57:1069–107.
  26. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B, on behalf of the Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
  27. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures. Report of a Darusentan-Resistant Hypertension Trial. *Hypertension*. 2010;56:824–30.
  28. Paulis L, Unger T. Key advances in antihypertensive treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:276–81.
  29. Calhoun DA, White WB, Krum H, Guo W, Bermann G, Trapani A, et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension. Results of a randomized, double-blind, placebo- an active-controlled phase 2 trial. *Circulation*. 2011;124:1945–55.
  30. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging dive-based approaches. *Eur Heart J*. 2011;32:2739–47.
  31. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Mancia G. The sympathetic nervous system and new nonpharmacologic approaches to treating hypertension: a focus on renal denervation. *Can J Cardiol*. 2012;28:311–7.
  32. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275–81.
  33. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911–7.
  34. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903–9.
  35. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. A pilot study. *Circulation*. 2011;123:1940–6.
  36. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:901–9.
  37. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Nasrikiewicz K, et al. ESH position paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:837–41.
  38. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, DiMario C, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013. Epub ahead of print.
  39. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1254–8.
  40. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sánchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765–73.
  41. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:152–8.
  42. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:270–6.