

# TÓPICOS SELECTOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## PARA EL MÉDICO DE PRIMER CONTACTO



**En este número el Dr. Rosas comparte su experiencia en el manejo de la hipertensión arterial resistente y cuáles son las estrategias de manejo para controlar este problema de salud**

## Hipertensión arterial resistente: alternativas terapéuticas

### **Dr. Martin Rosas Peralta**

- Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

### **Dra. Dulce Alejandra Balandrán**

- Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

### **Dr. Humberto Medina Chávez**

- Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

### **Dr. Héctor Galván Oseguera**

- Cardiología Clínica, Hospital de Cardiología del CMN SXXI

### **Dr. Luis Gerardo Durán Arenas**

- Coordinador de Planeación del IMSS

### **Introducción**

La hipertensión suele definirse como resistente o rebelde cuando no se alcanzan los objetivos de control (PASP < 140 mmHg y/o PAD < 90 mmHg) a pesar de establecer medidas no farmacológicas y tratamiento con una combinación de tres fármacos a dosis correctas, uno de los cuales debe ser un diurético (tiazida).<sup>1</sup> Según esta definición, su prevalencia es significativa; el 15 % son resistentes y el 8 % de ellos reciben cuatro o más medicamentos.

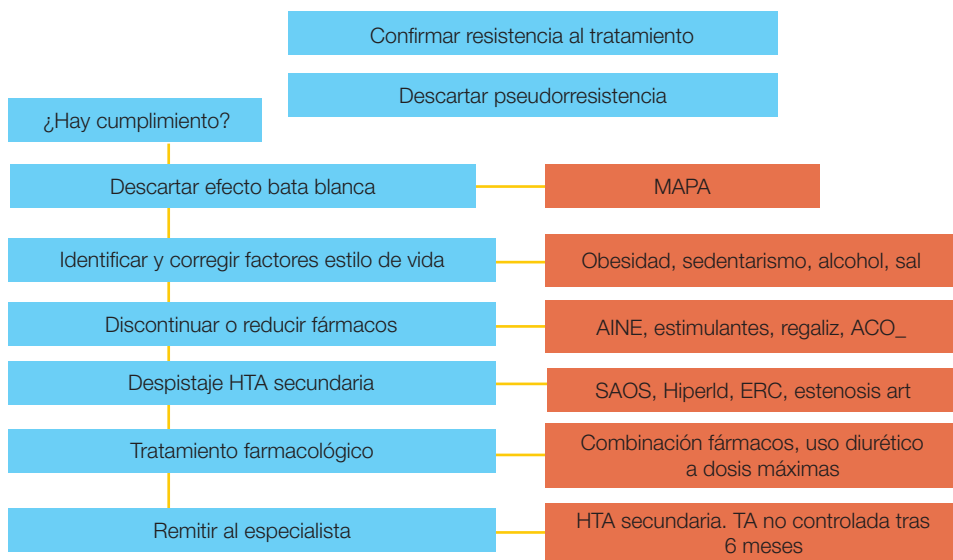
Un paciente que cumpla tales criterios siempre debe derivarse a un especialista en hipertensión. Recuerde que este tipo de hipertensión en general se acompaña de lesiones de órganos blanco (DOB) y alto riesgo cardiovascular.<sup>2</sup> La hipertensión resistente se asocia con edad avanzada (especialmente > 75 años), género masculino, ser afroamericano(a), presión arterial inicial más alta en el momento del diagnóstico de HTA, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC) y un riesgo coronario a los 10 años > 20 % en la puntuación de Framingham.<sup>3</sup>

El pronóstico de pacientes con hipertensión resistente comparado con el de quienes logran más fácilmente controlar la presión arterial sigue siendo tema de estudio. Sin embargo, el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad renal y muerte en adultos con hipertensión resistente puede ser dos a seis veces mayor que el de quienes no la padecen.<sup>4</sup> Un dato muy importante que el lector debe tener en cuenta es que antes de diagnosticar hipertensión resistente debemos buscar la seudoresistencia, misma debida como la toma inadecuada de los medicamentos, hipertensión de la bata blanca, toma de medicamentos que aumenten la presión arterial, o alguna causa de hipertensión arterial secundaria (**Figura 1**). Por lo anterior, es importante identificar esta causa y se dé el manejo apropiado antes de pensar en otro tipo de terapéutica.

## ¿Cómo identificar al paciente con hipertensión resistente y cuáles serían las alternativas de tratamiento en México?

El diagnóstico de hipertensión arterial resistente requiere información detallada sobre la historia clínica del paciente que incluya características del estilo de vida, ingestión de alcohol y sodio, sustancias y medicamentos que interfieren con el control de la presión arterial, y las características del sueño.

Las posibles causas de la resistencia, entre las que se encuentran el incumplimiento terapéutico, farmacológico o no, son la presencia de un factor secundario no diagnosticado, por ejemplo la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) o estenosis de la arteria renal. Así, el primer paso de la búsqueda de resistencia es realizar un estudio



**Figura 1.** Posibles causas de pseudoresistencia.

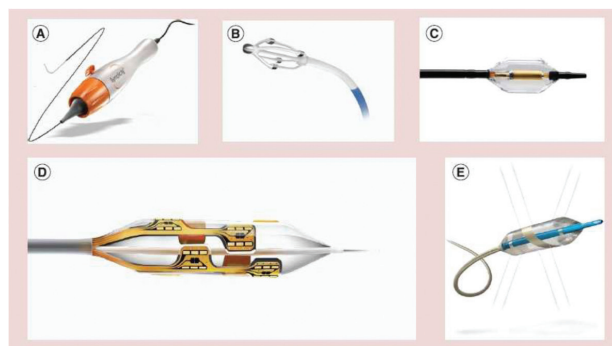
cuidadoso del paciente para comprobar el cumplimiento, en especial de medidas no farmacológicas, como una dieta baja en sodio, ejercicio y control de peso, así como la exclusión de causas secundarias de búsqueda. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y/o su automedición (AMPA) con sofás digitales validados también son de utilidad (**Figura 2**). Por último, muchos de estos pacientes requerirán tratamiento con una combinación de múltiples antihipertensivos; algunos de ellos de inicio son un ACEI/ARA II con un antagonista del calcio (dihidropiridina) y un diurético (tiazida), la combinación ideal de antihipertensivos en un solo comprimido, para mejorar la adherencia y persistencia al tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que estos pacientes han respondido bien cuando se agrega tratamiento con espironolactona, tal vez por la presencia de hiperaldosteronismo primario no diagnosticado o secundario al tratamiento. De hecho, en el año 2015 se publicó un ensayo de gran

relevancia en el campo de la hipertensión resistente, que confirma la utilidad de la espironolactona, como se muestra en el estudio PATHWAY 2.<sup>8</sup> Por lo tanto, no hay que aceptar la HTA como “verdaderamente resistente”, a menos que no se controle tras añadir espironolactona. En pacientes con usted y cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca se indica tratamiento con betabloqueadores, idealmente de tercera generación, como bisoprolol, y con efecto vasodilador, como nebivolol.

El manejo de la HTA resistente requiere en primera instancia excluir otras causas de hipertensión como las causas secundarias, la no adherencia al tratamiento o HTA de la bata blanca. Desde un inicio hay que intensificar el tratamiento no farmacológico como es la disminución del consumo de sal, ejercicio, pérdida de peso y mejorar la calidad del sueño.

En un primer paso, en caso de no llegar a la meta de tratamiento a pesar de la triple combinación de 3 fármacos, podemos



(A) Symplicity™ Monopolar (Medtronic Inc., CA, EE. UU.),  
 (B) EnligHTN™ (St Jude Medical, MN, EE. UU.),  
 (C) PARADISE® (ReCor Medical, CA, EE. UU.),  
 (D) Vessix™ V2 (Boston Scientific, MA, EE. UU.) Y  
 (E) OneShot™ (Covidien, CA, EE. UU.).

- A) **SYMPPLICITY, monopolar:** disparos de 2 min, girar y dura 24 minutos aprox. (6 disparos por arteria)
  - B) **El sistema EnligHTN** es compatible con 8 F con cuatro electrodos monopolares montados en una canasta expandible con una punta desviable.
  - C) **PARADISE ReCor** utiliza ultrasonido intravascular enfocado de alta energía generado por un transductor ubicado dentro de un catéter de globo compatible con 8F
  - D) **El Vessix V2** es un sistema con globo con electrodos de RF bipolares montados en un patrón helicoidal en el globo. (30 segundos)
  - E) **El sistema OneShot** es un sistema montado en globo compatible con 9 F con un electrodo monopolar plateado helicoidal conectado a un generador de RF.
- TIVUS** (Cardiosonic, Tel Aviv, Israel) utiliza ultrasonido de alta intensidad administrado por vía endoluminal, y actualmente se encuentra en evaluación preclínica.

**Figura 2. Ejemplos de denervación renal**

cambiar de diurético tipo tiazídico, antes de iniciar un antagonista de los mineralocorticoides como espironolactona, si con esta adición no se llega a la meta se debe apoyar por la opinión de un experto y agregar paulatinamente otras clases farmacológicas como los  $\beta$ -bloqueadores, alfa-bloqueadores, otros calcioantagonistas como el diltiazem y en última instancia, si no se llega a la meta en un periodo de 6 meses, se debe pensar en incluir al paciente con el especialista en procedimientos invasivos (**Figura 3**).

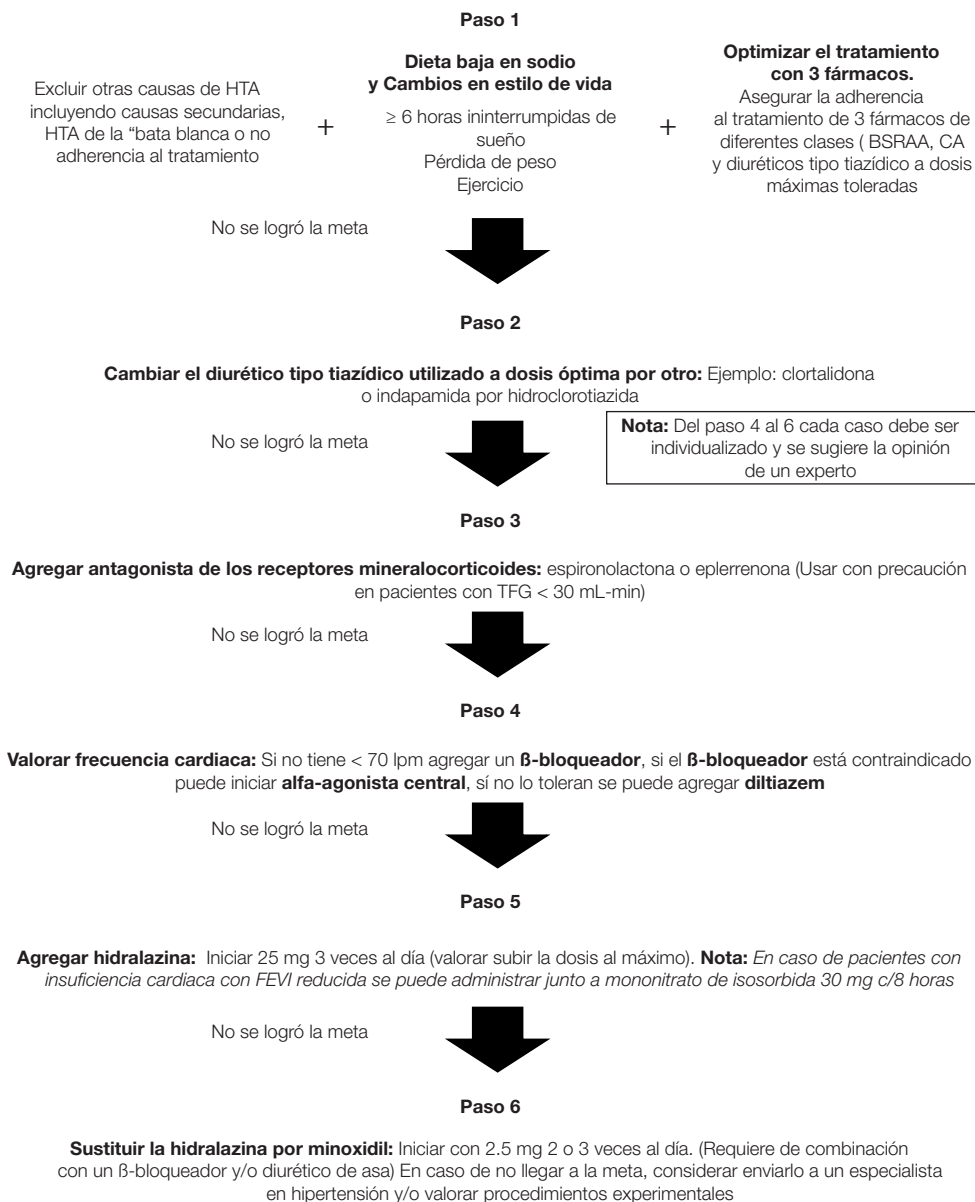
### Hipertensión y nefropatía

En todo paciente con hipertensión arterial resistente debe pensarse en nefropatía oculta o evidente. Es importante señalar que el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes debe auxiliarse siempre de otros procedimientos no invasivos para registrar la PA que han ayudado al médico a realizar un diagnóstico preciso: la MAPA y la heparina de bajo peso molecular (HBPM). El procedimiento para realizarlos y los valores de PA que se consideran diagnósticos de HTA se describen en las Guías NICE.<sup>9</sup> Estas herramientas para registrar la PA tienen alguno o varios de los siguientes objetivos: establecer el diagnóstico, estimar el riesgo de eventos adversos, identificar el patrón del ritmo circadiano, mejorar la prescripción farmacológica y monitorizar la cifra de PA durante el tratamiento. Aunque las Guías NICE de 2013 no discuten con especificidad el tema de la PA en personas con ERC, el criterio para diagnosticar HTA con MAPA y HBPM se ha extrapolado de los datos en la población general y las equivalencias establecidas con el registro del consultorio han sido útiles para la vigilancia del enfermo.

En el caso de los pacientes en hemodiálisis (HD) el registro de la PA requiere de una consideración especial. Los cambios dinámicos en el volumen intravascular antes, durante y después de la HD dan

lecturas de PA significativamente diferentes unas de otras. Hasta ahora existe controversia para definir cuál cifra de PA es la que debe utilizarse para evaluar riesgos y establecer el pronóstico de los sujetos en HD. Se ha demostrado que los registros obtenidos por MAPA y HBPM se correlacionan mejor con los marcadores de daño a órgano blanco y eventos clínicos adversos en esta población, pero no con la mortalidad. La toma frecuente de la PA durante la sesión de HD solo sirve para realizar un tratamiento con el menor riesgo posible para el enfermo; en la mayoría de los casos las presiones sistólica y diastólica antes y después de la diálisis es aproximadamente 10 mmHg mayor y menor, respectivamente, que la que se encuentra durante el procedimiento. En el caso del enfermo en diálisis peritoneal (DP), la HBPM tiene una mayor significancia pronóstica en la detección de hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares en comparación con la cifra que se registra en el consultorio. Debido a que el enfermo en DP conoce la importancia de registrar la PA antes, durante y después del tratamiento, la posibilidad de que cuente con un equipo propio y la capacitación para hacerlo es alta comparada con la población sin diálisis. De hecho, es difícil otorgar un tratamiento efectivo de HTA si no se tienen registros domiciliarios de la PA con el método auscultador en esta población.

Los nefrólogos deben considerar estas razones y empezar a discutir que el registro de la PA fuera de la unidad de diálisis es de mayor utilidad para evaluar riesgos y establecer pronósticos, sobre todo cuando se desea evaluar el tratamiento de la HTA en esta población.<sup>10,11</sup> Se cuenta con las herramientas en el mercado y día a día se acumula evidencia que sustenta de forma científica la utilidad de la MAPA y la HBPM en la población con nefropatía. Estos equipos no se encuentran disponibles en las unidades médicas de atención nefrológica. El estudio integral del pacien-



**Figura 3. Tratamiento de la hipertensión arterial resistente.**

Diagrama modificado de: Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association Robert M Carey, David A Calhoun, George L Bakris, et.al; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council ; Hypertension. 2018 Nov;72(5):e53-e9. HTA= Hipertensión Arterial, BSRAA= Bloqueadores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, CA= Calcioantagonista, FEVI= Fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo.

te renal debe incluir la búsqueda de proteinuria, el US renal, VFG, y otros estudios especiales inmunoserológicos que se pongan a consideración del nefrólogo.

### **Cronoterapia**

Debido al riesgo de HTA nocturna en la ERC, estudios recientes han examinado su efecto sobre el ritmo circadiano de la PA al administrar los antihipertensivos en la noche en vez de hacerlo en el día. El primer estudio reportado es el de Hermida *et al.*, y desde entonces se han publicado una gran cantidad de estudios que sustentan el beneficio de esta maniobra simple sobre el riesgo cardiovascular, control de la PA y efectos sobre el FG.<sup>12</sup> Es posible que las recomendaciones futuras incluyan una dosis nocturna de antihipertensivos en los sujetos con ERC.

El individuo con ERC tiene una alta prevalencia de HTA y con ello un riesgo mayor de eventos cardiovasculares que el de la población general. El estudio y tratamiento de la HTA en la ERC ha tenido avances, sobre todo en la población en diálisis. El uso de tecnología no invasiva para registrar la PA ha permitido reformar la atención médica de los enfermos en lo que se refiere al diagnóstico, patrón circadiano, vigilancia clínica, prescripción farmacológica, pronóstico y riesgo de eventos cardiovasculares, así como de mortalidad. La oportunidad en el diagnóstico y tratamiento supone un retardo en la aparición de complicaciones y en el inicio de la diálisis. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la vigilancia periódica del peso seco en la población en diálisis y las intervenciones no farmacológicas están encaminados a modificar el estilo de vida.

### **Recomendaciones finales en México**

Se debe instruir al médico de primer contacto sobre la realización de un exa-

men físico en el que se ponga interés especial en determinar la presencia de daño de órganos blanco y datos secundarios de hipertensión. Confirme la resistencia al tratamiento por MAPA o MDDPA mediante el cual estos dispositivos deben ser proporcionados a las clínicas de primer contacto. Se recomienda incluir en el cuadro básico antihipertensivos institucionales en una sola combinación de dosis fijas de comprimidos para facilitar la adherencia y persistencia en el tratamiento. Refuerce la necesidad de mantener un estilo de vida saludable con una dieta baja en sodio, ejercicio aeróbico moderado y control de peso. Las interconsultas a cardiología clínica e intervencionista, así como con el nefrólogo debe ser una práctica común en estos casos.

### **Denervación renal simpática**

En fecha reciente se desarrollaron varias técnicas de intervención para tratar la hipertensión resistente. La denervación simpática percutánea de las arterias renales se realiza en nervios eferentes y aferentes por un catéter de radiofrecuencia.

La denervación puede reducir la presión arterial en seis meses en alrededor de 33/11 mmHg en comparación con el grupo control, sin observar un aumento en la tasa de complicaciones con el procedimiento. Por lo tanto, la técnica ofrecía resultados prometedoros. Sin embargo, se ha discutido el estudio Symplicity HTN-3,<sup>5</sup> en el que se realizó una angiografía renal sin que se observaran consecuencias o complicaciones, ni diferencias importantes entre grupos.

Los resultados fueron diferentes del registro de Symplicity, donde se detectó una importante reducción de presión arterial (PA) (-20.2 mmHg). Sin embargo, se recomendó una correcta selección de pacientes, incluidos aquellos con

diagnóstico correcto y PA claramente elevada (> 160 mmHg).<sup>6</sup> Las guías europeas 2018<sup>3</sup> recomendaron aplicar este procedimiento a pacientes sin ninguna duda de hipertensión resistente. Se sugiere asimismo que el paciente debe ser incluido en un registro oficial.

También se han desarrollado dispositivos para la estimulación de los barorreceptores carotídeos con el fin de inhibir la actividad simpática y activar la parasimpática, disminuir la frecuencia cardíaca, aumentar la vasodilatación y la natriuresis, y disminuir la secreción de renina. Consiste en implantar un generador subcutáneo (similar a un marcapasos) conectado a través de electrodos infraclaviculares a los senos paranasales carotídeos.

Esta técnica ha demostrado una reducción sostenida de PA de hasta 53/29 mmHg a cinco años de seguimiento. Sin embargo, en un ensayo clínico en fase 3 con 265 pacientes la eficacia del dispositivo se vio lastrada por una alta incidencia de complicaciones (hasta el 25 % de los pacientes sufrieron alguna).<sup>7</sup> En cualquier caso, el desarrollo de la técnica está siendo mucho más lento que la denervación y el documento de directrices europeas de

2018 sugiere su uso en forma de restricción (ensayos clínicos).

## Conclusiones

Se debe identificar a los pacientes con hipertensión resistente verdadera y diferenciarlos de aquellos con sudoresistencia. Los primeros se tratan adecuadamente con tres antihipertensivos, por ejemplo, un inhibidor de la angiotensina del sistema renina (ACE/ARA II), un antagonista del calcio (dihidropiridina) y un diurético (tiazida), de preferencia en un solo comprimido fijo, que debe tener presentaciones y dosis variadas (una dosis inicial estándar y una dosis máxima). Si el paciente no es controlado, añade un cuarto medicamento, que debe ser espironolactona (a menos que exista contraindicación); si por alguna razón no se tolera, pueden utilizarse betabloqueadores de tercera generación, como bisoprolol, y con propiedades vasodilatadoras, como nebivolol. En pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o tratamiento de insuficiencia cardíaca de primera línea, debe usarse un betabloqueador. El tratamiento de denervación simpática renal sigue vigente y compete al personal con experiencia.

## Referencias

1. Proyecto de Norma Oficial Mexicana. PROY-NOM-030-SSA2-2017 Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Diario Oficial de la Federación. 19/04/2017
2. Díaz y Díaz E, Valencia V, Montoya A. Hipertensión arterial sistémica resistente: el papel de la denervación renal. *Cardiología y Medicina Vascular*. Actualidades de Calderón M, Garrido M y Valencia JS. Editorial Alfíl 2013. Pag 375-383
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98 doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
6. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2015;65(4):766-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010. Epub 2015 Feb 17.
7. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. 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(7):765-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008.
8. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386.
9. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213>
10. Shafi T, Waheed S, Zager PG. Management of hypertension in In-Center Hemodialysis Patients- An opinion-Based Update. *Semin Dial*. 2014;27(2):146-153.
11. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1228.
12. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):116-122



## EVALUACIÓN

1. Se define como hipertensión arterial resistente cuando:
  - a. No se alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar de dar dosis altas de 2 fármacos
  - b. No se alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar de haber establecido medidas no farmacológicas y tratamiento con una combinación de tres fármacos a dosis correctas, uno de los cuales debe ser un diurético (tiazida)
  - c. No se alcanzan los objetivos terapéuticos con tratamiento no farmacológico
  - d. Se encuentra alguna causa de hipertensión secundaria
  
2. Es una causa de pseudoresistencia al tratamiento de la hipertensión arterial:
  - a. Diabetes mellitus descontrolada
  - b. Hiperuricemia
  - c. Hipotiroidismo
  - d. Estrés
  
3. Se recomienda incluir como cuarto fármaco para pacientes con hipertensión arterial resistente:
  - a. Isosorbida
  - b. Furosemida
  - c. Espironolactona
  - d. Clortalidona
  
4. Es un fármaco que puede causar pseudoresistencia al tratamiento de la hipertensión arterial:
  - a. Uso crónico de analgésicos no esteroideos
  - b. Uso crónico de hipoglucemiantes orales
  - c. Uso crónico de estatinas
  - d. Insulina
  
5. Este método diagnóstico nos ayuda a confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial resistente:
  - a. Prueba de esfuerzo
  - b. Holter
  - c. Ecocardiograma
  - d. Monitoreo domiciliario de la presión arterial

Cortesía de:



TÓPICOS SELECTOS EN  
**HIPERTENSIÓN ARTERIAL**  
PARA EL MÉDICO DE PRIMER CONTACTO

**Angiotrofin<sup>®</sup>**  
Diltiazem

**Glioten<sup>®</sup>**  
Enalapril

**Gliotenzide<sup>®</sup>**  
Enalapril/Hidroclorotiazida

**Plewacor LP**  
Nifedipino 20 mg - Atenolol 50 mg

**Vivitar<sup>®</sup>**  
Espinacapsula