

HTA resistent. Diagnòstic, característiques clíniques i pronòstic

Alejandro de la Sierra
Hospital Mútua Terrassa
Universitat de Barcelona



Mútua Terrassa



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

Definición Conceptual

- La definición de HTA resistente pretende identificar aquellos pacientes que:
 - Tienen un riesgo mayor de la existencia de causas secundarias de HTA
 - Se deberían beneficiar de maniobras diagnósticas y/o terapéuticas especiales dada la persistencia en el tiempo de niveles elevados de PA a pesar del tratamiento

Definición Operativa

- La HTA resistente se define como aquella situación en la que la PA permanece por encima de los objetivos terapéuticos fijados, apesar del uso conjunto de 3 fármacos antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas.

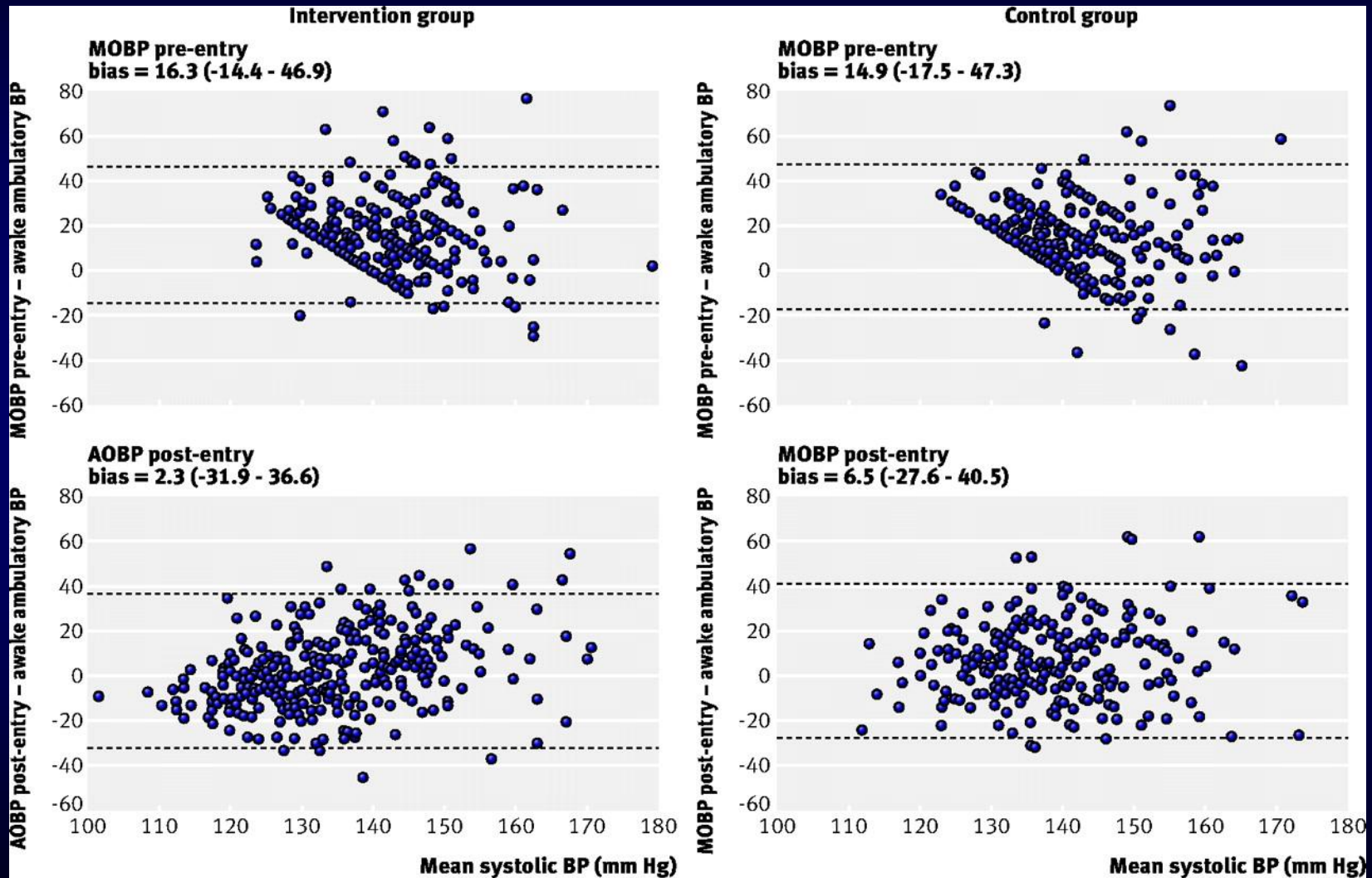
Problemas con la definición (I)

- Uno de los 3 fármacos antihipertensivos debe ser un diurético
 - *No se especifica si es aplicable a todos los diuréticos, sólo a las tiazidas o también a los del asa. ¿Y los antialdosterónicos?*
 - *Algunos pacientes intoleran los diuréticos (lesiones cutáneas por hipersensibilidad), estos están contraindicados (gota úrica) o sus médicos tienen dudas respecto a su capacidad diabetogénica e inductora de trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia e hiponatremia)*
 - *¿Pueden estos pacientes ser diagnosticados de HTA resistente si no reciben diuréticos?*
- Todos los fármacos deben prescribirse en dosis óptimas
 - *¿Qué dosis son las óptimas?. Muchos fármacos han sido comercializados con unas dosis y posteriormente se han lanzado dosis superiores.*

Problemas con la definición (II)

- Incluye pacientes cuya PA se encuentra controlada pero que están tratados con 4 o más fármacos
 - *Asume que se han utilizado más fármacos por que con 3 no era suficiente. No obstante, si están controlados han dejado de representar un problema clínico relevante*
- Se define como una PA que se mantiene por encima de los objetivos terapéuticos
 - *Los objetivos terapéuticos están actualmente en discusión. ¿Deben considerarse todos los pacientes por encima de 140/90?. ¿Deben considerarse resistentes diabéticos y pacientes con ERC si mantienen niveles entre 130 y 140 mmHg?. ¿Deben considerarse resistentes individuos de edad avanzada con PA entre 140 y 160 mmHg?*
- El diagnóstico se basa exclusivamente en la medida clínica de PA
 - *Se asume que dicha medida está bien hecha y refleja adecuadamente la PA del individuo*

Medida de la PA en la consulta. Manual vs. automática



Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

Prevalencia de HTA resistente

- La mayoría de datos sobre prevalencia se han obtenido en unidades de referencia. En ellas la prevalencia ha llegado a estimarse en un 20%
 - Estos datos provienen de poblaciones altamente seleccionadas. La resistencia es usualmente la principal causa de derivación a dichas unidades.

*Calhoun DA, et al. Hypertension 2008.
Redon J, et al. Hypertension 1998.
Veglio F, et al. Clin Exp Hypertens 2001.
Muxfeldt ES, et al. Sao Paul J Med 2004.*

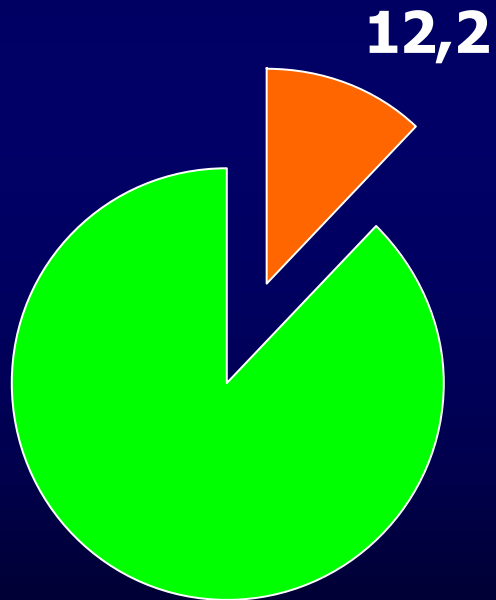
Prevalencia de HTA resistente

- La prevalencia se ha estimado también, aunque de forma indirecta de algunos ensayos clínicos prospectivos en los que el tratamiento se titula para alcanzar los objetivos terapéuticos en la mayoría de pacientes
 - Estudio ALLHAT:
 - 27% tratados con 3 o más fármacos
 - 66% consiguen el control de PA
 - ASCOT:
 - Doxazosina como tercer fármaco
 - 30% de ellos consiguen el control de PA
 - Todos son pacientes de alto riesgo: Se sobreestima la prevalencia de HTA resistente
 - No todos los pacientes se someten a escaladas terapéuticas hasta conseguir el control: SE infraestima la HTA resistente

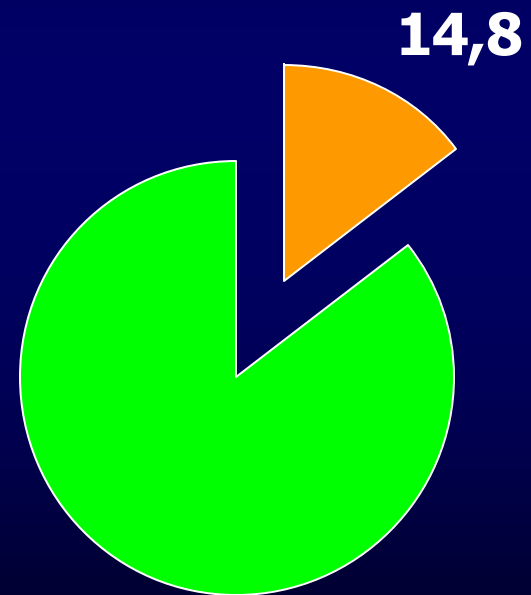
Prevalencia de HTA resistente en el Registro Español de MAPA.

Análisis de 68045 pacientes tratados

Definición clásica
3 o más fármacos sin control



Definición nueva
Incluye pacientes controlados con 4 o más fármacos



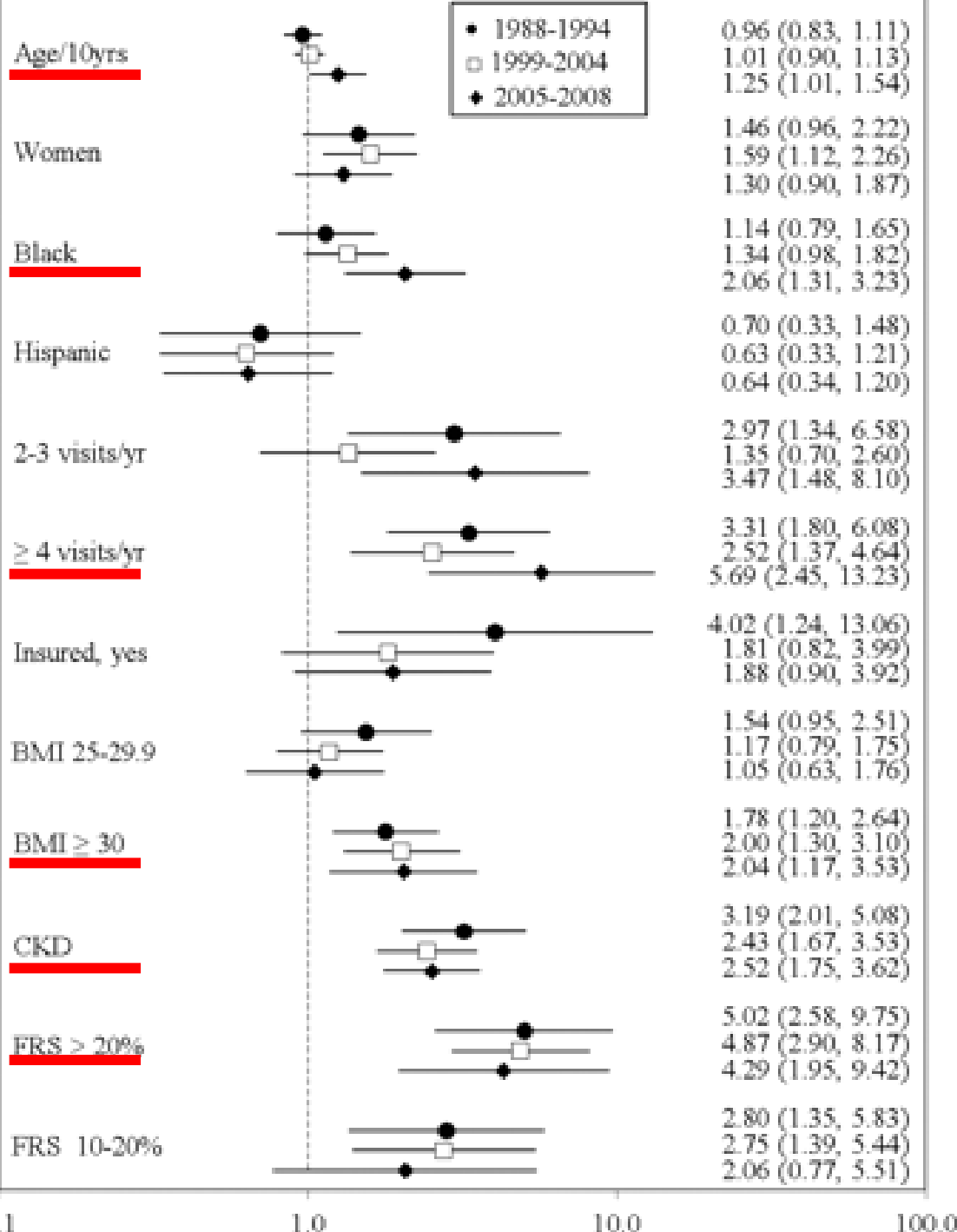
Incidencia de HTA resistente Kaiser Permanente

- 1.9% de Hipertensos que inician tratamiento en 1,5 años de seguimiento
- 0.7 casos por 100 pacientes/año

Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente

Factors associated with treatment resistance in NHANES



Egan BM, et al. Circulation 2011

Predictores de la resistencia a 3 o más fármacos en el estudio ASCOT (prevalencia cercana al 50%)

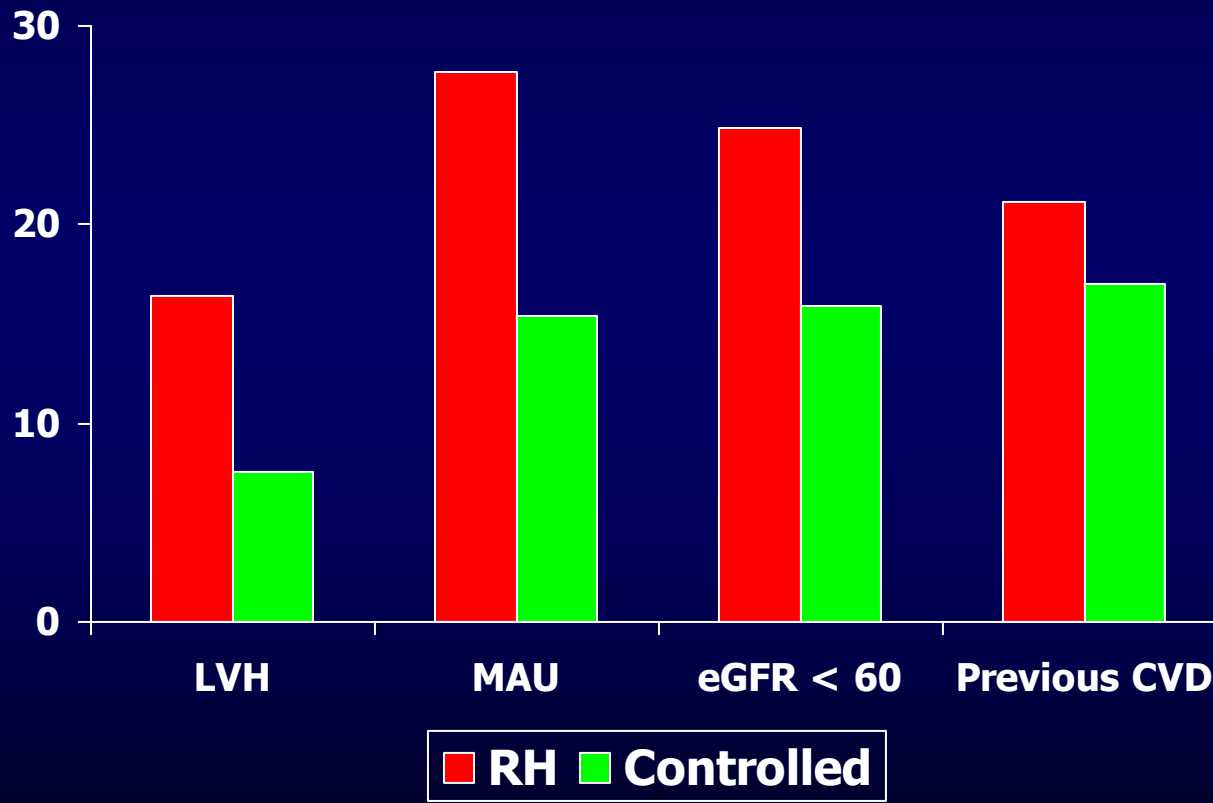
- Factores predictores:
 - PAS basal
 - Diabetes
 - HVI
 - Sexo varón
 - Obesidad
 - Ingesta de alcohol
- Factores protectores (predictores negativos)
 - Asignación al grupo de amlodipino \pm perindopril
 - Uso previo de AAS
 - Asignación al grupo atorvastatina

Clinical factors associated with RH

A group of 14461 RH compared to 13436 controlled patients while on ≤ 3 drugs

	MOR	95% CI	P
Duration of hypertension, years	1.07	1.06-1.08	<0.001
BMI ≥ 30 Kg/m ²	1.62	1.32-1.99	<0.001
Abdominal obesity, (yes vs no)	1.43	1.16-1.76	0.001
LVH on ECG, (yes vs no)	2.32	1.76-3.06	<0.001
UAE > 30 mg/g	2.19	1.74-2.76	<0.001
eGFR < 60, ml/min/1.73m ²	1.40	1.11-1.71	0.003

TOD and CVD in RH and controlled patients



P<0.001 for all comparisons

Prognosis of RH

Kaiser Permanente Study

Outcome	Resistant (2521)	Nonresistant (15515)
Death	2.1	1.9
MI	0.4	0.5
Stroke	0.6	0.5
CHF	0.4	0.3
CKD	14.5	10.4
Total*	18.0	13.5

*Unadjusted HR: 1.54 (1.40-1.69)

*Adjusted HR: 1.47 (1.33-1.62)

Daugherty S, et al. Circulation 2012; 125: 1635-42.

Guión

- Definición
- Prevalencia
- Características clínicas y pronóstico
- MAPA en la HTA resistente
 - HTA resistente verdadera o falsa
 - HTA resistente, PA nocturna y patrón circadiano

Prevalencia de HTA pseudorresistente en unidades de referencia

- Grupo de HTA resistente de la Societat Catalana d'Hipertensió¹
 - 144 pacientes: 28% con PA 24-h < 130/80
- Registro de HTA resistente de la SEH-LELHA²
 - 356 pacientes: 24% con PA 24-h < 130/80

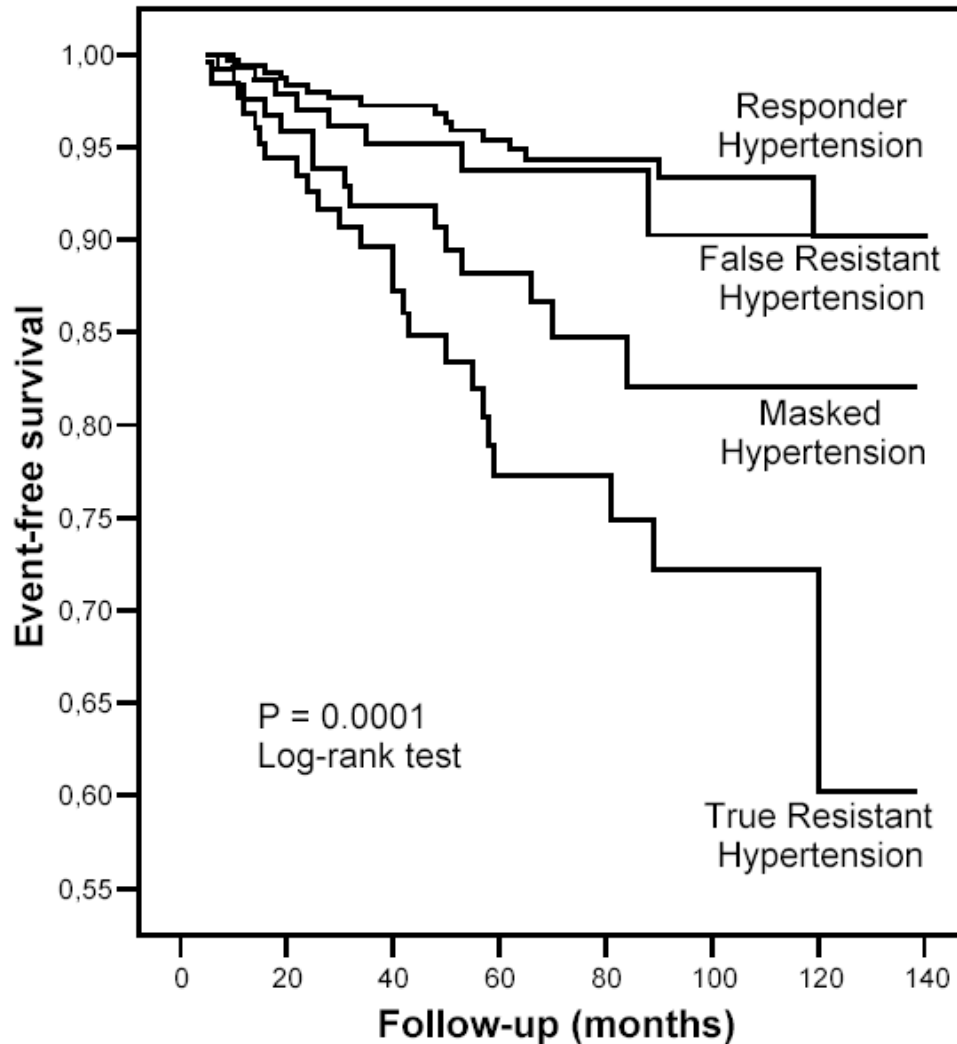
¹Oliveras A, Armario P, Hernandez R, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, Roca A, de la Sierra A. *J Human Hypertens* 2010

²Oliveras A, Armario P, Martell N, Ruilope LM, de la Sierra A. *Hypertension* 2011

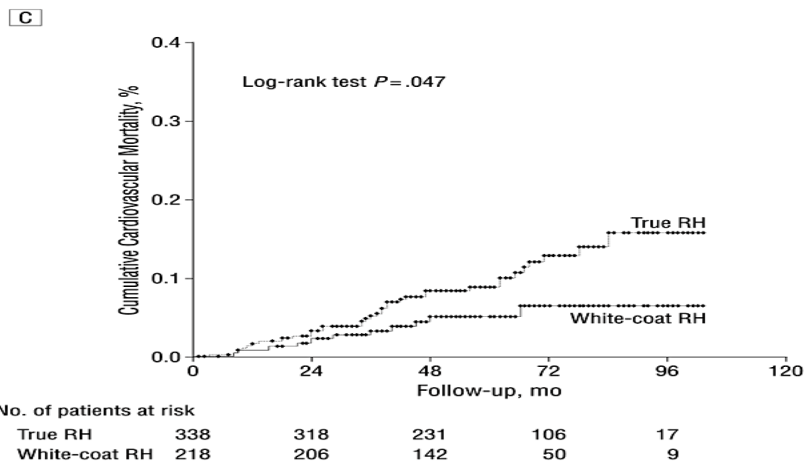
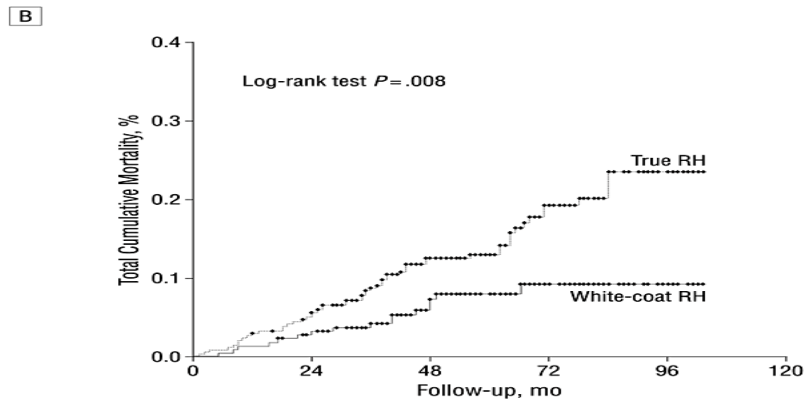
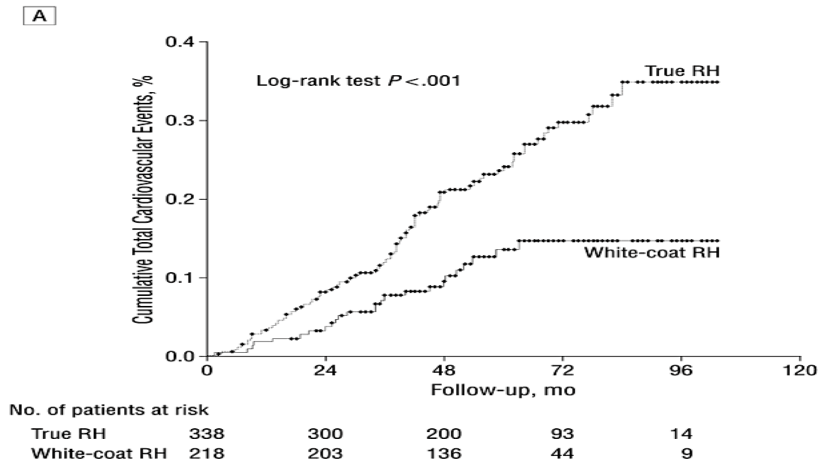
HTA pseudorresistente en el Registro Español de MAPA. Análisis de 8295 pacientes con HTA resistente

- PA diurna < 135/85 mmHg
– 44.1%
- PA 24-hour < 130/80 mmHg
– 37.5%
- PA nocturna < 120/70 mmHg
– 31.8%

Significado pronóstico de la resistencia verdadera o falsa, basada en la MAPA



Episodios cardiovasculares y mortalidad global y cardiovascular en pacientes con HTA resistente verdadera o falsa

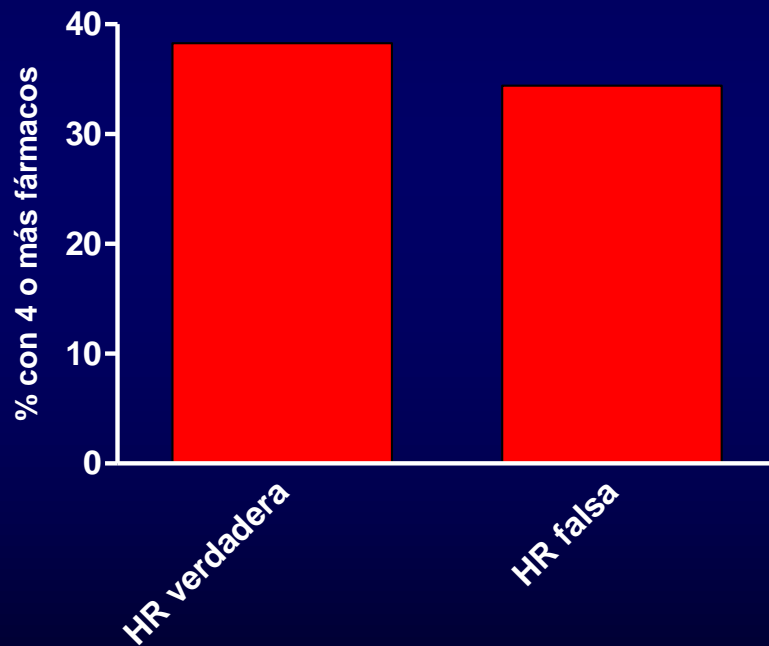


Diferencias clínicas entre pacientes con HTA resistente verdadera (PA 24-h > 130 y/o 80 mmHg) o falsa (PA 24-h < 130/80 mmHg)

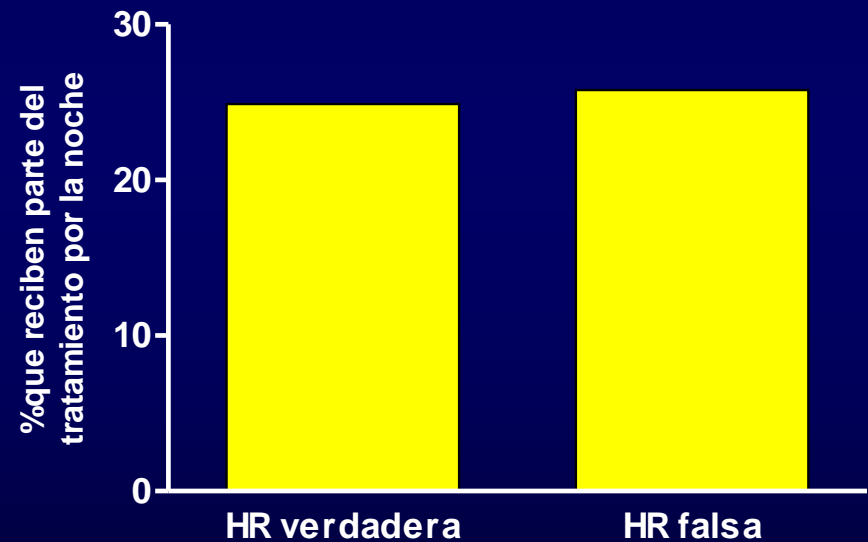
	HR verdadera (n=5182)	HR falsa (n=3113)	P
Edad (años)	64.0±11.7	65.0±10.9	<0.001
Sexo (% de mujeres)	45.4	54.0	<0.001
IMC (Kg/m ²)	30.4±4.7	30.5±5.0	0.228
Duración de la HTA (años)	11.4 ± 8.7	10.5 ± 8.2	<0.001
Diabetes (%)	35.1	27.8	<0.001
Dislipidemia (%)	48.0	50.1	0.087
Fumadores (%)	14.8	10.3	<0.001

HTA resistente (HR) verdadera o falsa. Número de fármacos y posología

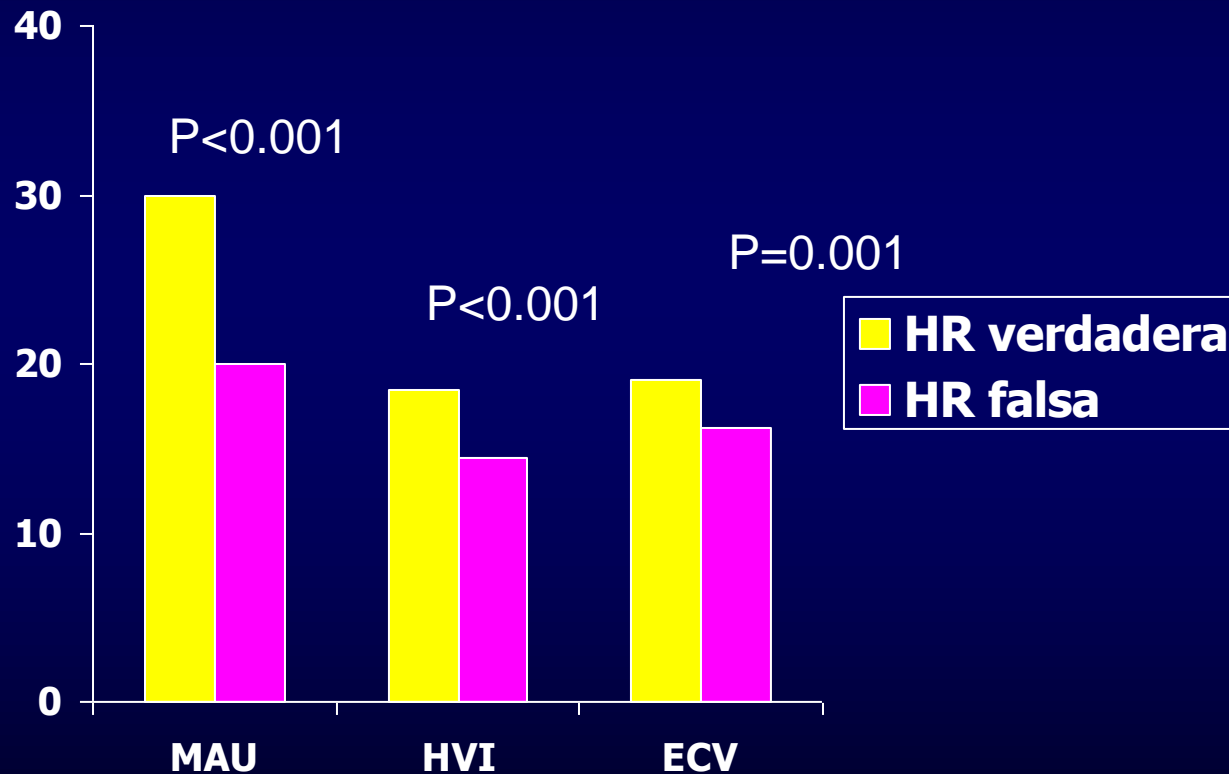
P<0.001



P=0.319

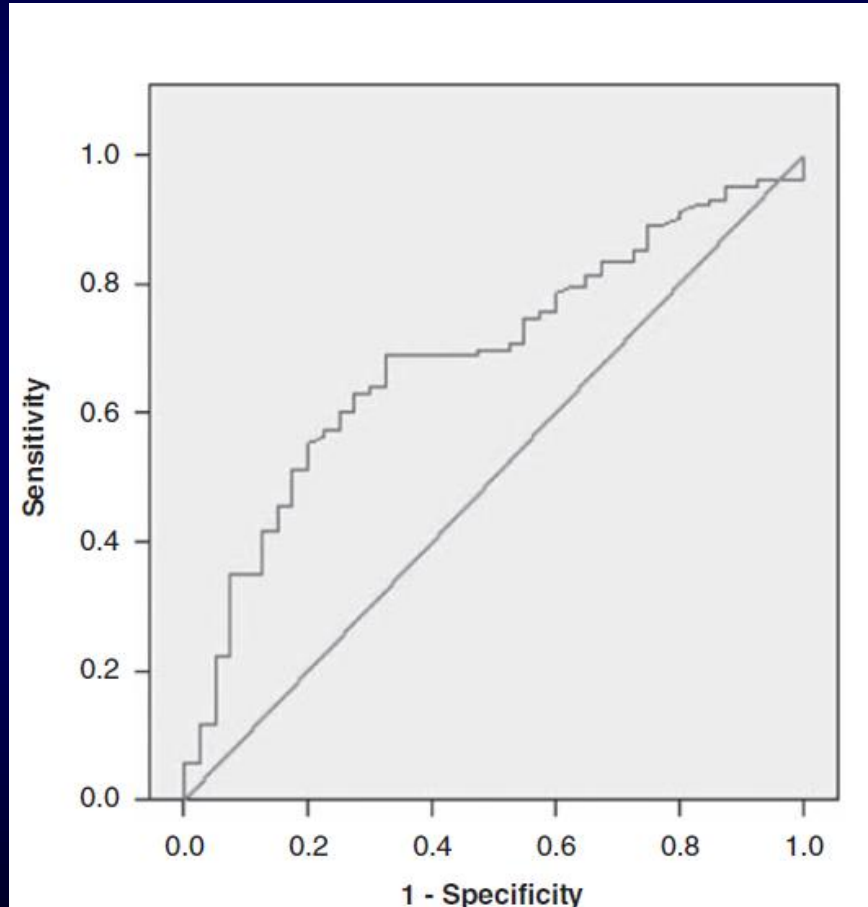


LOD y ECV en pacientes con HR verdadera o falsa



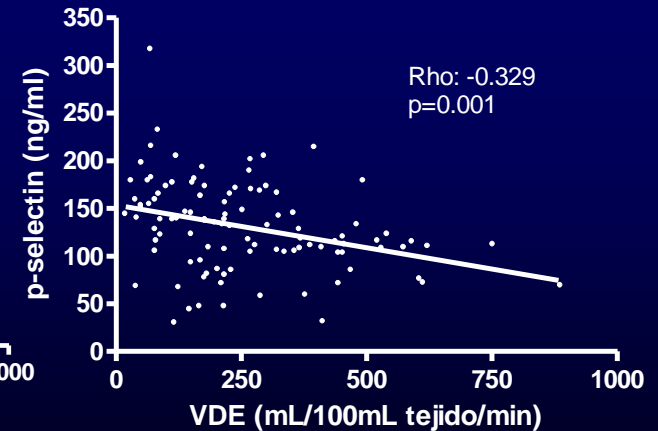
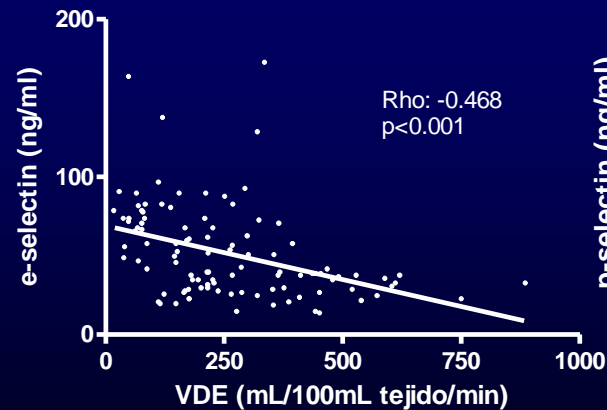
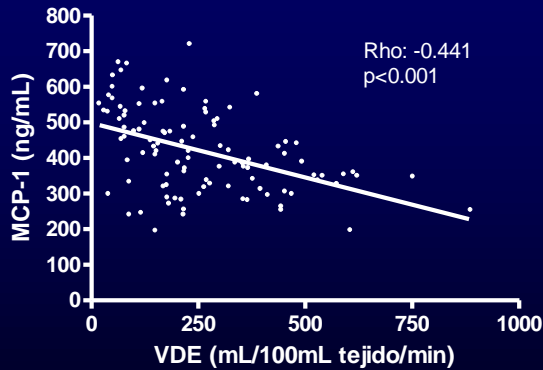
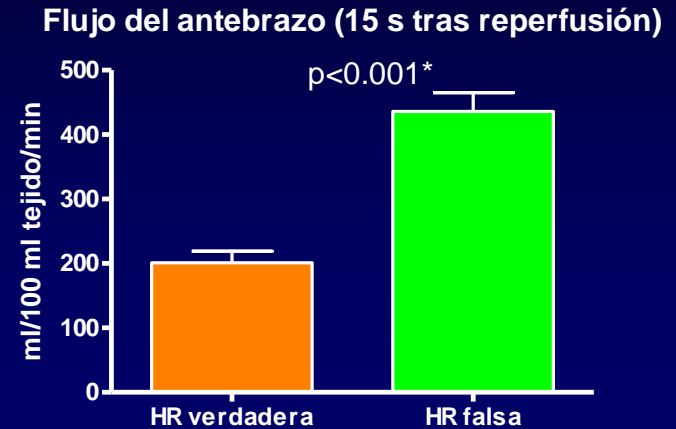
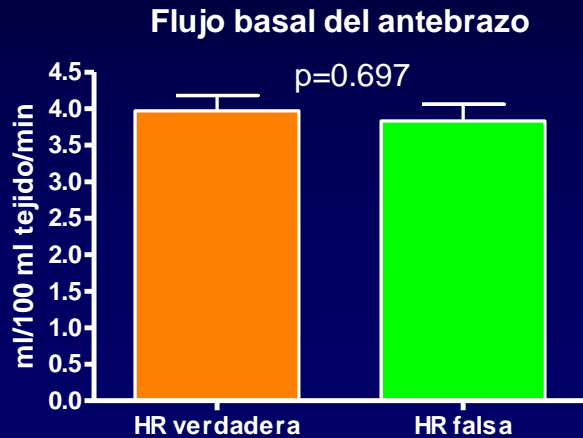
Curva ROC de la asociación entre EUA y HR verdadera

144 pacientes con HR procedentes del área de Barcelona

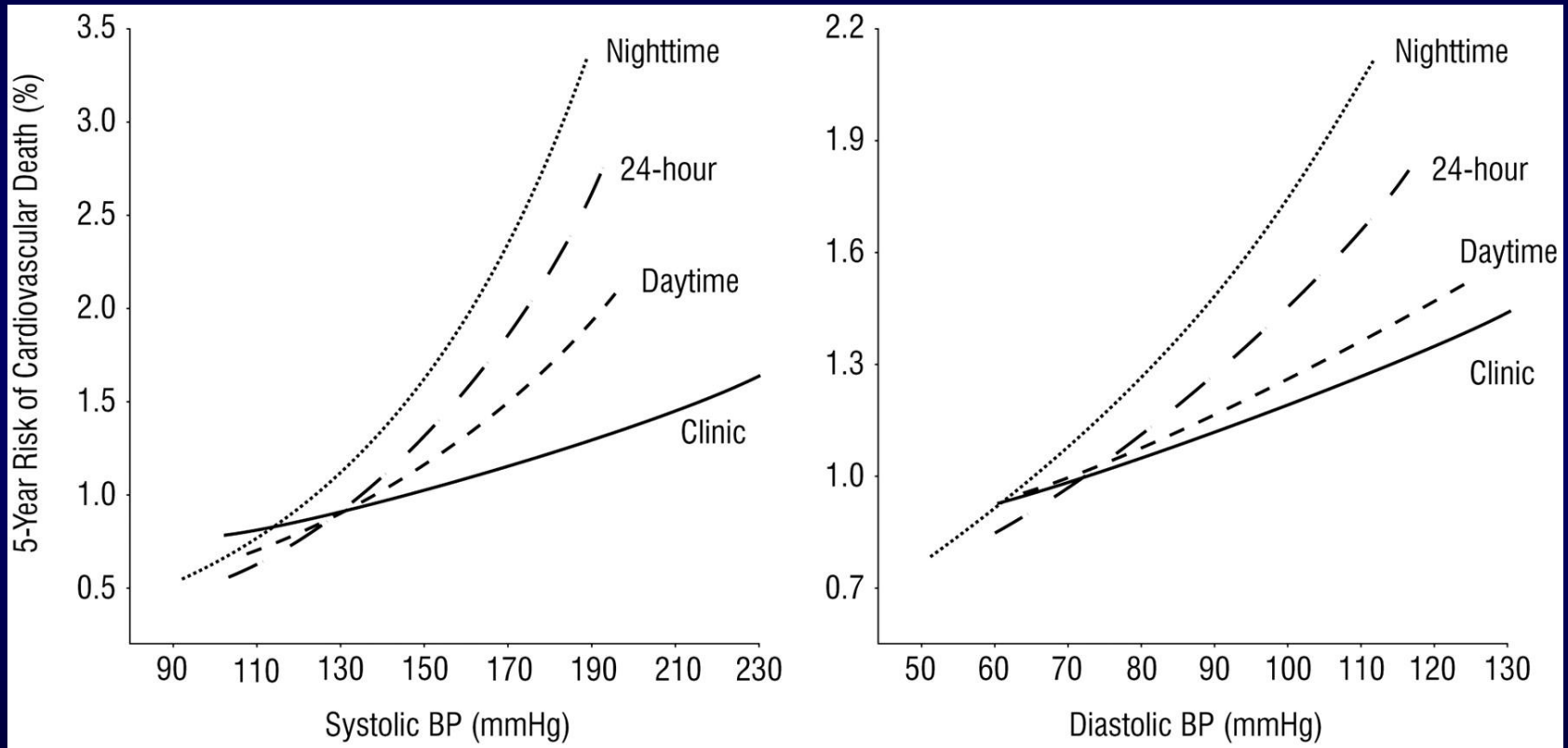


Mejor asociación obtenida con el valor de 15 mg/24h

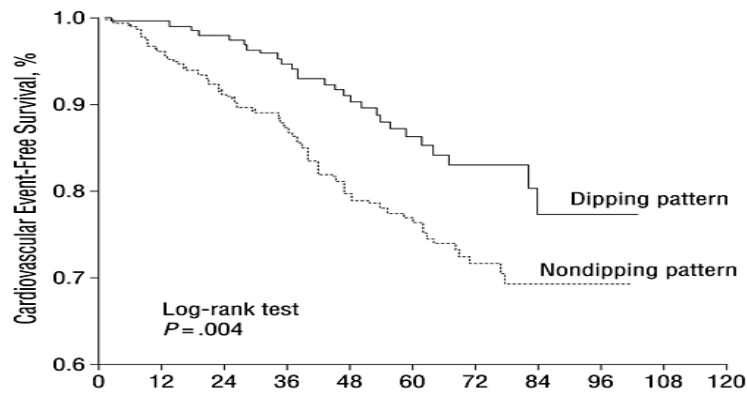
Función endotelial y biomarcadores en la HR verdadera o falsa



Mayor valor predictivo de la PA nocturna en la mortalidad CV en la mortalidad CV

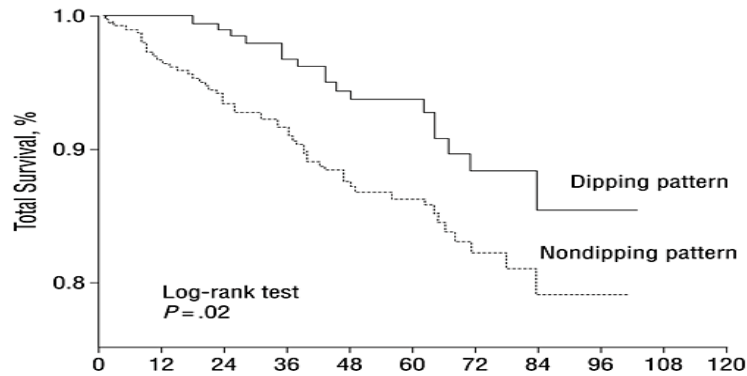


Pronóstico de la reducción nocturna de la PA en la HTA resistente



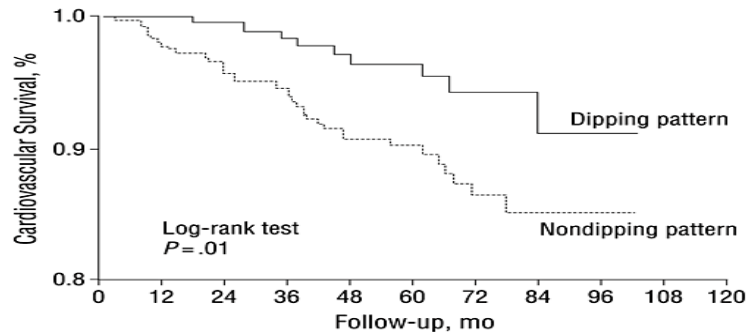
No. of patients at risk

Dipping pattern	194	185	132	58	10
Nondipping pattern	360	316	203	79	13



No. of patients at risk

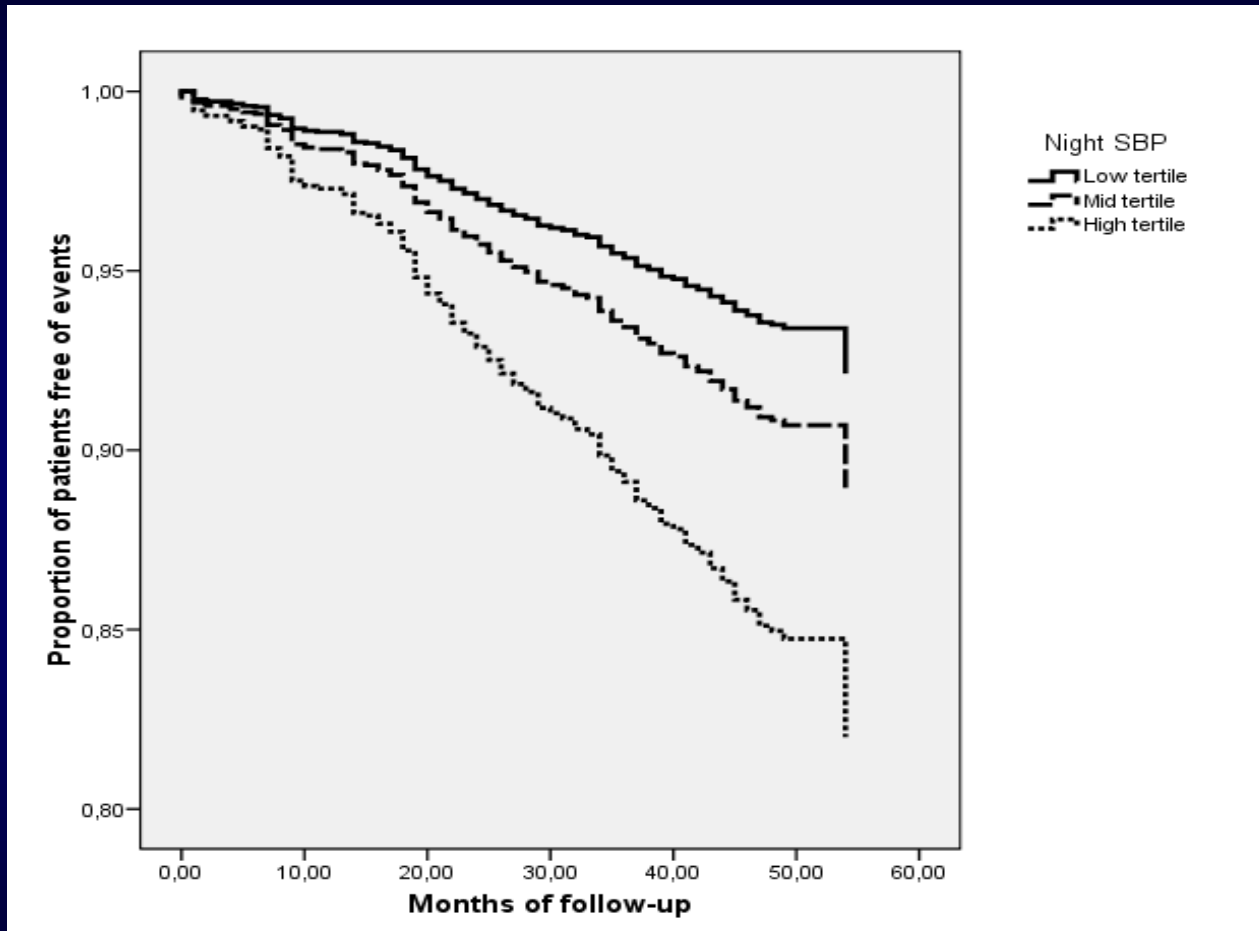
Dipping pattern	194	188	141	66	11
Nondipping pattern	360	334	231	90	15



No. of patients at risk

Dipping pattern	194	188	141	66	11
Nondipping pattern	360	334	231	90	15

Survival curves based on Night SBP tertiles



Low tertile (< 115 mmHg): reference risk

Mid tertile (115-130 mmHg) 1.32 (1.09-1.50)

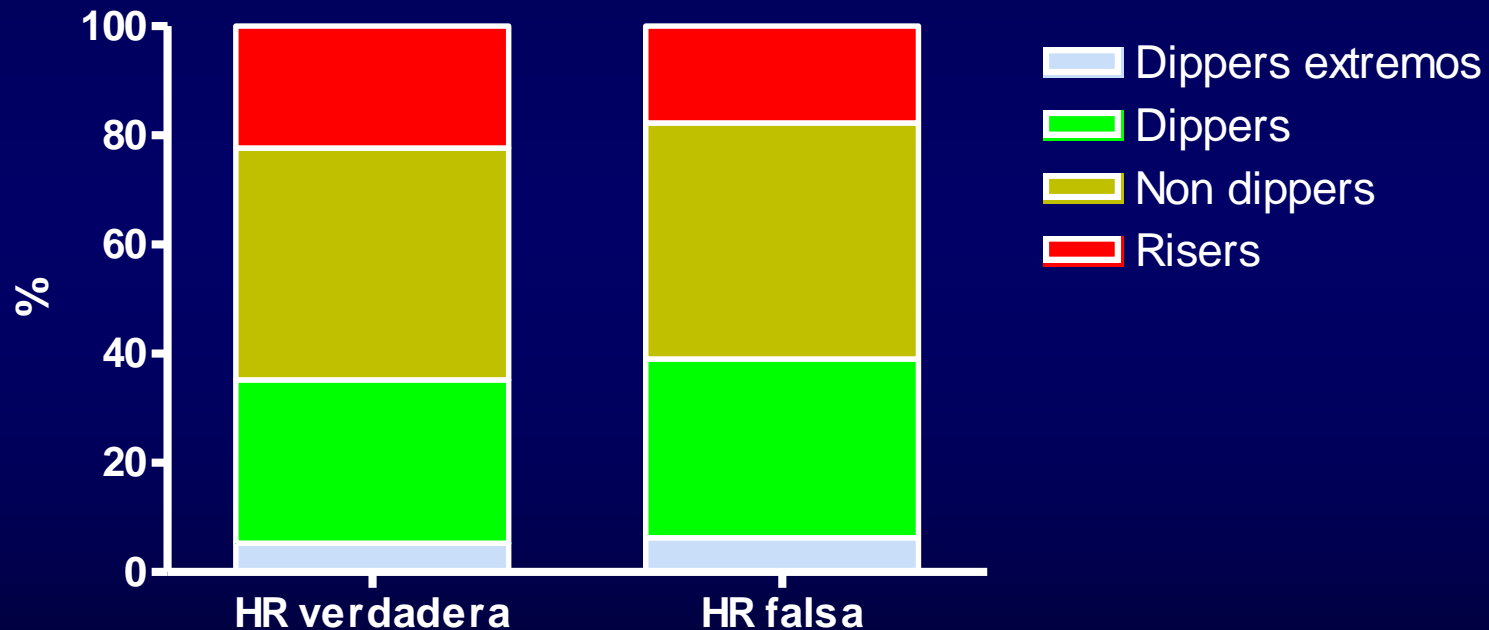
High tertile (> 130 mmHg): 1.52 (1.31-1.66)

De la Sierra et al . J Hypertens 2012; 30: 713

MAU y PA nocturna

- 356 pacientes con HTA resistente procedentes de las unidades de HTA españolas
- La MAU (>2.5 mg/mmol en varones o >3.5 mg/mmol en mujeres in 3 muestras de orina primomatinal) se detectó en el 47%.
- Tras ajustar por edad y sexo los determinantes clínicos de la MAU fueron:
 - Un eFG reducido (OR: 2.8; IC 95%: 1.6-5)
 - Una PAS nocturna elevada (OR para 10 mmHg: 1.14; IC 95%: 1.01-1.26)

Patrones circadianos en pacientes con HTA resistente verdadera o falsa



La distribución de patrones fue significativamente distinta ($p < 0.001$) debido a la mayor proporción de risers en el grupo con HR verdadera (22.3% vs. 17.7%)

Conclusiones (I)

- La HTA resistente o refractaria representa un problema importante en la práctica clínica. Más del 10% de la población hipertensa muestra una PA no controlada a pesar de la utilización simultánea de 3 o más fármacos antihipertensivos.
- El pronóstico de la HTA resistente es probablemente malo, aunque no se ha evaluado de forma adecuada en estudios prospectivos en relación al resto de la población hipertensa. En comparación con los pacientes controlados los hipertensos resistentes tienen más agregación de factores de riesgo y lesión de órgano diana.
- La MAPA juega un papel fundamental en la separación entre HTA resistente verdadera y falsa o pseudoresistente.

Conclusiones (II)

- La HTA resistente verdadera se asocia con un mayor grado de LOD, enfermedad avanzada, patrón circadiano no dipper o riser y, como consecuencia de ello, los pacientes presentarán una mayor morbimortalidad CV.
- No obstante, ello no significa que la HTA pseudorresistente sea una condición inocua, dado que también se observa en estos pacientes agregación de factores de riesgo, LOD y antecedentes de ECV.