

## Asociación entre hipertensión refractaria y riesgo cardiometabólico. Estudio HIPERFRE

F. Otero Raviña<sup>1</sup>, L. Grigorian Shamagian<sup>2</sup>, M. Lado López<sup>3</sup>, Á. Lado Llerena<sup>4</sup>, V. Turrado Turrado<sup>5</sup>, J. A. Santos Rodríguez<sup>5</sup>, C. Pazo Paniagua<sup>6</sup>, J. A. Vázquez Mallo<sup>7</sup>, L. Vaamonde Mosquera<sup>8</sup>, J. R. González Juanatey<sup>2</sup> y Grupo Barbanza

<sup>1</sup>Sección Coordinación Asistencial. Servizo Galego de Saúde. Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Centro de Salud de Ribeira. <sup>4</sup>Centro de Salud de Outes. <sup>5</sup>Centro de Salud de Rianxo. <sup>6</sup>Ambulatorio Concepción Arenal de Santiago de Compostela. <sup>7</sup>Centro de Salud de Arteixo. <sup>8</sup>Centro de Salud de Boiro.

*Nefrología* 2008; 28 (4) 425-432

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Se define como hipertensión arterial refractaria (HTA-R) la persistencia del mal control de la presión en pacientes tratados con tres o más fármacos, incluyendo un diurético. Pretendemos estimar la prevalencia y las características de pacientes con HTA-R en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro medio.

**Metodología:** Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, en el que participaron 35 médicos de 14 Centros de Salud, registrando las características de 1.724 hipertensos.

**Resultados:** Pacientes (41,5% varones) con edad media de 67 ± 11 años; la mitad, obesos. El 41,6% tienen la presión controlada y la prevalencia de HTA-R es del 13,2%. En este grupo la edad media es significativamente mayor (69 vs 67 años,  $p < 0,01$ ) y son más frecuentes la obesidad (62% vs 43%,  $p < 0,001$ ), la diabetes (55% vs 11%,  $p < 0,001$ ), la dislipemia (68% vs 59%,  $p < 0,05$ ) y el síndrome metabólico (68% vs 22%,  $p < 0,001$ ). En la mitad de los pacientes hay afectación de algún órgano diana. El 3% de los pacientes no recibe tratamiento farmacológico y el 37% está con monoterapia. En el grupo de HTA-R hay mayor prescripción de ARA-II, antagonistas del calcio, bloqueadores beta y bloqueadores alfa. La HTA-R se asocia de forma independiente y directamente con la edad, el sexo masculino, la presencia de diabetes, obesidad y síndrome metabólico, e inversamente con la presencia de cardiopatía isquémica.

**Conclusiones:** La HTA-R en el ámbito de la Atención Primaria tiene una prevalencia del 13% y se asocia con la edad, el sexo masculino y los factores de riesgo metabólicos.

**Palabras clave:** Presión arterial. Hipertensión refractaria. Atención Primaria. Prevalencia. Tratamiento.

**Correspondencia:** Fernando Otero-Raviña  
Servicio Galego de Saúde  
Edif. Admvo. San Lázaro  
Santiago de Compostela  
15771 A Coruña. España  
[fernando.otero.ravina@serga.es](mailto:fernando.otero.ravina@serga.es)

### SUMMARY

**Background and Aim:** Resistant hypertension (R-HT) is defined by the presence of uncontrolled blood pressure in patients treated with three or more drugs, being one of them diuretic. We sought to evaluate the prevalence and features of patients with R-HT attended at Primary Care of our environment.

**Method:** 1,724 hypertensive patients attended by 35 physicians at 14 Primary Care Units were analyzed in this descriptive, transversal, multicentral study.

**Results:** Patients (41.5% males) with a mean age of 67 ± 11 years, being half of them obese. Blood pressure is controlled in 41.6% and the prevalence of R-HT is of 13.2%. This latter group of patients is characterized by an older age (69 vs 67 years,  $p < 0.01$ ) and more frequent obesity (62% vs 43%,  $p < 0.001$ ), diabetes (55% vs 11%,  $p < 0.001$ ), hyperlipidemia (68% vs 59%,  $p < 0.05$ ), and metabolic syndrome (68% vs 22%,  $p < 0.001$ ). At least half of them present some kind of end-organ damage. No pharmacological treatment is prescribed to 3% of these patients and 37% of them are on monotherapy. There is a higher prescription of angiotensin receptor, calcium channel, beta and alpha-blockers in the group of patients with R-HT. There is an independent and direct relationship between R-HT and age, male gender, diabetes, obesity, metabolic syndrome, and an inverse relationship with ischemic cardiopathy.

**Conclusions:** The prevalence of R-HT at Primary Care Units is of 13% and is related with age, male gender and metabolic risk factors.

**Key words:** Blood pressure. Resistant hypertension. Primary Care. Prevalence. Treatment.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal determinante de enfermedad cardiovascular en España<sup>1,2</sup>. Diversos estudios realizados en los últimos años demuestran que este factor de riesgo cardiovascular es el principal responsable de la mortalidad total y cardiovascular, así como de complicaciones cardiovasculares y renales<sup>3-6</sup>. En este sentido, más del 50% de los pacientes con enfermedad cardiovascular clínica (cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, ictus, arteriopatía periférica, nefropatía, etc.) presentan historia de HTA<sup>7</sup>.

Tanto desde el punto de vista de la prevención primaria como secundaria, en definitiva, en el conjunto del continuum del riesgo cardiovascular del hipertenso, el control de las cifras de presión ha demostrado prolongar la vida y reducir el riesgo de complicaciones<sup>5,8-11</sup>. Además, las guías de práctica clínica establecen que el objetivo de presión varía en función del riesgo del paciente<sup>2,12-14</sup>.

En la práctica clínica habitual, el control de presión dista de lo que podríamos considerar adecuado. Aunque es muy variable en función del ámbito del estudio, en la patología asociada a la HTA es poco frecuente, incluso en grandes ensayos clínicos, observar cifras de control de presión que superen el 40% de la población estudiada<sup>7,15-18</sup>.

Múltiples factores pueden justificar un mal control de presión en la práctica clínica, los más habituales son la mala cumplimentación terapéutica por parte del paciente, el empleo de estrategias antihipertensivas inadecuadas, entre las que se incluye la ausencia de cambios en la medicación cuando se constata mal control por el médico responsable, combinaciones farmacológicas no sinérgicas, dosificación inadecuada, etc. Estos son elementos que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar estrategias dirigidas a mejorar el grado de control de presión en cualquier grupo de hipertensos<sup>6,17,19-22</sup>.

La hipertensión refractaria (HTA-R), definida por las guías como la persistencia del mal control de la presión arterial en pacientes tratados con, al menos, tres fármacos, siendo uno de ellos un diurético<sup>13</sup>, constituye un cuadro clínico que ha demostrado una estrecha relación con el pronóstico y que tiene una prevalencia poco conocida, variable según las poblaciones analizadas y las características de sus estudios<sup>23-25</sup>. Su presencia obliga a descartar hipertensión arterial secundaria, además de poner en marcha un conjunto de pruebas complementarias y cambios en la estrategia terapéutica, destinados a una mejor valoración de la afectación cardiovascular y renal y, por otro lado, procurar optimizar el grado de control<sup>26,27</sup>.

El objetivo del estudio HIPERFRE (Hipertensión Arterial Refractaria y Función Renal) pretende estimar la prevalencia, características clínicas y terapéuticas de pacientes con HTA-R en el ámbito de la medicina de Atención Primaria en nuestro medio.

**PACIENTES Y METODOLOGÍA**

**Protocolo del estudio**

En este estudio, descriptivo, transversal y multicéntrico, participaron como investigadores 35 médicos de Atención Primaria, pertenecientes a 14 Centros de Salud de la zona suroeste de la provincia de A Coruña. Cada investigador registró a todos los pacientes que acudieron a su consulta, en el primer trimestre de 2006, hasta alcanzar 50 que cumplieran los criterios de inclusión previamente establecidos: mayores de 18 años, diagnosticados de HTA y que otorgaran su consentimiento expreso para participar en el estudio. Fue preciso registrar 6.431 pacientes para conseguir 2.059 incluibles (32% hipertensos mayores de 18 años), de los que 1.750 (85%) dieron su consentimiento. Tras la recogida de la información se realizó una auditoría interna para garantizar la calidad de la misma, no siendo válidos para el análisis estadístico, debido a la falta de datos, 26 pacientes, por lo que la muestra definitiva analizada fue de 1.724 pacientes.

**Variables analizadas**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó anamnesis, exploración física y controles electrocardiográficos y bioquímicos. Se registraron sus principales características demográfico-antropométricas y clínicas, así como el tratamiento pautado.

La medida de la presión arterial registrada corresponde a la determinación realizada el día de la inclusión con un esfigmomanómetro calibrado y revisado. Para ello, con el mismo protocolo en todos los centros, con el paciente sentado y tras un reposo mínimo de 5 minutos, se realizaron dos medidas, con un intervalo de 5 minutos, calculando el valor promedio. Se definió como HTA controlada la inferior a 140/90 mmHg, excepto en los pacientes diabéticos, en los que se consideró controlada por debajo de 130/80 mmHg<sup>13</sup>.

Se consideraron obesos a los pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. El diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda se estableció, por cada uno de los investigadores, en base a los criterios electrocardiográficos de Sokolow-Lyon (suma de onda S en la derivación V1 y onda R

**Tabla I. Características de los pacientes incluidos en el estudio HIPERFRE. Distribución por sexos**

	Total 1.724 (100%)	Hombres 716 (41,5%)	Mujeres 1.008 (58,5%)	P
Edad ( $\bar{X}$ , años)	67,4 ± 11,4	66,4 ± 11,5	68,1 ± 11,3	< 0,01
Peso ( $\bar{X}$ , kgs)	77,7 ± 13,9	83,8 ± 13,9	73,4 ± 12,3	< 0,001
Talla ( $\bar{X}$ , cms)	159,7 ± 8,7	166,6 ± 6,8	154,7 ± 6,3	< 0,001
Per abd ( $\bar{X}$ , cms)	98,6 ± 12,9	101,4 ± 12,2	96,5 ± 12,9	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
$\bar{X}$	30,4 ± 4,7	30,2 ± 4,4	30,7 ± 4,8	< 0,05
< 20	2 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	} < 0,05
20-25	169 (9,8)	68 (9,5)	102 (10,1)	
25-30	686 (39,8)	304 (42,5)	382 (37,9)	
> 30	867 (50,3)	343 (47,9)	523 (51,9)	
PA sistólica (mmHg)	139,0 ± 16,4	137,6 ± 16,3	140,0 ± 16,5	< 0,01
PA diastólica (mmHg)	80,0 ± 9,6	79,3 ± 10,5	80,4 ± 9,0	< 0,05
Control PA	717 (41,6)	290 (40,5)	427 (42,4)	ns

Per abd: perímetro abdominal. IMC: índice de masa corporal. PA: presión arterial. ns: diferencias estadísticamente no significativas.

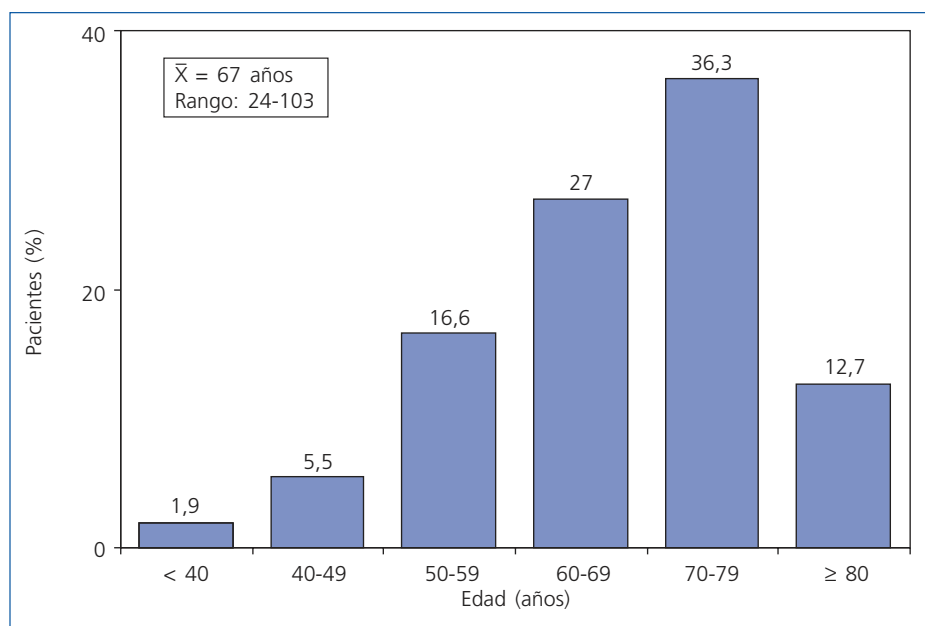


Figura 1. Pacientes incluidos en el estudio HIPERFRE. Distribución por grupos de edad.

en las derivaciones V5 o V6 mayor de 35 mm) y/o de Cornell (suma de onda R en la derivación aVL y onda S en la derivación V3, mayor de 28 mm en hombres ó 20 mm en mujeres). Para el diagnóstico de síndrome metabólico se utilizaron los criterios establecidos por el ATP-III<sup>28</sup> y se definió la insuficiencia renal como el filtrado glomerular, calculado por la fórmula de Cockcroft y Gault, inferior a 60 ml/min.

### Análisis estadístico

Los resultados de las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y en porcentajes, mientras que los resultados de las variables cuantitativas están expresados en forma de media  $\pm$  desviación estándar. Se hizo análisis estadístico descriptivo basado en tablas de frecuencia de variables categóricas, utilizando el test de Chi-cuadrado de Pearson, para contrastar la significación de asociación entre variables cualitativas. Para comparar medias entre grupos, se utilizó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes. Por su parte, para determinar la correlación entre las variables clínicas y los grupos de pacientes con HTA controlada, no controlada y refractaria, se utilizó el test de correlación de Pearson.

Para detectar los factores relacionados de forma independiente con la HTA no controlada y con la HTA-R, tomando como referencia al grupo de HTA controlada, se construyó un modelo de regresión logística multinomial, expresando sus resultados como *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%), en el que se incluyeron las siguientes variables: edad (continua), sexo, diabetes, dislipemia, tabaquismo, alcoholismo, obesidad, síndrome metabólico, hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, revascularización miocárdica, insuficiencia cardíaca, síncope, marcapasos, fibrilación auricular, valvulopatía, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica e insuficiencia renal.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS para Windows, en su versión 14.0. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con una probabilidad de error tipo I inferior al 5%.

### RESULTADOS

Se analizaron 1.724 pacientes hipertensos, cuyas características se resumen en la tabla I. El 41,5% son varones y la edad media es de  $67 \pm 11$  años, siendo significativamente mayor en las mujeres; el 49% tienen más de 70 años (fig. 1). La mitad de los individuos estudiados son obesos, siendo el índice de masa corporal medio de 30,4 kg/m<sup>2</sup>.

La presión arterial está controlada en el 41,6% de los pacientes, precisando menos de tres fármacos el 34,9% de ellos; no se observaron diferencias significativas de control en relación al sexo ni a la edad. De los restantes pacientes, en los que la presión arterial no alcanza los objetivos terapéuticos, 228 toman tres o más fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético, por lo que la prevalencia de HTA-R es del 13,2% (IC 95%: 11,6-14,8); mientras que el otro 45,2%, que no toman los fármacos requeridos para cumplir criterios de refractariedad, conforman el grupo de hipertensos no controlados (fig. 2). La prevalencia de hipertensión sistólica aislada es del 25,5% (IC 95%: 24,5%-26,5%).

En la tabla II se muestran las características y los factores de riesgo de los pacientes, distribuidos en los tres grupos establecidos según el control de la presión: hipertensos controlados, no controlados y refractarios. En el grupo de HTA-R se constata mayor presencia de diabetes, dislipemia, alcoholismo, obesidad y síndrome metabólico.

En la mitad de los pacientes hay afectación de algún órgano diana, fundamentalmente insuficiencia renal, con un 37% con el filtrado glomerular inferior a 60 ml/min (tabla III). Sin em-

**Tabla II. Características de los pacientes incluidos en el estudio HIPERFRE. Distribución según control de la presión arterial**

	Total 1.724 (100%)	HTA-C 717 (41,6%)	HTA-no C 779 (45,2%)	HTA-R 228 (13,2)	r	p
Edad	67,4 ± 11,4	67,2 ± 11,9	67,1 ± 11,1	69,3 ± 10,5	0,04	ns
Sexo (H)	716 (41,5)	290 (40,4)	324 (41,6)	102 (44,7)	0,03	ns
Diabetes	497 (28,8)	75 (10,5)	297 (38,1)	125 (54,8)	0,40	< 0,001
Dislipemia	1.052 (61,0)	424 (59,1)	472 (60,6)	156 (68,4)	0,05	< 0,05
Tabaquismo	141 (8,2)	58 (8,1)	70 (9,0)	13 (5,7)	-0,02	ns
Alcoholismo	81 (4,7)	23 (3,2)	46 (5,9)	12 (5,3)	0,05	< 0,05
Obesidad	867 (50,3)	306 (42,7)	419 (53,8)	142 (62,3)	0,14	< 0,001
Sind Metab	717 (41,6)	156 (21,8)	407 (52,3)	154 (67,7)	0,35	< 0,001

HTA-C: hipertensión arterial controlada. HTA-no C: hipertensión arterial no controlada. HTA-R: hipertensión arterial refractaria. H: hombres. Sind Metab: síndrome metabólico, según los criterios del ATP-III. r: coeficiente de correlación de Pearson. ns: diferencias estadísticamente no significativas.

bargo, si consideramos los cinco grados de insuficiencia, el 85% de los pacientes presentan afectación renal (grado I: 3,4%; grado II: 45,0%; grado III: 34,8%; grado IV: 1,7%); además, el 13,3% de los pacientes tienen microalbuminuria (30-300 mg/g de creatinina) y el 2,0% presentan macroalbuminuria, con una mediana de 10 mg/g y un rango intercuartílico de 6-19 mg/g, para el total de los pacientes.

En lo que se refiere al tratamiento, únicamente 50 pacientes (2,9%) no reciben tratamiento farmacológico, intentando el control mediante medidas dietéticas y de ejercicio físico, aunque sólo el 36% consiguen dicho control. El resto de los individuos recibe alguno de los fármacos descritos en la tabla IV, bien en monoterapia (37%) o en asociación con otros antihipertensivos (63%). La media de fármacos prescritos por cada paciente fue de 1,8 ± 0,9, y la mediana, de 2. La media según los grupos de control fue de 1,8, 1,5 y 3,2 para los controlados, los no controlados y los refractarios, respectivamente. En la tabla IV se observa que hay una mayor prescripción de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), los antagonistas del calcio, los bloqueadores beta y los blo-

queadores alfa, en el grupo de HTA-R con respecto a los otros dos.

Cuando se hizo un análisis multivariado, observamos que la HTA-R se asocia de forma independiente y directamente con la edad, el sexo masculino, la presencia de diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico, e inversamente con la presencia de cardiopatía isquémica. Por su parte, la HTA no controlada se asocia directamente con la diabetes, el síndrome metabólico y el alcoholismo, e inversamente con la presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y valvulopatía. En ambos casos, la mayor fuerza de asociación la presentan el síndrome metabólico y la diabetes (tabla V).

### DISCUSIÓN

Los resultados del estudio HIPERFRE indican que existe una elevada prevalencia (13%) de HTA-R en la población general de hipertensos atendidos por médicos de atención primaria, con un 42% de control global de las cifras de presión arterial. La presencia de HTA-R se asocia de forma independiente con

**Tabla III. Afectación de órganos diana en los pacientes del estudio HIPERFRE. Distribución según control de la presión arterial**

	Total 1.724 (100%)	HTA-C 717 (41,6%)	HTA-no C 779 (45,2%)	HTA-R 228 (13,2)	r	p
CI	203 (11,8)	111 (15,5)	67 (8,7)	25 (11,0)	-0,07	< 0,01
ICC	79 (4,6)	47 (6,6)	14 (1,8)	18 (7,9)	-0,03	ns
VP	127 (7,4)	48 (6,7)	60 (7,7)	19 (8,3)	0,02	ns
ECV	108 (6,3)	54 (7,5)	41 (5,3)	13 (5,7)	-0,04	ns
IR	629 (36,5)	285 (39,8)	268 (34,5)	76 (33,3)	-0,05	< 0,05
AOD	850 (49,3)	397 (55,3)	344 (44,2)	109 (47,8)	-0,08	< 0,01

HTA-C: hipertensión arterial controlada. HTA-no C: hipertensión arterial no controlada. HTA-R: hipertensión arterial refractaria. CI: cardiopatía isquémica. ICC: insuficiencia cardíaca. VP: vasculopatía periférica. ECV: enfermedad cerebrovascular. IR: insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular, calculada por la fórmula de Cockcroft y Gault, inferior a 60 ml/min). AOD: afectación de órganos diana (al menos uno de los eventos anteriores). r: coeficiente de correlación de Pearson. ns: diferencias estadísticamente no significativas.

**Tabla IV. Tratamiento prescrito a los pacientes incluidos en el estudio HIPERFRE. Distribución según control de la presión arterial**

	Total 1.724 (100%)	HTA-C 717 (41,6%)	HTA-no C 779 (45,2%)	HTA-R 228 (13,2)	r	p
Diuréticos	896 (52,0)	347 (48,4)	321 (41,2)	228 (100)	0,23	< 0,001
Antialdosterónicos	28 (1,6)	14 (2,0)	3 (0,4)	11 (4,8)	0,03	ns
IECA	577 (33,5)	240 (33,5)	265 (34,0)	72 (31,6)	-0,01	ns
ARA-II	853 (49,5)	343 (47,8)	360 (46,2)	150 (65,8)	0,08	< 0,01
Calcioantagonistas	428 (24,8)	158 (22,0)	129 (16,6)	141 (61,8)	0,21	< 0,001
Betabloqueantes	301 (17,5)	144 (20,1)	77 (9,9)	80 (35,1)	0,05	< 0,05
Alfabloqueantes	75 (4,4)	22 (3,1)	13 (1,7)	40 (17,5)	0,16	< 0,001

HTA-C: hipertensión arterial controlada. HTA-no C: hipertensión arterial no controlada. HTA-R: hipertensión arterial refractaria. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. r: coeficiente de correlación de Pearson. ns: diferencias estadísticamente no significativas.

la edad, sexo masculino y, en particular, factores metabólicos, como obesidad, diabetes y presencia de síndrome metabólico. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza, de forma específica en una amplia muestra de pacientes hipertensos visitados por médicos de asistencia primaria, la prevalencia y factores asociados a la HTA-R en España. Estos resultados, además de contribuir a un mejor conocimiento de la situación de HTA en nuestro medio, aporta nuevas hipótesis para desarrollar estrategias tendentes a un mejor manejo de pacientes con HTA-R.

### Prevalencia y características clínicas de pacientes con HTA-R

Disponemos de una información epidemiológica y clínica escasa sobre la prevalencia y características clínicas de pacientes con HTA-R. Se ha descrito una prevalencia general en

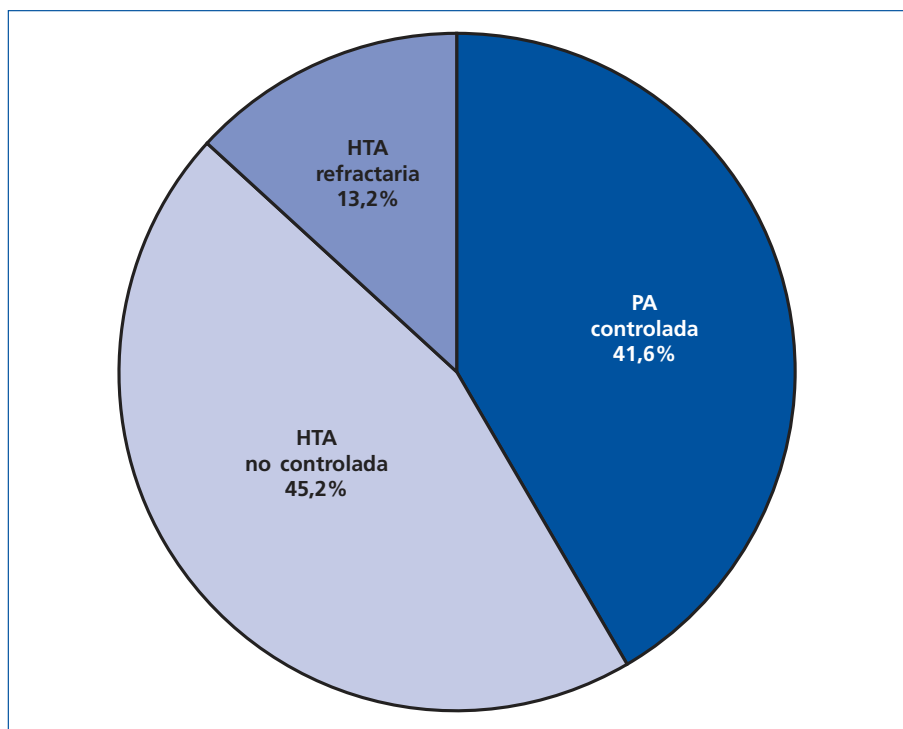
torno al 10% de los hipertensos, aumentando hasta más de un 20% en unidades especializadas de hospitales terciarios, aunque la información disponible en España suele limitarse a estudios con escaso número de pacientes, en los que, además de confirmarse el estado clínico de refractariedad, se analizan algunos aspectos clínicos relacionados<sup>23-25</sup>.

Existen diversos aspectos que deben tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados de este estudio. La existencia de un fenómeno de pseudo-resistencia, en relación a un *efecto de bata blanca* o a una incorrecta metodología en la determinación de la presión, podría sobre-estimar la prevalencia de HTA-R<sup>29</sup>. En este sentido, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) puede ser de ayuda para identificar a hipertensos con un comportamiento normal durante el ciclo actividad-sueño, además de aportarnos una información útil para estratificar el riesgo de estos pacientes, ya que sólo el grupo con HTA-R y un comportamiento anormal durante la

**Tabla V. Factores asociados a la hipertensión no controlada y a la hipertensión refractaria en el estudio HIPERFRE. Análisis multivariado**

	HTA no controlada			HTA refractaria		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (cada año)	1,01	0,99-1,02	ns	1,03	1,01-1,05	< 0,01
Sexo masculino	1,30	0,99-1,70	ns	1,62	1,10-2,37	< 0,05
Diabetes	4,39	3,18-6,05	< 0,001	6,34	4,24-9,50	< 0,001
Alcoholismo	1,96	1,05-3,66	< 0,05	2,00	0,83-4,81	ns
Obesidad	1,22	0,95-1,57	ns	1,51	1,04-2,19	< 0,05
Síndrome Metabólico	2,85	2,17-3,74	< 0,001	4,36	2,95-6,45	< 0,001
Cardiopatía isquémica	0,58	0,39-0,88	< 0,05	0,40	0,21-0,73	< 0,01
Insuficiencia cardíaca	0,26	0,12-0,55	< 0,001	0,78	0,37-1,65	ns
Fibrilación auricular	0,44	0,26-0,75	< 0,01	1,42	0,26-0,75	ns
Valvulopatía	0,38	0,20-0,72	< 0,01	0,84	0,40-1,78	ns

HTA: hipertensión arterial. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. ns: diferencias estadísticamente no significativas. La categoría de referencia es la hipertensión arterial controlada.



**Figura 2.** Control de la presión arterial. Prevalencia de hipertensión refractaria en los pacientes del estudio HIPERFRE. HTA: hipertensión arterial. PA: presión arterial.

monitorización presenta un riesgo cardiovascular significativamente incrementado<sup>30</sup>, a diferencia del grupo con diagnóstico de HTA-R por determinación casual de la presión y MAPA normal.

En todos los pacientes hipertensos, pero especialmente en el grupo de pacientes con HTA-R, es preciso la realización de una completa evaluación clínica, que incluye la realización de pruebas complementarias para valorar la afectación cardíaca, vascular y renal, así como identificar causas de HTA secundaria y factores que pueden contribuir a la inadecuada respuesta al tratamiento. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, es relativamente importante la proporción de pacientes en los que el médico de asistencia primaria debería llevar a cabo dicha evaluación, que incluirá de forma preferente un cuidadoso análisis de la cumplimentación terapéutica, correcta dosificación de los antihipertensivos e incluso, en línea con las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>13</sup>, la realización de MAPA.

#### Factores de riesgo cardiovascular metabólicos en la HTA-R

Además del análisis de la prevalencia en una amplia muestra de hipertensos, la agregación de factores de riesgo metabólicos con la HTA-R es uno de los principales hallazgos del estudio HIPERFRE. En el análisis multivariado de factores que muestran una asociación significativa independiente con la situación de refractariedad, destacan, además de la edad y el sexo masculino, el diagnóstico de diabetes mellitus, la obesidad y el síndrome metabólico. Más del 60% de los pacientes

con HTA-R eran obesos (IMC > 30) y presentaban síndrome metabólico, y más del 50% eran diabéticos.

Estos hallazgos indican que diferentes componentes del riesgo cardiovascular se agregan en el mismo paciente, ya que probablemente comparten mecanismos patogénicos comunes, y, en base a los resultados de nuestro estudio, la resistencia a la insulina podría ser uno de los elementos que relacionen obesidad, síndrome metabólico, diabetes e HTA-R. Dicha resistencia provoca un estado de hiperinsulinemia, que ha demostrado asociarse a mecanismos que conllevan elevación de la presión arterial y, por tanto, mayores dificultades en su control. La retención de sodio, activación del sistema nervioso simpático, alteraciones en el transporte iónico transmembrana, proliferación de fibras musculares lisas y trastornos en el metabolismo de las prostaglandinas, son mecanismos dependientes del hiperinsulinismo y asociados a la HTA<sup>31</sup>.

Diversos estudios han demostrado que el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y ARA II, además de una eficacia antihipertensiva similar, se acompaña de una mejora en el metabolismo hidrogenocarbonado, con una reducción de los casos de nueva diabetes<sup>32</sup>. Se han descrito múltiples mecanismos que podrían justificar este hecho, los IECA podrían mejorar la utilización de glucosa por las células, a través de las acciones de bradicinina y óxido nítrico<sup>33</sup>, y los ARA II, a través de la vía de señalización de la insulina, potenciando, por diversos mecanismos, la disponibilidad de canales para la utilización celular de la glucosa<sup>34</sup>.

Por tanto, tras una correcta evaluación clínica, en los pacientes obesos y diabéticos con HTA-R, además de cambios

en el estilo de vida y un correcto manejo de la hiperglucemia, debería incluirse en su estrategia terapéutica un IECA o un ARA II a las dosis máximas recomendadas.

### Implicaciones y limitaciones

Aunque se trata de un estudio clínico-epidemiológico transversal, que no permite determinar el impacto de la HTA-R sobre el pronóstico, pensamos que refleja su situación real en nuestro medio, en la mayor muestra de pacientes de las publicadas hasta la actualidad. Por otro lado, nos permite proponer estrategias para una mejor evaluación clínica y planteamiento terapéutico de este grupo de pacientes.

Aunque conocemos las limitaciones de la determinación casual de la presión arterial y la utilidad de la MAPA en la evaluación clínica de los pacientes con HTA-R, la metodología del estudio, en la que se destacaban las condiciones para la medida de la presión arterial, constituye un elemento de calidad de la información presentada.

### CONCLUSIONES

Existe una elevada prevalencia de HTA-R en la población de hipertensos visitados por médicos de asistencia primaria, con una significativa proporción de hipertensos no controlados que no cumplen los criterios de refractariedad, al no cumplir las condiciones terapéuticas requeridas para su definición. Su asociación con factores de riesgo metabólicos, con la resistencia a la insulina como elemento patogénico común, pensamos que ofrece nuevas posibilidades de intervención e investigación en una condición clínica relevante, con un alto riesgo cardiovascular y renal.

### BIBLIOGRAFÍA

- Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* 2005; 22: 353-62.
- Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 24-34.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA y cols. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Banegas Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, De Andrés Manzano B, Del Rey Calero J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 489-94.
- Weber MA. Hypertension treatment and implications of recent cardiovascular outcome trials. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S37-44.
- Márquez Contreras E, Coca A, De la Figuera von Wichmann M, División JA, Llisterri JL, Sobrino J y cols. Perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial no controlada. Estudio Control-Project. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 86-91.
- González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio Cardiotens 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 139-49.
- Julius S, Kjeldsen S, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L y cols. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L y cols. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- González-Juanatey JR, Conthe P. Enfermedad cardiovascular y cardiopatía hipertensiva. Más allá del corazón. *Rev Esp Cardiol* 2006; 126: 99-100.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G y cols. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
- Giles TD. Should we redefine hypertension? *Curr Cardiol Rep* 2006; 8: 395-8.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH y cols. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 393-404.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR y cols. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7.
- Llisterri Caro JL, Rodríguez Coca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, División Garrote JA, Santos Rodríguez JA y cols. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 165-71.
- Otero Raviña F, Grigorian Shamagian L, Fransi Galiana L, Názara Otero C, Fernández Villaverde JM, González Juanatey JR y cols. Estudio gallego de insuficiencia cardíaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 373-83.
- Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL y cols. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria* 2006; 38: 325-32.
- Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2563-71.
- Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1190-6.
- Mazón Ramos P, Bertomeu Martínez V, Palma Gámiz JL, Quiles Granada J, Guindo-Soldevilla J, González-Juanatey JR. Tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 Supl. 1: 79-91.
- Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lampion B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: II 71-5.
- Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1786-92.
- González Benítez MA, Fernández Sánchez ML, Fernández Parrilla R, Beltrán Robles M, Ramos Guerrero AJ, Jarast Olivari D y cols. Hipertensión arterial refractaria verdadera. Estudio de prevalencia en una consulta hospitalaria. *Hipertensión* 2005; 22: 189-94.
- Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 2-6.
- Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 7-12.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of

- The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
29. Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M y cols. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAP): características clínicas de 31.530 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 1-5.
  30. Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
  31. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28: 463-91.
  32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
  33. Shiuchi T, Cui TX, Wu L, Nakagami H, Takeda-Matsubara Y, Iwai M y cols. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertension* 2002; 40: 329-34.
  34. Motley ED, Eguchi K, Gardner C, Hicks AL, Reynolds CM, Frank GD y cols. Insuline-induced Akt activation is inhibited by angiotensin II in the vasculature through protein kinase C-alpha. *Hypertension* 2003; 41: 775-80.