



REVISIÓN

Hipertensión arterial resistente



P. Armario^{a,*}, A. Oliveras^b y A. de la Sierra^c

^a Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Área de Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí, Hospitalet, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Mutua Terrassa, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 21 de septiembre de 2013; aceptado el 17 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 31 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial resistente;
Monitorización ambulatoria de la presión arterial;
Denervación simpática renal

Resumen La hipertensión arterial resistente (HTAR) tiene una prevalencia del 10-12%. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es fundamental en estos pacientes para definir los sujetos con HTAR verdadera y aquellos con cifras de presión arterial controladas durante la MAPA, ya que estos últimos tienen un mejor pronóstico. Si es bien tolerado, un plan terapéutico que incluya un diurético, un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina y un antagonista del calcio es el plan terapéutico generalmente recomendado como óptima triple terapia. Respecto a los fármacos de segunda línea, la mayor evidencia se ha centrado en el uso de los antagonistas de la aldosterona. Datos procedentes de estudios a corto plazo han mostrado que la denervación simpática percutánea mediante radiofrecuencia es una técnica inocua y efectiva en sujetos seleccionados con HTAR, pero se precisan estudios a largo plazo que evalúen el efecto sobre la aparición de eventos cardiovasculares.

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

KEYWORDS

Resistant arterial hypertension;
Ambulatory blood pressure monitoring;
Renal sympathetic denervation

Resistant arterial hypertension

Abstract The prevalence of resistant arterial hypertension (RH) is approximately 10-12%. Ambulatory Blood Pressure Monitoring is highly recommended in these patients to define true and white-coat RH since the latter group has a better prognosis. If well tolerated, a triple therapy plan including a diuretic, an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker, and a calcium channel blocker is recommended. Regarding second-line drugs, most evidence has focused on the use of aldosterone antagonists. Data from short-term studies have suggested that percutaneous renal sympathetic denervation is a safe and effective therapeutic option in carefully selected patients with RH. However, long-term studies with large patient populations that evaluate the appearance of cardiovascular events are needed.

© 2013 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: parmario@csi.cat, parmariog@gmail.com (P. Armario).

Introducción

La carga sanitaria atribuible a la hipertensión arterial (HTA) es muy importante, contribuyendo al 62% de los ictus y al 49% de todos los casos de enfermedad coronaria¹. La mayoría de los hipertensos deberían poder ser controlados mediante una adecuada aplicación de los cambios de estilo de vida y el amplio arsenal terapéutico del que se dispone actualmente, si bien existen múltiples factores que en la práctica clínica dificultan el control de la HTA². Es bien conocido que el pronóstico de los sujetos hipertensos está directamente relacionado con el grado de control de la elevación de la presión arterial (PA) y de otros factores de riesgo comúnmente asociados a la misma. Existen pocos datos disponibles acerca de las diferencias entre los sujetos con HTA resistente (HTAR) y aquellos que presentan una HTA bien controlada. Un estudio reciente³ con datos procedentes de nuestro país, en el que se compararon 14.461 pacientes con HTAR y 13.436 hipertensos controlados con 3 o menos fármacos antihipertensivos, mostró que los primeros presentaban una mayor duración de la HTA y tenían mayor afectación de órganos diana: hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria y reducción del filtrado glomerular.

Antes de realizar el diagnóstico de HTAR en un paciente determinado, deben descartarse algunos factores que se han encontrado asociados a una mayor dificultad en lograr el control de la HTA. Entre ellos cabe destacar la falta de adherencia al tratamiento⁴, la inercia terapéutica o la falta de utilización de esquemas terapéuticos óptimos⁵ (fig. 1), así como las posibles causas de HTA secundaria, incluida la ingesta de fármacos que potencialmente pueden elevar la PA⁶⁻⁹ (tabla 1).

Prevalencia de hipertensión arterial resistente y relevancia clínica

La HTAR se define como la persistencia de cifras elevadas de PA \geq 140 mm Hg de PA sistólica (PAS) y o \geq 90 mm Hg de PA diastólica (PAD), a pesar de un plan terapéutico con 3 o más antihipertensivos, a las dosis plenas toleradas, uno de ellos diurético¹⁰. Un documento de la American Heart Association¹¹ en 2008 propuso ampliar la definición de HTAR, incluyendo a aquellos sujetos con la PA controlada con 4 o más fármacos antihipertensivos.

Aunque análisis específicos de datos procedentes de ensayos clínicos de tratamiento antihipertensivo han observado una elevada prevalencia de HTAR de hasta el 30%¹², se trata de poblaciones altamente seleccionadas, y estudios recientes han observado una prevalencia aproximada del 10-12% de los hipertensos tratados¹³⁻¹⁵. Con relación a los sujetos con HTA controlada con 3 o menos fármacos antihipertensivos, los pacientes con HTAR presentan mayor afectación de órganos diana³ y una mayor incidencia de episodios cardiovasculares^{16,17}. Por otra parte, también se ha observado una relación entre la aparición de novo o la falta de regresión de la microalbuminuria como un factor que predice de forma independiente la aparición de enfermedad cardiovascular en pacientes con HTAR¹⁸.

Tabla 1 Principales fármacos o sustancias que pueden elevar la presión arterial

Elevación de la presión arterial principalmente por retención hidrosalina

Glucocorticoides

Mineralcorticoides

9-alfafluprednisolona

9-alfa-fluorcortisol

Carbenoxolona

Ketoconazol

Regaliz

Hormonas sexuales

Andrógenos

Danazol (andrógeno semisintético)

Estrógenos + progesterona

Antiinflamatorios no esteroideos

Elevación de la presión arterial principalmente por activación del sistema nervioso simpático

Anfetaminas

Antidepresivos tricíclicos

Bupiriona

Cafeína y otros fármacos o sustancias con acción simpaticomimética

Cocaína

Clozapina

Disulfiram

Epinefrina

fenilefrina (descongestionante de vías respiratorias altas, gotas oftálmicas)

Fluoxetina

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Venlafaxina

Elevación de la presión arterial por activación del sistema renina angiotensina

Plomo

Elevación de la presión arterial por vasoconstricción directa

Ciclosporina A

Rapamicina

Tacrolimus

Elevación de la presión arterial por varios mecanismos combinados

Alcohol

Eritropoyetina recombinante humana

Quimioterápicos antiangiogénicos

Bevacizumab

Sorafenib

Sunitib

Elevación de la presión arterial por mecanismos no conocidos

Alizapride

Bromocriptina

Carbamacepina

Cadmio (uso industrial)

Escopolamina

Litio

Metoclopramida

Naloxona

Procloperacina

Adaptada de Armario et al.⁶.

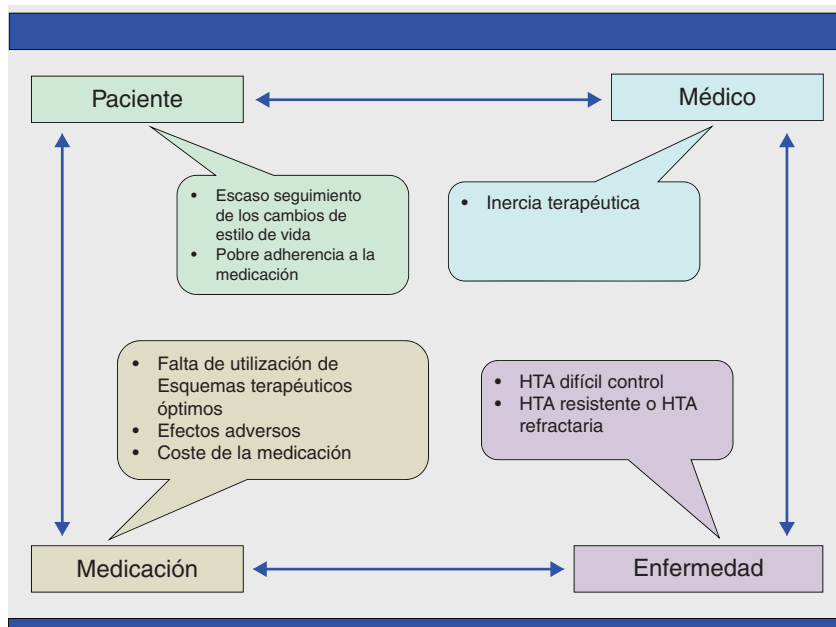


Figura 1 Factores asociados a la hipertensión arterial de difícil control.

Papel de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la hipertensión arterial resistente

Con los datos actualmente disponibles, parece claro el papel fundamental de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) para confirmar el diagnóstico de HTAR verdadera, ya que dichos sujetos presentan con más frecuencia un diagnóstico de HTA secundaria, así como un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Diversos estudios han mostrado que entre el 28 y el 37% de los pacientes con HTAR tienen valores de PA normales durante la MAPA, es decir presentan una HTAR de bata blanca^{15,19}, que se caracteriza por una menor prevalencia de lesión de órganos diana (fig. 2)^{15,19,20}. Por otra parte, diversos estudios prospectivos han mostrado un mejor pronóstico en los sujetos con HTAR que presentaban valores de PA en la MAPA bien controlados durante el seguimiento, respecto a los sujetos que persistían con cifras elevadas²¹⁻²³.

Además, la MAPA aporta otros datos de interés en los sujetos con HTAR. Por un lado, la información sobre el patrón circadiano de la PA. El patrón no reductor («non dipper o risers») es más frecuente en los sujetos con HTAR verdadera que en los sujetos con HTAR de bata blanca (fig. 3)¹⁵ y existe una amplia evidencia sobre el valor de la PA nocturna como el parámetro que mejor se correlaciona con la afectación de órganos diana²⁴, y como mejor predictor independiente de la aparición de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento²⁵. Por otro lado, el grupo de Muxfeldt et al.²⁶, en un estudio prospectivo de 547 sujetos con HTAR, seguidos durante 4,7 años, ha mostrado el valor pronóstico del índice de rigidez arterial ambulatorio de 24 h. Aunque también se ha observado un aumento de la variabilidad de la PA en sujetos con HTAR verdadera con respecto a hipertensos controlados, no se conoce con exactitud si supone

un valor pronóstico independiente del grado de elevación tensional²⁷.

Por tanto, el papel de la MAPA es fundamental tanto en el diagnóstico inicial de los sujetos con HTAR como en el seguimiento de los mismos²⁸. En cuanto a la automedida de la PA, su papel en el diagnóstico y seguimiento de la HTAR está menos definido, pues aún se dispone de pocos datos al respecto, aunque la idea general es que podría sustituir a la MAPA cuando esta no es aceptada o no se encuentra disponible²⁹.

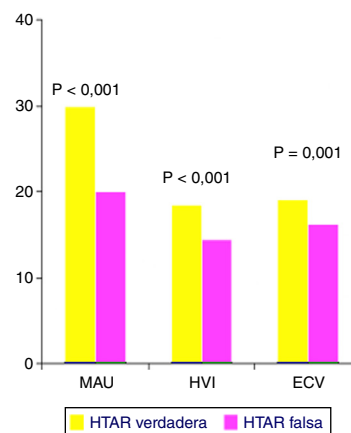
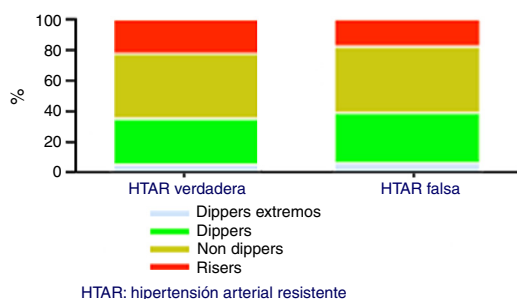


Figura 2 Lesión de órganos diana y enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial resistente (HTAR) verdadera o falsa MAU: Microalbuminuria HVI: hipertrofia ventricular izquierda ECV: Enfermedad cardiovascular. Adaptada de De la Sierra et al.¹⁵.



La distribución de patrones fue significativamente distinta ($p < 0,001$) debido a la mayor proporción de risers en el grupo con HTAR verdadera (22,3% vs. 17,7%)

Figura 3 Patrones circadianos en pacientes con HTA resistente (HTAR) verdadera o falsa.

Adaptada de De la Sierra et al.¹⁵.

Tratamiento de la hipertensión arterial resistente

La definición de HTAR lleva implícito que unos 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 en algunos estudios producir una mayor reducción de la PA que la hidroclorotiacida, especialmente durante la noche^{30,31}. En casos de enfermedad renal crónica con filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m², 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, habitualmente 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 la supresión del mismo, 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 HTAR³²⁻⁴⁰ (tabla 2). 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 mm Hg de PAS y 10-12 mm Hg para la PAD) mayor de la que cabría esperar por la simple adición de otro antihipertensivo más. Nishizaka et al.³³ observaron que la respuesta de la PA fue similar en los sujetos con HTAR con o sin hiperaldosteronismo primario. No obstante, solo se han publicado 2 estudio aleatorizados: En el estudio ASPIRANT³⁹, ensayo aleatorizado a doble ciego, llevado a cabo en 117 pacientes con HTAR, 59 asignados a espironolactona y 58 a placebo, se observó a las 8 semanas de tratamiento una reducción significativa de la PAS clínica y ambulatoria, tanto de la PAS-24 h ($-9,8$ mm Hg), como de la PAS diurna y nocturna ($-5,4$ y $-8,6$ mm Hg respectivamente). El segundo estudio, recientemente publicado⁴⁰, fue llevado a cabo en 112 pacientes con HTAR y diabetes mellitus tipo 2, asignados aleatoriamente, a doble ciego, a espironolactona a dosis de 25 mg o placebo, observándose en los primeros una reducción significativa de la PA clínica y ambulatoria: reducción de la PA diurna de $-8,9$ (4,7-13,2)/ $-3,7$ (1,5-5,8) mm Hg.

La HTAR 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 FGe es < 45 ml/min/1,73 m², desaconsejándose dicho tratamiento cuando el FGe es < 30 ml/min/1,73 m². Finalmente, 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 controlados⁶. La última guía NICE⁴¹ aconseja la utilización de alfabloqueantes o betabloqueantes.

Nuevos antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

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

Un grupo terapéutico reciente, los antagonistas de los receptores de la endotelina, ha mostrado ser eficaz en la reducción de la PA. Sin embargo, estos resultados se han visto contrarrestados por sus efectos secundarios, especialmente en forma de retención hidrosalina, no confirmándose el beneficio de este grupo terapéutico en el seguimiento a más largo plazo⁴². Queda por evaluar el papel que jugarían nuevos antihipertensivos, como los inhibidores de la síntesis de la aldosterona^{43,44}. Por otro lado, en los últimos años se están llevando a cabo nuevas formas de tratamiento no farmacológico, que van a ser revisadas a continuación⁴⁵.

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 HTAR: 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 crónica⁴⁶. La denervación simpática 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 morbilidad 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 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,

Tabla 2 Utilización de la espironolactona en el tratamiento de la HTA resistente

Estudio	Diseño	n	Resultados
Ouzan et al. ³²	Estudio abierto, no controlado	25	Disminución de la PA desde 152/86 mm Hg a 128/76 mm Hg; p < 0.03
Nishizaka et al. ³³	Estudio abierto, no controlado	76	Disminución de la PA desde 163/91 mm Hg a 138/79 mmHg; p < 0.05
Chapman et al. ³⁴ (ASCOT-BLPA)	Estudio aleatorizado, observacional	1.411	Disminución de la PA desde 156,9/85,3 mm Hg a 135,1/75,8; p < 0,001
Lane et al. ³⁵	Estudio abierto, observacional	119	Disminución de la PA desde 182,3/94,9 mm Hg a 160,6/85,4 mm Hg; p < 0,0001
De Souza et al. ^{2,36}	Estudio abierto, observacional	175	Disminución de la PA desde 148/86 mmHg a 133/77 mm Hg; p < 0,001
Engbaeck et al. ³⁷	Estudio abierto, observacional	344	Disminución media de la PA de 26,0 mmHg/10,7 mm Hg; p < 0,00139
Alvarez-Alvarez et al. ³⁸	Estudio abierto, prospectivo	42	Disminución media de la PA ambulatoria de 20,8/8,8 mm Hg; p < 0,001 con diseño cruzado
Václavík et al. (ASPIRANT) ³⁹	Estudio aleatorizado a doble ciego	111	Disminución de la PA clínica y ambulatoria
Oxlund et al. ⁴⁰	Estudio aleatorizado a doble ciego	112	Disminución de la PA clínica y ambulatoria

Modificada de Armario et al.⁶.

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 existen enfermedad renal vascular ni alteraciones anatómicas que impidan la aplicación con éxito de la técnica. Un estudio inicial (Simplicity HTN-1, publicado en 2009)⁴⁷ llevado a cabo en 50 pacientes con una edad media de 58 años, con HTAR y con una PA clínica $\geq 160/100$ mmHg y seguidos durante un año, mostró que esta técnica, realizada 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.⁴⁸ Se incluyó a 153 pacientes, con una edad media de 57 ± 11 años, y una PA basal de $176/98 \pm 17/15$ mm Hg, en tratamiento con un promedio de 5 antihipertensivos, y una tasa de FGe basal de 83 ± 20 ml/min/1,73 m². El procedimiento se realizó con seguridad en 149 de los 153 pacientes (97%), observándose complicaciones en 4 pacientes: 3 seudoaneurismas y un caso de disección de la arteria renal, que se resolvieron sin problemas. Tras el procedimiento, la reducción de la PA clínica observada fue de 32/14 mm Hg a los 2 años. En el estudio Symplicity HTN-2⁴⁹, estudio multicéntrico, con asignación aleatorizada, llevado a cabo en 106 pacientes con HTA, la reducción de la PA clínica observada con la denervación renal fue de 32/12 mmHg, a los 6 meses), mientras que la reducción observada en el grupo control fue tan solo de 1/0 mmHg con p=0,77 para la PAS y p=0,83 para la PAD). No se observaron complicaciones en el grupo asignado a la denervación renal y no hubo diferencia en cuanto a efectos adversos entre ambos grupos.

Además del efecto sobre la PA, se han observado otros beneficios adicionales en los pacientes asignados a la denervación renal. Así, Mahfoud et al.⁵⁰ observaron una mejoría

de la resistencia a la insulina a los 3 meses del tratamiento. Por otra lado, Brandt et al.⁵¹, 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 con p < 0,0001, y una mejoría del índice de masa ventricular izquierda y de la función cardíaca diastólica en dichos pacientes.

Un estudio reciente aporta datos interesantes acerca del efecto de la denervación simpática renal sobre los valores de PA clínica y los evaluados por MAPA: Mahfoud et al.⁵² mostraron que dicha técnica produce una reducción de la PA clínica y una reducción significativa de la PAS-24 h, PAD-24 h y PAS máxima y mínima, mientras que en los sujetos con HTAR de bata blanca reducía de forma significativa la PA clínica, pero no los parámetros de PA ambulatoria.

Las Sociedades Europeas de Hipertensión⁵³ y de Cardiología⁵⁴ se han posicionado sobre el papel de esta técnica en el manejo de la HTAR, estableciendo una serie de indicaciones y recomendaciones. Por otro lado, en la nueva guía 2013 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología⁵⁵, se establece un nivel de recomendación y evidencia IIb/C para dicho procedimiento, es decir, su uso podría estar indicado en casos seleccionados, siempre con falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo.

Tratamiento basado en la activación de los barorreceptores

El tratamiento basado en la activación de los barorreceptores es una técnica 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 resultados de 2 estudios: el Device-Based Therapy in Hypertension trial (DEBuT-TH)⁵⁶ y el Rheos Pivotal Trial^{57,58}, que han mostrado resultados prometedores, aunque se observaron algunas complicaciones directamente relacionadas con el acto quirúrgico. Más recientemente ha sido introducido un sistema de activación de barorreflejos de segunda generación, el Barostim neo-TM⁵⁹, evaluado en 33 pacientes con HTAR, de 7 centros de Europa y Canadá, con una PA basal de 172/100 mm Hg, y en el que se observó una reducción de la PA a los 6 meses de 26/12 mm Hg.

Durante el procedimiento aparecieron tan solo 3 complicaciones menores dentro de los primeros 30 días de implantar el dispositivo, y todas ellas se resolvieron sin secuelas.

Conclusión

A pesar de que se dispone de un amplio arsenal terapéutico para el manejo de la HTA, entre un 10 y un 12% de los sujetos presentan HTAR. Pocos ensayos clínicos, prospectivos, con asignación aleatorizada han investigado estrategias terapéuticas para el paciente con HTAR, por lo que las recomendaciones para el tratamiento de estos pacientes se basan en estudios no controlados o son empíricas, basadas en la experiencia clínica de expertos. No obstante, la evidencia acumulada en la última década sugiere que la adición de espinolactona a dosis bajas (25-50 mg/día), siempre que no existan contraindicaciones por reducción de la función renal o hiperpotasemia, al esquema terapéutico precedente, puede comportar descensos importantes de PA en los sujetos con HTAR. Cabe considerar el uso de otros antihipertensivos, en función de circunstancias clínicas concretas. Adicionalmente, 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 carotídeos, que han mostrado hasta el momento resultados prometedores, en cuanto a eficacia y seguridad, especialmente en el caso de la denervación simpática renal. Así, su indicación, aunque de forma restringida, y en manos expertas, ha quedado recogida en las nuevas guías europeas de HTA 2013⁵⁵.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Ginebra: WHO; 2011.
2. Oliveras A, Schmieder RE. Clinical situations associated with difficult-to-control hypertension. *J Hypertens.* 2013;31 Suppl 1:S3-8.
3. 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 drug. *J Hypertension.* 2012;30:1211-6.
4. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;62:218-25.
5. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens.* 2013;31 Suppl 1:S9-12.
6. Armario P, Oliveras A, de la Sierra A. Hipertensión arterial resistente. *Rev Clin Esp.* 2013;213:388-93.
7. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ.* 2012;2345:e7473.
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. 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. 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.
12. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart.* 2012;98:254-61.
13. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011;57:1076-80.
14. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith Jr SC, Crowley K, et al. Resistant hypertension: A frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2013;34:1204-14.
15. 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.
16. 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.
17. De la Sierra A. Profile of ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2013;36:565-9.
18. Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-del-Rey R, Vázquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2013;26:1148-54.
19. 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.
20. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Ruilope LM, de la Sierra A, en representación del Grupo de Investigadores del Registro de Hipertensión refractaria de la Sociedad Española de

- Hipertensión/liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Prevalencia de lesión de órganos diana y alteraciones metabólicas en la hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:435–9.
21. Redon 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.
 22. Pierdominico SD, Lapenna D, Bucci A, di Tommaso R, di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1422–8.
 23. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168:2340–6.
 24. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de la Sierra A, on behalf of the Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;57:556–60.
 25. De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM Registry. *J Hypertens*. 2012;30:713–9.
 26. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Dias VB, Nascimento AC, Dalles GF. Prognostic of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010;28:1547–53.
 27. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Brambilla G, dell’Oro R, Mancia G. Role of ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:232–7.
 28. Muxfeldt ES, Fiszman R, de Souza F, Viegas B, Oliveira FC, Salles GF. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;59:384–9.
 29. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, Stergiou GS. Home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of clinic resistant and true resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;1–5.
 30. Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Philips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:258–352.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925–30.
 34. 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.
 35. Lane DA, Shah S, Beevers G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: A surveillance study. *J Hypertens*. 2007;25:891–4.
 36. De Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;55:147–52.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Václavík J, Sedláč 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.
 40. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: A double blind randomized trial. *J Hypertens*. 2013;31:2094–102.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Paulis L, Unger T. Key advances in antihypertensive treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:276–81.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013;128:132–40.
 53. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Nasr-kiewicz K, et al. ESH Position Paper: Renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:837–41.
 54. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, di Mario C, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013;34:2149–57.

55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology. *J Hypertens.* 2013;31:1281–357.
56. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1254–8.
57. 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.
58. 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.
59. 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.