



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN
HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA 2016-2017

PRESENTADA POR

MICHEL PINEDO CORDERO

ASESOR

MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN
HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA 2016-2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
MICHEL PINEDO CORDERO**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ
2018**

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivo específico	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2 Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	20
2.3 Definición de términos básicos	37
CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	39
3.2 Variables y su operacionalización	39
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	40
4.2 Diseño muestral	40
4.3 Procedimiento de recolección de datos	41
4.4 Procesamiento y análisis de datos	42
4.5 Aspectos éticos	42
FUENTES DE INFORMACIÓN	43
ANEXOS	50
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La hipertensión es una de las patologías de diagnóstico más frecuente en la consulta ambulatoria en adultos y una indicación más frecuente para la prescripción de medicamentos. El cambio de estilo de vida y sobre todo a nivel social puede prevenir o retrasar la aparición de la hipertensión arterial.

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) crece a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Esta enfermedad tratamiento viene siendo mal controlada, tanto en nuestro país como en países como EE.UU. y otros.

Bajar la presión arterial alta disminuye mucho el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, disección aórtica, episodios coronarios y muerte.

Según la Organización Mundial de la Salud, en el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muerte al año casi un tercio del total; entre ellas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes. La HTA es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular.

En 2008, en el mundo, se habían diagnosticado de hipertensión aproximadamente el 40% de los adultos mayores de 25 años, el número de personas afectadas aumento de 600 millones en 1980 a 1000 millones, en 2008. La máxima prevalencia de hipertensión se registra en la región de África con un 46% de los adultos mayores de 25 años, mientras que la más baja se observa en las Américas con un 35%. En general, la prevalencia de la hipertensión arterial es menor en los países de ingresos elevados que en los países de otros grupos de ingresos, en donde puede llegar al 40%.

En el Perú, según el estudio tornasol II, se evidencio una alta prevalencia de hipertensión arterial en las ciudades de Chiclayo, Callao, Piura, Trujillo, Tumbes, Lima; de estos pacientes en lo referente a la cifra de pacientes bien controlados, se logró determinar que solo el 20% de los casos estaban bien controlados. Son una gran cantidad de pacientes en quienes el control de la presión arterial no era adecuado y esto básicamente dado por diversos motivos, entre ellos el cuadro de hipertensión arterial refractaria.

En el Hospital María Auxiliadora existen muchos casos de pacientes que acuden a la consulta externa ambulatoria para reevaluación cardiológica por presentar diagnóstico de Hipertensión Arterial. En muchos de estos pacientes, se puede observar que no se logra un adecuado control de la presión arterial, a pesar de la indicación de varios antihipertensivos que incluye el uso de diuréticos Es así que no se consigue un control óptimo de la presión arterial, motivo por el cual muchos de estos pacientes, a pesar de estar medicados, acuden por emergencia, debido a crisis hipertensivas o

para manejo de afectación de órgano blanco, los cuales podrían haberse evitado mediante un buen control de la presión arterial. Como consecuencia, se produce: incremento en la morbimortalidad, incremento en costo familiar por rehabilitaciones y además incremento del gasto hospitalario.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál será el tratamiento farmacológico más adecuado para el manejo de la hipertensión arterial refractaria en pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital María Auxiliadora 2016-2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Establecer el tratamiento farmacológico más adecuado para el manejo de la hipertensión arterial refractaria en pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital María Auxiliadora 2016-2017.

1.3.2 Objetivo específicos

Medir la presión arterial de tres grupos de pacientes con hipertensión arterial resistente que han sido sometidos, además de su tratamiento de base, a un cuarto fármaco antihipertensivo distinto: betabloqueadores, antagonistas de receptores de aldosterona y agonista alfa 2 adrenérgico

Comparar la efectividad de los tres antihipertensivos distintos: betabloqueadores, antagonistas de receptores de aldosterona y agonista alfa 2 adrenérgico en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Este estudio es importante, porque brindará un aporte al servicio de Cardiología del Hospital María Auxiliadora a fin de contar con estrategias terapéuticas en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial refractaria.

Se realiza el presente proyecto de investigación por motivo de la existencia de muchos casos de pacientes con diagnóstico de HTA refractario o resistente, quienes, debido a no lograr controlar de manera adecuada su presión arterial reciben varios antihipertensivos a dosis plenas (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina /antagonistas de receptores de aldosterona, calcioantagonistas, diuréticos) y aun así no se puede lograr controlar la presión arterial, por lo que se tiene la necesidad de aumentar uno o más fármacos para lograr el adecuado control de dicha enfermedad.

Diversas bibliografías hacen referencia acerca de las consecuencias secundarias graves que pudieran ocurrir por un inadecuado control de la presión arterial dentro de ellas: daño renal, retinopatía hipertensiva, riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio entre otros. Dichas patologías son ampliamente estudiadas y relacionadas al detalle en pacientes con hipertensión arterial.

A nivel institucional, lograr el control de la hipertensión arterial condicionaría una disminución de las morbimortalidad cardiovascular propia de la hipertensión arterial y con ello una disminución significativa del gasto por estancia hospitalaria, de tratamientos médicos, de exámenes de ayuda diagnóstico entre otros; socialmente, dicho paciente continuaría siendo una persona independiente para la realización de sus actividades diarias.

1.4.2 Viabilidad

El estudio es factible, porque cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para el desarrollo de dicho proyecto. Además, existe por parte del servicio de Cardiología del Hospital María Auxiliadora un gran interés en poder lograr un adecuado tratamiento de pacientes con diagnóstico de HTA refractaria y así disminuir costos a la institución como a los pacientes.

Esta investigación permitirá brindar nuevos aportes para lograr un mejor manejo de dicha patología, además de poder obtener un protocolo para el manejo adecuado de estos pacientes.

1.5 Limitaciones

Pacientes que no acudieron a la consulta para reevaluación y valorar el control adecuado de la hipertensión arterial con la nueva terapia antihipertensiva instaurada. Para esta limitación, se consignarán datos del paciente para su seguimiento.

Podrían haber surgido enfermedades intercurrentes que hayan limitado la administración de algunos medicamentos antihipertensivos. En este tipo de limitación

se tiene a pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes, pacientes con asma, con enfermedad arterial periférica, con hepatopatía crónica, a quienes, debido a su patología, los fármacos antihipertensivos deben ser manejados con cautela, ya que existe un riesgo de intoxicación, debido a su baja depuración del organismo.

Existencia de hipertensión arterial pseudoresistente y secundaria que podrían diagnosticarse erróneamente como hipertensión arterial refractaria. Para estos casos, se usó un examen auxiliar denominado mapa (monitorización ambulatoria de la presión arterial), el cual permitirá excluir estos casos.

La existencia de pacientes con escasos recursos económicos limitó la muestra, pues algunos no siguieron el tratamiento cuando hubo desabastecimiento de pastillas en el hospital.

Hay escasa referencia bibliográfica referente a estudios del tratamiento de la hipertensión arterial refractaria.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2017, Rossignol P *et al.* realizaron un estudio multicéntrico internacional en pacientes de países de Estados Unidos, Argentina, Brasil, Canadá y Rusia. El estudio fue randomizado doble ciego placebo controlado, en el que se evaluaron los efectos de la espironolactona en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente y quienes además presentaban insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. Se consideraron, para el estudio, pacientes mayores de 50 años con síntomas de insuficiencia cardiaca y quienes tenían fracción de eyección mayor de 45% y/o pacientes quienes fueron hospitalizados 12 meses previos o tenían pro-BNP elevado 60 días antes de la randomización. Se evaluaron 403 pacientes enrolados de 119 lugares en 4 países, de los cuales 191 recibieron espironolactona y 212 placebo con un seguimiento promedio de 2,92 años.

Aquellos pacientes, que recibieron espironolactona, disminuyeron la presión arterial en los primeros ocho meses (presión arterial sistólica-6,1mmhg, y presión arterial diastólica -2,9 mmhg $p=0,001$) de manera consistente, además se observó que el descenso de la presión arterial en pacientes sin diagnóstico de hipertensión arterial resistente fue menor cuando se evaluó a los cuatro meses de tratamiento. Se concluye que pacientes que presentan la asociación de insuficiencia cardiaca, fracción de eyección preservada e hipertensión arterial resistente, el uso de espironolactona fue asociado con una gran disminución de la presión arterial y mejor

control de la presión arterial; estos resultados fortalecen el papel de la dosis baja de espironolactona como cuarta línea de tratamiento en estos pacientes.¹

En 2016, Wong G *et al.* realizaron un estudio basado en la búsqueda de base de datos del uso de betabloqueadores b1 selectivos y cuantificación de la respuesta sobre la presión arterial sistólica y diastólica versus placebo en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial primaria. Se realizó una búsqueda de estudios randomizados, doble ciego, placebo controlado que contenían como terapia antihipertensiva a un betabloqueador a dosis ajustada. La duración del estudio tenía que estar entre 8 semanas a 12 semanas y las drogas usadas podrían ser: atenolol, betaxolol, benantolol, bisprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, pafenolol, practolol.

Se incluyeron 56 ensayos con una población de 7812 pacientes con hipertensión. Los participantes de los estudios se asignaron al azar a recibir una dosis fija de tratamiento con bloqueante beta 1 o placebo con una duración de tres semanas a 12 semanas. En promedio, los bloqueadores beta 1 disminuyeron la PA en -10 puntos la presión arterial sistólica y -8 puntos de la presión arterial diastólica en aquellos pacientes con hipertensión leve a moderada.

Se concluye que esta revisión aporta pruebas de muy baja calidad de que en los pacientes con hipertensión arterial leve a moderada, los bloqueantes selectivos b1 redujeron la presión arterial en promedio de -10/-8mmhg y la frecuencia cardiaca en -11 latidos por minuto en comparación con el placebo. Los bloqueantes selectivos b1reducjeron la presión arterial en una magnitud mayor que los betabloqueantes de

receptores duales y los bloqueantes agonistas parciales, y redujeron la presión arterial de manera similar que los bloqueantes no selectivos².

En 2016, en Nueva Zelanda Wong C et al. ejecutaron un estudio en el que se valoró la eficacia y seguridad del tratamiento con espironolactona en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente mediante un estudio de metanálisis de estudios controlados randomizados. Se buscaron artículos en PUBMED, EMBASE y COCHRANE Library investigando los efectos adicionales de espironolactona en la presión arterial de oficina y ambulatoria. Se encontraron cinco estudios controlados randomizados con un total de 553 pacientes comparado con terapias de control. Se evidenció que el tratamiento adicional con espironolactona en pacientes con hipertensión arterial resistente disminuyó significativamente la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h en promedio de -10mmhg y de -4,09 mmhg en la presión arterial diastólica. Se concluye que el tratamiento con espironolactona combinado con la terapia triple puede ser una estrategia eficaz y relativamente segura para el manejo de pacientes con hipertensión arterial resistente.³

En 2016 Brent E *et al.* desarrollaron un estudio comparativo de efectividad clínica usando antagonista de aldosterona (espironolactona 12,5mg o 25mg) versus tratamiento de pacientes renina guiada en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente no controlada catalogado como aquellos pacientes que presentan presión arterial mayor de 140/90mmhg. Se realizó un estudio piloto en cuatro consultorios de atención primaria de manera aleatoria: dos recibieron antagonista de aldosterona y los otros recibieron tratamiento renina guiada, el cual constaba de

valorar los niveles de renina y angiotensina en plasma y en aquellos pacientes que contaban con renina plasmática menor de 0,65 se discontinuaba el tratamiento con IECAS, ARAs, y betabloqueadores, y se le agregaba tratamiento antihipertensivo con diuréticos, alfa antagonistas y bloqueadores de calcio, el seguimiento fue a 6 meses.

Se evaluaron 44 pacientes; 20 recibieron tratamiento con antagonistas de aldosterona y 24 pacientes recibieron tratamiento renina guiada. Se concluyó que pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente, tanto los antagonistas de aldosterona como la terapia renina guiada disminuyeron la presión arterial similarmente, aunque menos medicamentos adicionales fueron requeridos en el grupo de pacientes terapia renina guiada. Un mayor estudio de eficacia comparativa podría establecer la utilidad de estas estrategias.⁴

En 2016 JO, S *et al.* realizaron un estudio de revisión sistemática de estudios randomizados y no randomizados en donde se comparó la efectividad de cuatro líneas de agentes antihipertensivos en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial. Se realizó una revisión sistemática y de metanálisis en Medline, Embase y Cochrane library. Se logró incluir cinco estudios con 755 pacientes y se realizó la comparación de los antagonistas de receptores de aldosterona frente a otras líneas de fármacos antihipertensivos. El objetivo era valorar el cambio en la presión arterial sistólica medida en la oficina, en casa o mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Los fármacos antihipertensivos de las diferentes líneas incluían bisoprolol, doxazocin, furosemida y un bloqueador del sistema renina angiotensina aldosterona.

Se concluye que sobre la base de este metaanálisis estos fármacos antagonistas de receptores de aldosterona reducen la presión sanguínea más efectivamente que las otras cuatro líneas de fármacos antihipertensivos en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente; se requiere mayores estudios para valorar los resultados clínicos sobre el riesgo de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares.⁵

En 2015, Bryan W *et al.* elaboraron un estudio con denominación Estudio PATHWAY-2, en Reino Unido, de características doble ciego, placebo - controlado que incluyó a pacientes con edades de 18 a 79 años quienes presentaban PAS mayor de 140mmhg (mayor de 135mmhg para diabetes), quienes fueron enrolados desde mayo de 2009 a julio 2014. Se obtuvo una muestra de 436 pacientes con diagnóstico de HTA resistente. De estos, se dividieron en grupos, quienes recibieron espironolactona, doxazocina (de liberación prolongada), bisoprolol y placebo; dichos fármacos fueron administrados en toma única diaria en cuatro ciclos de tratamiento; se lograron evaluar 355 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente no controlada y se evidenció que la espironolactona redujo la presión arterial sistólica en aproximadamente 12,8 mmhg, doxazocina 8,7 mmhg, bisoprolol 8,3 mmhg y placebo 4,3 mmh. Se evidenciaba que el tratamiento con espironolactona consiguió la mayor reducción de la presión arterial incluso una mayor reducción en la presión arterial clínica.⁶

En 2015, Khagmdra D *et al.* realizó una investigación basada en una búsqueda de base de datos en Pubmed, Embase y Cochrane Central, en donde se usaron los

términos de búsqueda: antagonista de aldosterona, espironolactona, eplerenona, hipertensión arterial resistente; se evaluó su efecto antihipertensivo y la presencia de eventos adversos. Fueron incluidos un total de 15 estudios; se logró evaluar a 1204 pacientes. De estos estudios enrolados, 12 usaron espironolactona, 1 estudio uso eplerenona y 2 estudios usaron espironolactona -eplerenona, las dosis de estos fármacos fueron de 12,5 – 100mg y 50-100mg respectivamente, la duración del seguimiento fue 1,4 a 10,3 meses.

Se evidenció que en estudios comparativos, los antagonistas de aldosterona redujeron la presión arterial sistólica en promedio 24mmhg y la presión arterial diastólica en 7,79mmhg reducciones estadísticamente significativas; en estudios de brazo simple el antagonista de aldosterona redujo la presión arterial sistólica de 22,7mmhg y presión arterial diastólica en 10,4mmhg reducciones estadísticamente significativas, concluyéndose que los antagonistas de la aldosterona producen una disminución significativa de la presión arterial sistólica y diastólica; sin embargo, hay que tener presente sus posibles efectos adversos que podrían condicionar la discontinuación del tratamiento antihipertensivo.⁷

En 2014, en Canadá Wong G, *et al.* realizaron un estudio para evaluar la eficacia del tratamiento con betabloqueadores no selectivos en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial primaria resistente. El objetivo fue cuantificar la dosis efecto de dichos fármacos sobre la presión arterial sistólica y diastólica comparado con placebo. Se realizó la búsqueda de estudios controlados en Cochrane Central, Register, Medline, Embase y Clinicaltrial.gov. Se usaron criterios de selección estudios doble

ciego randomizado placebo controlado. Dichos estudios tenían que contener un betabloqueador no selectivo en monoterapia con una dosis fija, además que los pacientes tenían que tener como diagnóstico hipertensión arterial primaria, la duración del estudio fue entre 3 a 12 semanas; se incluyeron 25 estudios controlados randomizados con 1264 pacientes que evaluaron los efectos de estos fármacos sobre la presión arterial. Se evidenció un descenso de la presión arterial estimada de estos fármacos beta bloqueadores al inicio de dosis de 1 o 2 veces al día fue de -10 mmhg para la presión arterial sistólica y de -7 mmhg de la presión arterial diastólica. Dichos fármacos administrados 1 vez al día disminuye la frecuencia cardiaca en 12 latidos por minuto.

Se concluye que pacientes con hipertensión arterial leve a moderada los beta bloqueadores no selectivos (propranolol y penbutolol) bajan la presión arterial en promedio de -10/-7mmhg con respecto a la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente y reducen la frecuencia cardiaca en 12 latidos por minuto, aunque esta estimación es probablemente exagerada, debido a las fuentes de sesgo que si fueran eliminados la estimación de la disminución de la presión arterial, sería de -8/5mmhg de la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente ⁸.

En 2014, Vaclavick J *et al.*, en República Checa, realizaron una investigación multicentrico doble ciego placebo controlado, denominada efectos de la espironolactona en hipertensión arterial resistente. Este estudio fue realizado para evaluar el efecto de la espironolactona a bajas dosis sobre la presión arterial en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente. Se incluyeron a

pacientes que presentaban presión arterial mayor de 140/90mmhg a pesar del tratamiento antihipertensivo con tres drogas incluyendo un diurético. Se enrolaron 161 pacientes los cuales fueron divididos en dos grupos: uno de 81 pacientes que recibieron espironolactona 25mg y otro grupo de 80 pacientes recibieron placebo. Al final, se realizó el análisis sobre 150 pacientes quienes terminaron el seguimiento (74 pacientes del grupo que recibió espironolactona y 76 recibieron placebo). El objetivo de la presión arterial sistólica menor de 140/90mmhg a las ocho semanas fue logrado en el 73% de los pacientes quienes recibieron espironolactona y 41% de los pacientes que recibieron placebo (p menor 0,001). Se concluye que espironolactona en pacientes con hipertensión arterial resistente disminuye significativamente, tanto la presión arterial sistólica como la presión arterial diastólica. Se mejoró el control de la hipertensión arterial ⁹.

En 2014, D´Giles T *et al.* realizaron un estudio multicentrico randomizado doble ciego placebo controlado en 401 lugares de estados unidos en donde se evaluó la eficacia y seguridad de nebivolol y valsartan a dosis ajustada combinada, en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial incluyéndose a pacientes mayores de 18años y que durante el estudio presenten presión arterial menor de 180/110mmhg. El objetivo fue evaluar los cambios en la presión arterial basal tanto sistólica como diastólica a las 8 semanas de tratamiento comparándose altas dosis de tratamiento combinado (nebivolol – valsartan) y altas dosis de monoterapia. Se reclutaron 4161 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente (277 a placebo y 554 – 555 para cada grupo comparador activo); 4118 fueron incluidos en el análisis primario. A las 8 semanas la dosis ajustada de nebivolol 40mg/día produjo una reducción media e -1,2 mmhg (p :

0,030) y valsartan 320mg/día redujo entre -5,4 a -3,3 (p menor 0,0001); todas las otras comparaciones también fueron significativas a favor de las combinaciones dosis ajustada. Se concluye que la combinación de nebivolol y valsartan es un efectivo y bien tolerado opción para pacientes con hipertensión arterial, dentro de los cuales dicho betabloqueador podría ser útil como esquema de tratamiento en aquellos pacientes que cursan con hipertensión arterial resistente.¹⁰

En 2014, Liu G. *et al.*, en China, realizaron una investigación sistemática y de metanálisis para evaluar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de aldosterona en pacientes con hipertensión arterial resistente. Dicho estudio se basó en la búsqueda sistemática de estudios mediante Pubmed, Embase y Cochrane. En dicha búsqueda, que incluyeron estudios randomizados y observacionales, se comparó la respuesta de la presión arterial de pacientes tratados con antagonistas de aldosterona versus grupo control y estudios observacionales; luego, se comparó la presión arterial en un solo grupo de pacientes pre y postratamiento con dicho fármaco. Se lograron identificar 13 estudios que incluyeron a 2640 pacientes; tres fueron controlados randomizados y 10, observacionales sin un grupo control. En los estudios controlados, se evidencio una reducción media de la presión arterial sistólica y diastólica de -16,5mmhg y -4.1mmhg respectivamente comparado con el control. En estudios no controlados, hubo una reducción media de la presión arterial sistólica y diastólica de -19.7 y -9.1mmhg respectivamente comparado con el pre y post tratamiento; un subgrupo de análisis mostró que los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica fue mucho más pronunciada en pacientes que tenían presión arterial sistólica de base mayor de 150mmhg con una disminución promedia de -23

mmhg, y en aquellos pacientes con presión arterial sistólica menor o igual a 150mmhg produjo una disminución promedio de -15,4mmhg; se sugirió que la presión arterial sistólica de base es un predictor de respuesta al tratamiento con antagonistas de aldosterona. Por lo tanto, se concluye que estos hallazgos sugieren que el tratamiento con antagonistas de la aldosterona solo o como tratamiento agregado es efectivo para disminuir tanto la presión arterial sistólica como diastólica en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente .¹¹

En 2013, SM Saul et al. Realizaron un estudio comparativo doble ciego en estados unidos en donde se evaluó los efectos sobre la presión arterial, la salud vascular y cardiaca con la administración de un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (lisinopril) y un betabloqueador de tercera generación (carvedilol) separados o juntos versus placebo en pacientes quienes tenían diagnóstico de presión arterial borderline (presión arterial sistólica mayor de 135mmhg o diastólica mayor de 85mmhg) y con por lo menos un factor de riesgo cardiovascular. Se realizó dicho estudio en pacientes mayores de 18 años lográndose captar 101 pacientes de los cuales concluyeron el estudio 91 pacientes. Se evaluó la presión arterial al reposo y al ejercicio (caminata de 3 minutos). De los 91 pacientes, se les dividió en cuatro grupos, de los cuales 23 recibieron carvedilol más lisinopril; 24, carvedilol más placebo; 21, lisinopril más placebo y 23, placebo más placebo y se evaluaron valores de presión arterial a los tres y 9 meses.

Se evidenció que tanto la presión arterial sistólica y diastólica disminuyo en los tres grupos que se comparó con placebo y se mantuvo a los 9 meses. Se concluyó que en

pacientes con presión arterial borderline el tratamiento a 9 meses de la terapia con inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (lisinopril) y/o beta bloqueador con efecto vasodilatador adicional (carvedilol) fueron efectivos en producir una sostenida y muy bien tolerada disminución de la presión arterial aunque no pareciera inducir a largo plazo efectos sobre la vasculatura o estructura cardiaca.¹²

En 2013, Facundo M *et.al.* realizaron un estudio denominado Efectos agudos de los betabloqueadores de tercera generación en la variabilidad de la presión arterial en ratas con denervación sinoaortico. Es conocido que la variabilidad de la presión arterial presente en pacientes con hipertensión arterial resistente contribuye al desarrollo de daño de órgano blanco, el tratamiento convencional con betabloqueadores tipo atenolol se le ha asociado a incrementos de la variabilidad de la presión. Los efectos cardiovasculares de estos betabloqueadores de tercera generación tipo carvedilol y nebivolol fueron evaluados en ratas en quienes se les realizo denervación sinoaortico y se comparó con betabloqueadores de segunda generación y bloqueadores de canales de calcio (verapamilo). Se concluyó que los betabloqueadores de tercera generación indujeron una marcada reducción a corto plazo de la variabilidad de la presión arterial comparado con atenolol; además, la habilidad del carvedilol y nebivolol para reducir a corto plazo la variabilidad de presión en estas ratas es equivalente al verapamilo sugiriendo que estos beta bloqueadores podrían tener un efecto beneficioso para controlar esta variabilidad de presión similar a los fármacos calcioantagonistas.¹³

En 2013, Oxlund C *et.al.* realizaron un estudio con bajas dosis de espironolactona y evaluaron sus efectos sobre la presión arterial en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente y diabetes tipo 2. Se realizó un estudio multicentrico, doble ciego randomizado placebo controlado en donde se evaluó 119 pacientes con presión arterial mayor de 130/80mmhg a pesar del uso de terapia antihipertensiva triple. El objetivo primario de este estudio fue evaluar los efectos antihipertensivos a bajas dosis de espironolactona (espironolactona 25 mg) en pacientes con hipertensión arterial resistente y diabetes mellitus tipo 2 medidos por monitorización ambulatoria a las 16 semanas de inicio de tratamiento. El estudio fue completado con 112 pacientes de los cuales 57 recibieron espironolactona y 55 placebos. Se concluyó que bajas dosis de espironolactona produce una marcada disminución de la presión arterial y mínimos efectos sobre la creatinina y albumina urinaria en pacientes de alto riesgo con hipertensión arterial resistente y *diabetes mellitus* tipo 2.¹⁴

En el año 2012, en Francia, Brodie G *et.al* publicó un estudio prospectivo abierto ciego el cual evaluó combinaciones de fármacos antihipertensivos para el control de la hipertensión arterial refractaria. Se logró contar con una población de 167 pacientes, quienes presentaban el diagnóstico de hipertensión arterial resistente y contaban con presiones arteriales mayor de 135/85mmhg a pesar del tratamiento antihipertensivo con irbesartan 300mg/día, hidroclorotiazida 12,5mg/día y amlodipino 5mg/día; la población obtenida fueron randomizados en dos grupos: bloqueador secuencial de nefrona (grupo 1), el cual contaba con 85 pacientes y bloqueador secuencial del sistema renina-angiotensina (grupo 2) de 82 pacientes. A las cuatro semanas de tratamiento antihipertensivo se agregó espironolactona 25mg al grupo 1 o ramipril

5mg/día al grupo 2, el tratamiento se incrementó en la semana 4, 8 o 10 si la presión arterial medida en casa persistía mayor de 135/85mmhg administrándosele furosemida 20mg, 4mg y posteriormente amilorida 5mg en el grupo 1 o ramipril 10mg, bisoprolol 5mg/día y bisoprolol 10mg/día en el grupo 2; se buscó como objetivo primario reducción de la presión arterial sistólica al año de tratamiento.

Este estudio concluyó que pacientes con hipertensión arterial resistente la secuencia de bloqueo de nefrona que contó con la administración de espironolactona, furosemida, amilorida induce una larga y mejor tolerada reducción de la presión arterial y es más efectivo que la secuencia de tratamiento bloqueador del sistema renina angiotensina, siendo más efectiva el tratamiento diurético sobre los otros fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina.¹⁵

En 2012, Rodilla E *et al.* desarrollaron una investigación en España de tipo observacional retrospectivo comparativo que incluyó como población de estudio pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente, en quienes se valoró el uso de espironolactona o doxazocina como parte del tratamiento de la hipertensión arterial. Se logró evaluar a 181 pacientes y se valoró el uso de espironolactona o doxazocina como parte del tratamiento de la hipertensión arterial. La investigación determinó que la presión arterial sistólica se redujo en 28mmhg (p menor de 0,001) y la presión arterial diastólica en 12 mmhg en aquellos pacientes que recibieron espironolactona; en el grupo que recibió doxazocina logró una disminución de la presión arterial sistólica de 16mmhg y 7mmhg presión arterial diastólica, lo que constituyó una disminución estadísticamente significativa.

Al final del periodo de seguimiento ,se observó que el 30% de los pacientes tratados consiguieron el control de la presión arterial siendo este mayor en el grupo que recibió espironolactona con 39% versus del grupo que recibió doxazocina con 23%; se concluyó que aquellos pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente el añadir espironolactona o doxazocina al tratamiento antihipertensivo habitual se consigue una disminución significativa de la presión arterial el cual pareciera ser mayor en aquellos que reciben espironolactona.¹⁶

2.2 Bases teóricas

Hipertensión arterial

La Hipertensión arterial se define como una presión arterial medida en consulta de 140/90mmhg o más. Sin embargo, los datos epidemiológicos muestran continuamente reacciones positivas entre riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria y ACV (accidente cerebrovascular) con cifras de presión arterial sistólica o diastólica de tan solo 115/75mmhg. Por otra parte, el conjunto actual de indicios procedentes de estudios controlados aleatorizados no permite que los expertos lleguen a un consenso sobre la recomendación de administrar medicamentos antihipertensivos a pacientes de alto riesgo con presión arterial en el intervalo correspondiente a prehipertensión de 120-139 / 80-89mmhg.³¹

En la mayoría de los pacientes con hipertensión primaria, hay algunas conductas que contribuyen a la elevación de la presión arterial como, La nicotina, contenida en el humo de los cigarrillos aumenta transitoriamente la presión arterial en 10 a 20 mmhg,

lo que eleva la presión arterial diurna media en los fumadores habituales; el alcohol en bebedores moderados de 1 a 2 copas al día el riesgo de hipertensión es menor pero esta hipertensión se puede incrementar en bebedores empedernidos; el consumo de cafeína provoca normalmente solo un aumento pequeño y transitorio de la presión arterial que, en algunos sujetos, crea habituación después de la primera taza de café.

El riesgo de sufrir hipertensión no se modifica en función del consumo de café, pero aumenta de forma importante cuando se consume cafeína en bebidas de soda; parece por tanto que el café contiene polifenoles antioxidantes protectores, que no se encuentran en las sodas. La inactividad física habitual aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión, al igual que las dietas con poco contenido de fruta fresca se asocian al aumento de riesgo de desarrollar hipertensión, pero los dos determinantes conductuales más importantes de la hipertensión son el consumo excesivo de calorías y de sodio en donde se observa que hasta en el 50% de los casos de hipertensión son secundarios a la obesidad.

Genéticamente la concordancia de la presión arterial es mayor en las familias que en los sujetos no relacionados, mayor entre los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, y mayor entre los hermanos biológicos que entre los hermanos adoptivos que viven en el mismo hogar. Datos de Framingham Heart Study indican que el 1 – 2% de la población general adulta tiene mutaciones genéticas subyacentes a los síndromes de pérdida de sal pediátricos, que podrían conferir resistencia frente a la hipertensión primaria.

La hipertensión arterial sistólica aislada en adolescentes y adultos jóvenes es también el tipo principal en los adultos jóvenes de 17 a 25 años de edad. Las anomalías hemodinámicas principales son el aumento del gasto cardiaco y rigidez de la aorta ambas reflejan presuntamente un sistema nervioso simpático hiperactivo.

La hipertensión diastólica en la edad mediana (30 a 50 años), cuando se diagnostica entre estas edades, el patrón de presión arterial más frecuentes es la elevación de la presión diastólica con una presión sistólica normal (hipertensión diastólica aislada) o elevada (hipertensión combinada sistólica y diastólica). Esta es la hipertensión arterial esencial clásica. Sin tratamiento La hipertensión diastólica aislada evoluciona a la forma de hipertensión combinada sistólica y diastólica. La vasoconstricción que se produce en las arteriolas de resistencia es consecuencia del aumento del estímulo neurohumoral y la reacción autorreguladora del musculo liso vascular ante un volumen plasmático expandido, debido, este último, al deterioro de la capacidad renal de excretar sodio.

La hipertensión arterial sistólica aislada es más frecuente en personas mayores después de los 55 años. En los países desarrollados, la presión sistólica aumenta constantemente con la edad, mientras que la presión diastólica aumenta hasta los 55 años y después comienza un descenso progresivo.

Fisiopatológicamente existe una multitud de mecanismos neurohumorales, renales y vasculares que interaccionan entre sí y contribuyen en grados variables a esas formas hemodinámicas diferentes de la hipertensión ⁽³¹⁾.

Mecanismos de la hipertensión arterial.

Mecanismos renales de la hipertensión arterial

La dieta estadounidense prototípica es rica en NaCl y la mayor parte de la sal dietética proviene de alimentos procesados. Aunque los hombres consumen unos 10,7gr de NaCl diarios estimados y las mujeres 7,3grs, se recomienda una ingesta diaria menor de 5,8grs de NaCl para la población general y 3,7grs en personas con hipertensión o pre-hipertensión. Si la industria alimentaria accediera a procesar alimentos sabrosos con una reducción del contenido en sal, el descenso de esta en la dieta reduciría probablemente el número anual de casos nuevos de cardiopatía isquémica en 60 000 – 120 000, los ACV (accidente cerebrovascular) en 32 000 – 66.000 y los Infarto de miocardio nuevos en 54 000-99 000 y el número total de fallecimientos por todas las causas descendería en 44 000-92 000.

Mecanismos vasculares

Las alteraciones de la estructura y función de las arterias pequeñas y grandes tienen un papel central en la patogenia y la progresión de la hipertensión.

El recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos es esencial para mantener la salud vascular y constituye una defensa importante frente a la hipertensión. El endotelio disfuncionante se caracteriza por el deterioro de la liberación de los factores de relajación derivados del endotelio (óxido nítrico o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio) y el aumento de la liberación de los factores derivados del endotelio con acciones constrictoras, proinflamatorias, protromboticas y de crecimiento.³¹

Con el tiempo, la disfunción de las células endoteliales, la activación neurohumoral y la elevación de la presión arterial provoca el remodelamiento de los vasos sanguíneos, que perpetúa aún más la hipertensión. El incremento del grosor de la media en relación con el diámetro de la luz (aumento del cociente media: luz) es el factor distintivo del remodelado hipertensivo en las pequeñas y grandes arterias.

Mecanismos hormonales

La activación del sistema renina angiotensina aldosterona es uno de los mecanismos más importantes que contribuyen a la disfunción de las células endoteliales, el remodelado vascular y la hipertensión. La renina, una proteasa producida únicamente por las células yuxtaglomerulares renales, escinde el angiotensinogeno a angiotensina I, que se convierte a su vez mediante la enzima convertidora de angiotensina en angiotensina II. La enzima convertidora de angiotensina es más abundante en los pulmones, pero también está presente en el corazón y la vasculatura sistémica. La interacción de la angiotensina II con los receptores AT1 acoplados a proteína G activa numerosos procesos celulares que contribuyen a la hipertensión y aceleran el daño de órganos diana en la hipertensión. Entre ellos incluyen la vasoconstricción, la generación de especies reactivas de oxígeno, la inflamación vascular, el remodelado vascular y cardiaco, y la producción de aldosterona, el principal mineralocorticoide. También hay cada vez más evidencias que indican que la aldosterona, la Angiotensina II e incluso la renina y la prorenina activan varias vías de señalización que puedan dañar la salud vascular y causar hipertensión³¹

Diagnóstico de la hipertensión

Las recomendaciones del octavo reporte del Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC 8) clasifican la presión arterial en normal, prehipertensión o hipertensión en función de la media de dos o más lecturas realizadas en dos o más consultas. Sin embargo, esas mediciones de la consulta a menudo sobreestiman la presión arterial.³¹

Clasificación de la hipertensión arterial

La relación continua existente entre la presión arterial y las complicaciones cardiovasculares y renales hace difícil establecer la distinción entre normotensión e hipertensión arterial cuando estas se basan en valores de corte de la presión arterial.

Sin embargo, en la práctica, los valores de corte de la presión arterial se utilizan universalmente, tanto para simplificar la estrategia diagnóstica como para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento. La clasificación recomendada no ha variado desde las ediciones de la guía sobre Hipertensión arterial de la ESH/ESC de 2003 y 2007; se denomina hipertensión arterial como una presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mmhg o una presión arterial diastólica mayor igual de 90 mmhg, según la evidencia derivada de ensayos controlados aleatorizados que indican que en pacientes con estos valores de presión arterial, las reducciones inducidas por tratamiento farmacológico son beneficiosas. Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos, mientras que se adoptan otros criterios, basados en percentiles, para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos de estudios de intervención en estos grupos de edad.³⁰

CATEGORÍA	SISTÓLICA		DIASTÓLICA
Optima	Menos de 120	y	Menos de 80
Normal	120 – 129	y/o	80 – 84
Normal Alta	130 – 139	y/o	85 – 89
HTA grado 1	140 – 159	y/o	90 – 99
HTA grado 2	160 – 179	y/o	100 – 109
HTA grado 3	Mayor igual 180	y/o	Mayor igual 110
HTA sistólica aislada	Mayor igual 140	y/o	Menor 90

Manejo de la hipertensión

Cambio en el estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida pueden influir en la presión arterial y aportan una base para la intervención y tratamiento de la hipertensión. El conjunto de indicios disponibles en la actualidad sobre los tipos de dietas y sobre los componentes específicos de las dietas tiene suficiente fiabilidad para hacer recomendaciones tanto en el ámbito de la población y de la salud pública como en el tratamiento de pacientes individuales.

Es conveniente considerar las limitaciones respecto al estilo de vida y al tratamiento de la presión arterial. Pocos estudios han evaluado los efectos en los criterios de valoración cardiovascular de las intervenciones en el estilo de vida y la mayoría utiliza la presión arterial como criterio indirecto de valoración. En segundo lugar, el efecto del cambio del estilo de vida en la presión arterial y en los criterios de valoración

cardiovascular puede variar según el sexo, edad y la etnia. Pocos estudios de intervención en el estilo de vida contienen un número suficiente de adultos mayores o de grupos minoritarios para obtener indicios sólidos sobre recomendaciones específicas para estos grupos importantes.

En los últimos años, se han estudiado de manera exhaustiva dos tipos de dietas en relación con la normalización de la presión arterial: la dieta mediterránea y la dieta DASH (dietary approaches to stop hypertension).

Con respecto a la dieta mediterránea, publicaciones recientes han aumentado el interés de los especialistas cardiovasculares con respecto a esta dieta. Estudios ponen de manifiesto una mejoría global de los criterios de valoración cardiovascular en los grupos de intervención dietética con disminución del accidente cerebrovascular, un criterio de valoración muy relacionado con la hipertensión arterial. El consumo de una dieta mediterránea estaba correlacionado con una mejora de los numerosos marcadores asociados a beneficios cardiovasculares desde descenso en la presión arterial a efectos antiinflamatorios, reflejados en una disminución de la concentración de proteína C reactiva. Sin embargo las directrices más recientes ACC/AHA sobre el cambio del estilo de vida consideraron débil la solidez de los indicios sobre el consumo de una dieta mediterránea en comparación con una dieta baja en grasa a pesar de que la presión arterial bajo entre 2 a 7 mmhg despues de la intervención.

Fármacos antihipertensores

Aunque todas las personas hipertensas deben prestar atención a las medidas de estilo de vida resumida antes, la mayoría necesita también un tratamiento farmacológico para optimizar los resultados. Bajar la presión arterial sistólica es la mejor manera de disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular.

La mayoría de las directrices de prácticas recomiendan iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial con una o más de las tres clases siguientes de antihipertensores de elección: 1) calcio antagonistas, 2) inhibidores del sistema renina angiotensina, o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina, 3) diuréticos tiazídicos. Muchos ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis han mostrado que estos fármacos disminuyen el riesgo de episodios cardiovasculares mortales y no mortales. Si se combinan, tienen efectos aditivos o sinérgicos.

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas (AC) son antihipertensores con gran aceptación. Su tolerabilidad es buena en general; no es necesario un seguimiento con análisis de sangre y han demostrado su seguridad y su eficacia en muchos ensayos controlados aleatorizados extensos. Los AC también tienen efectos anti anginosos y antiaritmicos y pueden proteger mejor del accidente cerebrovascular que otros fármacos antihipertensores.³¹

Todos los calcio - antagonistas bloquean la apertura de canales de calcio regulados por voltaje en los miocitos cardiacos y en células musculares lisas vasculares. Bajan la presión arterial, porque producen dilatación arterial periférica, con un orden de potencia dihidropiridinas mayor que diltiacem y este último mayor que verapamilo.

Dentro de los efectos colaterales, el edema vasogénico, por dilatación arterial selectiva es uno de los más frecuentes y se caracteriza por un edema en tobillos dosis dependiente, aunque este efecto puede responder bien al tratamiento concomitante con un IECA o un ARA quienes producen una dilatación arterial y venosa equilibrada.

Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona

Son otro grupo de fármacos antihipertensivos los cuales son mejor tolerados por los pacientes. Un extenso estudio de denominación Ongoing Telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial (ONTARGET) mostró efectos parecidos del ramipril y el telmisartan para disminuir los episodios cardiovasculares y prevenir el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos con alto riesgo. Otros datos indican que los ARA pueden proteger algo más contra el accidente cerebrovascular. Sin embargo, en general, los resultados de muchos ensayos controlados aleatorizados no han confirmado la hipótesis de que los inhibidores SRA tienen efectos beneficiosos independientemente de presión arterial en pacientes hipertensos.

En monoterapia los IECA son, por lo general, menos efectivos para bajar la presión arterial en pacientes negros y en pacientes mayores con hipertensión con renina baja, pero son bastante efectivos en estos grupos, si se combinan con un calcio-

antagonista o con un diurético en dosis baja. Los IECA y ARA se han convertido en fármacos antihipertensores de elección en los pacientes con enfermedad renal crónica diabética y no diabética, pero los indicios señalan que los inhibidores del sistema renina angiotensina producen más protección renal que otros antihipertensores no solo en la enfermedad renal crónica con proteinuria. La comparación frente a frente en el extenso estudio ONTARGET ha indicado que los IECA y los ARA tienen efectos parecidos en la función renal. En las personas hipertensas con una función renal inicial normal, los IECAS y los ARA no tienen más efecto renoprotector que otras clases farmacológicas antihipertensores.³¹

Dentro de los efectos colaterales se dice que los inhibidores del sistema renina angiotensina están contraindicados en el embarazo, porque causan agenesia renal fetal y otras anomalías congénitas. Uno de los efectos colaterales más frecuente de los IECA es la tos seca, con más frecuencia en pacientes de raza negra y más todavía en asiáticos. Si el paciente presenta uno de estos efectos adversos se recomienda el uso de un ARA, aunque tanto los IECA como los ARA pueden provocar hiperpotasemia sobre todo en aquellos pacientes que presenten cuadro de insuficiencia renal o de diabetes con acidosis tubular renal tipo 4. En los pacientes con IRC estadio 3 con proteinuria, el inicio de tratamiento con un IECA o un ARA se asocia a menudo a un pequeño aumento transitorio de la creatinina sérica. Puede mantenerse el tratamiento a menos que la creatinina suba más de un 30%, una indicación para bajar la dosis o para suspender el tratamiento de manera provisional.

Diuréticos

Están dentro de los antihipertensores más antiguos y efectivos. Aunque son baratos, también lo son las formas genéricas de la mayor parte de las demás clases de fármacos antihipertensores. Los diuréticos han sido la pieza clave del tratamiento antihipertensor desde el primer informe del Joint National Committee (JNC) en 1977.

Varios ensayos controlados aleatorizados han mostrado que los diuréticos tiazídicos disminuyen los episodios coronarios, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardiaca en pacientes ancianos. En el estudio ALLHAT, el diurético fue tan efectivo como el IECA y el calcio-antagonista para prevenir los episodios coronarios y los accidentes cerebrovasculares, más efectivo que el calcio-antagonista para prevenir insuficiencia cardiaca y, en pacientes negros, más efectivo que el IECA para prevenir accidentes cerebrovasculares.

En combinación con la mayoría de las demás clases de fármacos antihipertensores, los diuréticos tienen un efecto sinérgico en la disminución de la presión arterial, pero en el estudio ACCOMPLISH más reciente, la combinación de un IECA con un calcio-antagonista logró mejores resultados que la combinación con hidroclorotiazida. A pesar de la gran aceptación de la hidroclorotiazida, la mayor parte de los estudios clínicos que apoyan el efecto beneficioso del tratamiento diurético en la hipertensión no emplean hidroclorotiazida sino clortalidona, un diurético seudotiazídico más potente y con acción más prolongada que la hidroclorotiazida. Los diuréticos tiazídicos y seudotiazídicos tienen más efectos metabólicos y producen más disfunción eréctil que los IECA o los calcio-antagonistas y la tasa de abandono es más alta.

El mecanismo de acción de estos diuréticos se basa en la contracción del volumen sanguíneo produciendo como consecuencia el descenso inicial de la presión arterial. al avanzar el tratamiento, el volumen sanguíneo se restablece de manera parcial y los vasodilatadores mantienen la acción antihipertensora.

Aunque en la práctica clínica se ha utilizado de manera generalizada, la hidroclorotiazida, la clortalidona es más apropiada según estudios de medicina basada en evidencia. La mayor efectividad de la clortalidona que de la hidroclorotiazida se observó en el análisis no predeterminado del estudio multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), que mostró mejores resultados con la clortalidona. Una dosis de 25mg de clortalidona es más o menos equivalente en potencia a una dosis de 50mg de hidroclorotiazida. Los diuréticos de asa son menos efectivos como antihipertensores y deben reservarse para tratar la hipertensión en presencia de enfermedad renal crónica avanzada (estadio 3 o más). La clortalidona puede ser efectiva también en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3.

Los diuréticos aumentan la potencia de todas las demás clases de antihipertensores. Dentro de los efectos colaterales de los diuréticos tiacídicos y seudotiacídicos es el hecho que pueden empeorar la intolerancia a la glucosa (sobre todo en altas dosis o en combinación con un B-bloqueante), pueden causar hipopotasemia e hipomagnesemia, desencadenar gota y aumentar los lípidos séricos con aumento de los triglicéridos en el hígado. Otro efecto es la dermatitis fotosensible el cual es poco frecuente. Estos fármacos tienen mayor potencial de producir disfunción eréctil y son la causa más frecuente de hiponatremia grave, sobre todo en ancianos. En pacientes

hipertensos con enfermedad renal crónica, una dosis alta de diuréticos de asa puede desencadenar una insuficiencia renal aguda, sobre todo si se combina con una dosis alta de IECA o de ARA ⁽³¹⁾.

Antagonistas de la aldosterona

Dentro de este tenemos a la espironolactona en dosis de 12,5 a 100mg, se utiliza mucho como fármaco adicional efectivo en los casos difíciles de hipertensión difícil. Esta recomendación está basada en series de casos monocéntricas pequeñas y en el análisis no predeterminado del estudio ASCOT, en el que se utilizó la espironolactona (12,5 a 25mg diarios) como tratamiento de cuarta línea. La eplerenona es un antagonista más específico que evita los infrecuentes efectos colaterales sexuales de la espironolactona en dosis bajas (ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil, metrorragia). Es importante observar que en pacientes con nefropatía debe evitarse la hiperpotasemia.

Beta Bloqueantes

Los B-Bloqueantes vasodilatadores tipo labetalol, carvedilol y nebivolol son también fármacos adicionales muy efectivos en la hipertensión difícil, a diferencia de los B-bloqueadores clásicos como por ejemplo metoprolol, atenolol.

En cuanto a su mecanismo de acción, al iniciar el tratamiento con un B-bloqueador clásico, la presión arterial cambia poco al principio debido a un aumento compensador de la resistencia periférica que contrarresta el descenso del gasto cardiaco pero al pasar el tiempo esta presión arterial baja de manera progresiva al relajarse la

vasculatura periférica, por tanto, el efecto antihipertensor del b-bloqueo implica disminución del gasto cardiaco (receptor B1), de la liberación de renina (receptor B1) y de la liberación de noradrenalina (receptor B2 pre-sinápticos). El prototipo de b-bloqueante, el propranolol, bloquea de manera no selectiva tanto receptores B1 como receptores B2. Otros b-bloqueantes clásicos como metoprolol, atenolol, acebutolol y bisoprolol son relativamente cardioselectivos. En dosis bajas tienen más efecto inhibitor de los receptores b1 sobre los receptores b2 pero la selectividad se pierde en dosis altas. Los B-bloqueantes vasodilatadores, como el labetalol o el carvedilol, bloquean también los receptores adrenérgicos alfa, mientras que nebivolol estimula la producción endógena de óxido nítrico.

Estos B-bloqueantes ordinarios tienen un efecto antihipertensor débil. Es así que varios estudios controlados aleatorizados y metaanálisis han indicado que estos B-bloqueantes como atenolol y metoprolol protegen contra accidentes cerebrovasculares menos que los IECAS, los calcio-antagonistas o los diuréticos y además no disminuyen la mortalidad por cualquier causa. Estos B-bloqueantes ordinarios aumentan también el riesgo de diabetes, sobre todo combinados con diuréticos. Los efectos colaterales frecuentes como cansancio producen una tasa de abandono alta.

Los B-bloqueadores deben ser usados con cuidado porque pueden empeorar la conducción cardiaca y pueden desencadenar un broncoespasmo agudo en adultos que tuvieron asma en la infancia. Todos los B-bloqueadores producen un incremento en el peso.

Los B-bloqueantes vasodilatadores son antihipertensores mucho más potentes y no empeoran la tolerancia a la glucosa pero no se han evaluado en ensayos controlados aleatorizados extensos. Tampoco existe información sobre si el nebivolol de marca es más cardioprotector que el carvedilol.³¹

En cuanto al mecanismo de acción estos fármacos producen vasodilatación periférica, porque bloquean la interacción de la noradrenalina con los receptores alfa adrenérgicos vasculares y de este modo bajan la presión arterial. Al aumentar el flujo sanguíneo en el musculo esquelético, los alfa-bloqueantes aumentan la sensibilidad a la insulina. Mejoran los síntomas prostáticos, porque dilatan el músculo liso uretral.

Simpaticomimético centrales

La estimulación de los receptores adrenérgicos alfa2 post-sinápticos y de los receptores de imidazolina en el sistema nervioso central disminuye la descarga simpática central, mientras que la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa2 pre-sinápticos produce inhibición retrograda de la liberación de noradrenalina por los terminales nerviosos simpáticos periféricos. Estas acciones combinadas disminuyen el impulso adrenérgico en el corazón y en la circulación periférica.

Estos simpaticolíticos centrales deben reservarse para el tratamiento por vía oral a corto plazo de la crisis hipertensiva. Son antihipertensores potentes que pueden ser necesarios como tratamiento adicional en la hipertensión muy difícil, pero sus problemáticos efectos colaterales en el sistema nervioso central disminuyen la calidad de vida. Para evitar la hipertensión de rebote entre las dosis, debe administrarse

clonidina de acción corta cada 6 a 8 hrs o si es posible debe bajarse la dosis de manera gradual hasta suspender el tratamiento.

Vasodilatadores directos

El minoxidilo y la hidralacina son vasodilatadores arteriales hiperpolarizantes potentes que abren los canales de potasio sensibles al ATP. Ambos fármacos producen una vasodilatación arterial rápida y selectiva que da lugar a una activación simpática refleja intensa y taquicardia. La hidralazina es útil para tratar la insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes negros no hispanos, en los que la cardiopatía hipertensiva es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca. La hipertensión grave asociada a enfermedad renal crónica avanzada es la indicación principal del minoxidilo, que debe combinarse con un B-bloqueante para evitar taquicardia refleja excesiva y con un diurético de asa para evitar la retención excesiva de líquido. En estas circunstancias, iniciar la hemodiálisis es por lo general una manera más efectiva de normalizar la hipertensión.

Para el diagnóstico de HTA refractaria, se debe considerar múltiples factores los cuales pueden influir en un inadecuado diagnóstico de HTA refractaria y podríamos estar frente a un cuadro de pseudohipertensión; estos factores pueden ser personales, sociales, culturales, HTA de bata Blanca, HTA secundaria entre otros.

En estudios con fármacos, para lograr el manejo adecuado de la HTA refractaria, se evidencia que la espironolactona es un fármaco antialdosteronico que mediante este mecanismo de acción producen un descenso de la presión hasta en un 60% de los

casos. Otros fármacos también son usados para controlar la HTA refractaria como son la Doxazocina; se evidencia que producen también descenso de la PA en menor intensidad que la espironolactona pero además se observa mayores efectos secundarios sobre todo efectos hipotensores motivo por el cual son de uso limitado.

Otros estudios basados en denervación renal se observan buenos resultados sin embargo son procedimientos cruentos que además requieren de un gran logística endovascular el cual no es accesible en muchos lugares.³¹

2.3 Definiciones de términos básicos

Accidente cerebrovascular: Es un tipo de enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro. Los síntomas pueden aparecer de forma gradual o repentina, pero las causas subyacentes de un accidente cerebrovascular generalmente están presentes muchos años antes.³¹

Esfigmomanómetro: Instrumento utilizado para la toma de la presión arterial³¹.

Hipertensión arterial: Es definido como Presión Arterial mayor de 140/90mmhg el cual debe ser tomado según los criterios de toma de presión arterial ³¹.

Hipertensión arterial pseudoresistente: Se le denomina a una percepción errónea de la Hipertensión Arterial Refractaria el cual puede obedecer a múltiples factores²².

Hipertensión arterial de bata blanca: Es aquella hipertensión arterial únicamente demostrable durante la consulta médica. Puede ser una de las causas de Pseudoresistencia.³¹

Hipertensión arterial secundaria: Hipertensión de causa conocida³¹.

Hipertensión arterial resistente o refractaria: Hipertensión arterial no controlada a pesar del tratamiento con 3 antihipertensivos a dosis plenas en donde además dentro de dicho tratamiento debe incluir un diurético.⁶

Hipertrofia ventricular: Aumento o incremento de volumen de la masa muscular cardiaca con finalidad de vencer la oposición a la salida de la sangre del corazón³¹.

Obesidad: se considera obesidad a la presencia de un Índice de masa corporal mayor de 30kg/m².³¹

Órgano blanco: Daño a nivel de la microvasculatura arterial de un órgano producido por el no control de la Hipertensión Arterial que generalmente involucra: ojos, riñón, cerebro, corazón.¹

Simpaticomimético: Fármaco que simula los efectos de la hormona epinefrina (adrenalina).³¹

CAPÍTULO III. HIPOTESIS Y SUS VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

No tiene por ser descriptivo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Efecto del antihipertensivos beta bloqueadores	Fármaco antihipertensivo bloqueador de receptores b-adrenérgicos produciendo disminución de la Presión arterial por: disminución del gasto cardiaco, resistencia vascular periférica y producción óxido nítrico.	Cualitativa	Presión arterial	Nominal	Controlada: < 140/90 No controlada: >140/90	Historia clínica
Efecto del antihipertensivos antagonista receptor de aldosterona	Fármaco antihipertensivo que produce disminución de la Presión arterial al inhibir los efectos de la aldosterona por bloqueo de estos receptores; y a nivel del musculo liso arteriolar se evita la vasoconstricción.	Cualitativa	Presión arterial	Nominal	Controlada: < 140/90 No controlada: >140/90	Historia clínica
Efecto de antihipertensivos alfa agonista.	Fármaco antihipertensivo que produce disminución de la Presión arterial por agonismo de los receptores alfa adrenérgico central inhibiendo la transmisión simpática hacia el corazón y sistema vascular periférico	Cualitativa	Presión arterial	Nominal	Controlada: < 140/90 No controlada: >140/90	Historia clínica

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Observacional, descriptivo, cualitativo, retrospectivo, longitudinal y de estadística inferencial.

4.2 Diseño muestral

Población universo: Todos los pacientes con hipertensión arterial del Hospital María Auxiliadora.

Población de estudio: Pacientes con hipertensión arterial refractaria del servicio de Cardiología del Hospital María Auxiliadora.

Muestra: Por conveniencia. Son 60 pacientes, durante 2017, con HTA refractaria: 20 han recibido tratamiento de antihipertensivos beta bloqueadores; 20, antihipertensivos antagonista receptor de aldosterona y 20, alfa agonista.

Criterios de inclusión

Historias clínicas de pacientes que acuden a la consulta médica del servicio de Cardiología con diagnóstico de HTA refractaria.

Historias clínicas de pacientes en donde se consignen tratamiento antihipertensivo a dosis plenas con tres antihipertensivos incluyendo un diurético.

Historias clínicas de pacientes hospitalizados en servicio de Emergencia con diagnóstico de hipertensión.

Criterios de exclusión

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de HTA secundaria.

Presencia de patologías que condicionan cuadro de HTA.

Historias clínicas de pacientes quienes no cumplan criterios de HTA refractaria.

Pacientes con crisis hipertensiva que requieran tratamiento de emergencia.

Pseudohipertensión

4.3 Procedimientos de recolección de datos

Se recolectarán historias clínicas de pacientes que acuden a la consulta médica del servicio de Cardiología y servicio de Emergencia con diagnóstico de hipertensión arterial resistente correspondiente a los últimos dos años (2016-2017), Seguidamente, se buscará respuesta a nuevo fármaco antihipertensivo instaurado, el cual puede ser un beta bloqueador, un agonista alfa adrenérgico o un antagonista de aldosterona y la respuesta correspondiente a dicho tratamiento. Se buscará mantener la presión arterial con valores menores de 140/90 mmhg.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para el procesamiento de datos y análisis de datos, se desarrollará de acuerdo a la metodología de tabulación en Microsoft Excel, para luego aplicar el sistema estadístico de SPSS. Se contrastarán los resultados con las variables dependientes e independientes.

4.5 Aspectos éticos

El trabajo de investigación cumple normas éticas de Helsinki. Al ser una investigación retrospectiva, solo se realizará la revisión de historias clínicas, y se respetará el anonimato de los pacientes.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Patrick Rossignol, Brian Lee Claggett, Jiankang Liu, Orly Vardeny, Bertram Pitt, Faiez Zannad, and Scott Solomon et al. Spironolactone and Resistant Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Hypertension* 2017. Extraído el 10 de enero del 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx210>.

2. Wong GWK, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3*, 2016. Extraído el 10 de enero del 2018. Disponible en: www.cochranelibrary.com. DOI: 10.1002/14651858.CD007451.pub2.

3.- Chunbin Wang ,MD,Bo Xiong, MD,Jing Huang, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation* xx, 1–10 1443-9506 2016. Extraído el 10 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27118266>

4.- Brent M. Egan, Marilyn A. Laken, Susan E. Sutherland, Douglas O. Fleming, Anne G. Cook, William H. Hester, Kelly W. Jones, Gerard C. et al . Aldosterone Antagonists or Renin-Guided Therapy for Treatment-Resistant Hypertension: A Comparative Effectiveness Pilot Study in Primary Care. *American Journal of Hypertension* 29(8):976-83 - 2016. Extraído el 10 de enero del 2018. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076600.

5. Sarah-Jo Sinnott, Laurie A Tomlinson, Adrian A Root, Rohini Mathur, Kathryn E Mansfield, Liam Smeeth and Ian J Douglas. Comparative effectiveness of fourth-line

anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology* 0(00) 1–11, 2016. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856806>.

6. Williams Bryan, MacDonald M Thomas, Morant Steve, Webb J David, Sever Peter, McInnes Gordon, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* ; 386(10008): 2059–68 ;2015. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)

7. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens.* 28(11):1376-85; 2015. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801902>.

8. Gavin WK Wong, James M Wright et al. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2.* Art. No.: CD007452; 2014. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585007>.

9. Jan Vaclavík, MD, PhD, Richard Sedláčková, MD, Jiří Jarkovský, PhD, Eva Kocianová, MD, and Miloš Taťborský, MD, PhD. Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT) . *Medicine* 93 (27):e162) December 2014. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501057>.

10. Thomas D Giles, Michael A Weber, Jan Basile, Alan H Gradman, David B Bharucha, Wei Chen, Manoj Pattathil, et.al. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study.

Lancet 383: 1889–98- 2014. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881993>.

11.G Liu, X-X Zheng, Y-L Xu, J Lu, R-T Hui and X-H Huang. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *Journal of Human Hypertension* 1–8; (2014). Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078487>.

12. SM Saul, DA Duprez, W Zhong, GA Grandits and JN Cohn et al. Effect of carvedilol, lisinopril and their combination on vascular and cardiac health in patients with borderline blood pressure: the DETECT Study. *Journal of Human Hypertension* 27, 362–367 (2013). Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190794>

13. Facundo Martín Bertera, Julieta Sofía Del Mauro, Valeria Lovera, Diego Chiappetta, Ariel Hector Polizio, Carlos Alberto Taira and Christian Hořcht. Acute effects of third generation b-blockers on short-term and beat-to-beat blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *The Japanese Society of Hypertension* 36, 349–355 - 2013. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364340>

14. Christina S. Oxlunda, Jan E. Henriksena, Lise Tarnowb, Karoline Schousboec, Jeppe Gramd, and Ib A. Jacobsen, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *Journal of Hypertension* 31:2094–2102 – 2013. Extraído el 11 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107738>

15. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J*

Hypertens. 30(8):1656-64; 2012. Extraído el 12 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728905>.

16. Rodilla Enrique, Costa A José, Pérez-La higuera Francisco, Baldó Emilio, González Carmen, Pascual M José. Uso de espirolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria. Rev Esp Cardiol. 62(02):158-66; 2012. Extraído el 12 de enero del 2018. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/uso-espirolactona-o-doxazosina-pacientes/articulo/13132049>.

17. Alonso Juan, Hipertensión arterial resistente o refractaria. Rev Urug Cardiol 27(3): 431-442 – 2012. Extraído el 12 de enero del 2018. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202012000300023

18. Mark I. Davis, Filion B. kristian, Zhang David, Eisenberg J. Mark, Afilalo Jonathan, Schiffrin L. Ernesto, et al. Effectiveness of Renal Denervation Therapy for Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC. . 62(3): 231-41; 2013. Extraído el 12 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23644092>

19. Konstantinos P. Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Kyriakos Dimitriadis, Athanasios Kordalis, Dimitrios Aragiannis, Panagiotis Vasileiou, et al. Cardiovascular prognosis of severe resistant hypertension among uncontrolled hypertensives: a 4-year prospective study. JACC 67(13) 123-28 - 2013. Extraído el 14 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054168>

20.Vardeny Orly, Jhund Pardeep, Gupta Deepak, Cheng Susan, Fuchs Flavio, Claggett Brian, et al. Resistant Hypertension Is Associated with an Increased Risk for

Incident Heart Failure in the ARIC Study .JACC. 63(12)1261-99; 2014. Extraído el 14 de enero del 2018. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/81987392.pdf>.

21. Weinrauch A. Larry, Desai S. Akshay, Skali Hicham, D'Elia A John. Risk Stratification of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. JACC. 61 (24), 2468–70; 2013. Extraído el 14 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623913>.

22. Mancia Giuseppe, Fagard Robert, Narkiewicz Krzysztof, Redon Josep, Zanchetti Alberto, Böhm Michael, et all. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 66(10):880-84; 2013. Extraído el 14 de enero del 2018. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-practica-clinica-esh-esc-2013/articulo/90249392>.

23. Daugherty L. Stacie, Powers J. David, Magid J. David, Masoudi A. Frederick, Margolis L. Karen, O'Connor J. Patrick, et all. The Association Between Medication Adherence and Treatment Intensification With Blood Pressure Control in Resistant Hypertension. Hypertension. 60(3) 303-09; 2012. Extraído el 14 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733464>.

24. Bisognano D. John, Bakris George, Nadim K. Mitra, Sanchez Luis, Kroon A. Abraham A., Schafer Jill, et all. Baroreflex Activation Therapy Lowers Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 58(7)765-73; 2012. Extraído el 14 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816315>

25. Hanselin R. Michele, Saseen J. Joseph, Allen R. Richard, Marrs C. Joel, Nair V. Kavita. Description of Antihypertensive Use in Patients With Resistant Hypertension rescribed Four or More Agents. *Hypertension*. 58(3)1008-13; 2011. Extraído el 15 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042809>.

26. Brinker Stephanie, Pandey Ambarish, Ayers Colby, Price Angela, Raheja Prafull, Arbique Debbie, et all. In Therapeutic Drug Monitoring Facilitates Blood Pressure Control in Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*: 63 (8) 843-9. 2014. Extraído el 15 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374549>.

27. Dudenbostel T., Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *Journal of Human Hypertension*.: 26(10), 281–87. 2012. Extraído el 15 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654850>.

28. Gaddam K., Pimenta E., Thomas SJ., Cofield SS., Oparil S., Harding SM., Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of Human Hypertension*. 24(3), 532–537. 2010. Extraído el 16 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20016520>

29. Daugherty L. Stacie, Powers J. David, Magid J. David, Heather M. Tavel, Masoudi Frederick A., Margolis L. Karen, et all. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Journal American Heart Association*: 125(3)1635-42. 2012. Extraído el 16 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22379110>

30. 2013 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 Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Blood Press*; 22: 193–278. 2013. Extraído el 16 de enero del 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>.

31. Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, and Eugene Braunwald. **Braunwald** tratado de cardiología texto de medicina cardiovascular. Décima edición. Impreso en España.2016

ANEXOS

1. Matriz de consistencia.

Título de la investigación	Pregunta de la investigación	Objetivo de la investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Tratamiento farmacológico en Hipertensión arterial refractaria Hospital María Auxiliadora 2016-2017</p>	<p>¿Cuál será el tratamiento farmacológico más adecuado para el manejo de la hipertensión arterial refractaria en pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital María Auxiliadora 2016 - 2017?</p>	<p style="text-align: center;">Objetivo general</p> <p>Establecer el tratamiento farmacológico más adecuado para el manejo de la hipertensión arterial refractaria en pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital María Auxiliadora 2016-2017</p> <p style="text-align: center;">Objetivo específicos</p> <p>Medir la presión arterial en tres grupos de pacientes con diagnóstico de HTA resistente que han sido sometidos, a un cuarto fármaco antihipertensivo: un beta bloqueador; o un antagonista de receptores de aldosterona; o un agonista alfa 2 adrenérgico</p> <p>Comparar la efectividad de los tres antihipertensivos nuevos instaurados : beta bloqueador, antagonistas de receptores de aldosterona y agonista alfa 2 adrenérgico en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial resistente</p>	<p>Observacional, descriptivo, cualitativo, retrospectivo, longitudinal y de estadística inferencial</p>	<p>Pacientes con hipertensión arterial refractaria del servicio de Cardiología del Hospital María Auxiliadora.</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

