

DEPARTAMENT DE MEDICINA/ UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DOCTORADO DE MEDICINA
INTERNA

(CURSO 2010-2011, CONVOCATORIA DE SEPTIEMBRE)

TÍTULO COMPLETO:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA**

AUTORA: Sol Otero López (Especialista en Nefrología, Corporació Sanitària Parc Taulí)

DIRECTOR: Jaume Almirall Daly

Annex 1
CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL
DE RECERCA

El Dr. Jaume Almirall Daly, metge consultor del Servei de Nefrologia de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí i Professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **Características clínicas y evolución de los pacientes con hipertensión arterial refractaria** ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Sol Otero López**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.

Barcelona, vint d'agost de dos mil onze.

ÍNDICE

	Página
Resumen	4
Introducción	6
Material y métodos	8
Resultados	10
Discusión	12
Conclusiones	15
Apéndice (Tablas y figuras)	16
Bibliografía	25

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA

RESUMEN

a. Propósito del estudio: La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo cardiovascular modificable. Un 5-10% de hipertensos no controlan las cifras de TA a pesar de tomar 3 fármacos o más (uno de ellos diurético), definiendo la HTA refractaria. Estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular más elevado. Nuestro objetivo es analizar las características clínicas y evolución de los hipertensos refractarios.

b. Metodología: Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. De 711 MAPA realizadas hemos seleccionado las de TA sistólica de 24 horas >140 mmHg. Se analizaron variables clínicas, antecedentes y diagnósticos de HTA secundaria.

c. Resultados: Seleccionamos 101 casos, con edad, 60 ± 13 años; TA casual, 191/104; TA por MAPA: 164/89, día 166/91, noche 157/83; tomaban 3.6 ± 0.75 antihipertensivos. El 23% tenía patrón dipper, el 51.5% non-dipper y el 23% riser. El 27% tenía algún antecedente cardiovascular. Otros factores de riesgo: dislipémicos, 67%; diabéticos, 38%; fumadores, 16%; IMC de 32 ± 5 ; 73% hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En el 32% se identificó una causa responsable de HTA refractaria (IRC, 19%; vascular, 7%; nefropatía diabética, 4%; hiperaldosteronismo primario, 1%); siendo HTA refractaria esencial el 68%.

El tiempo de seguimiento fue de 8.9 ± 3.5 años. El 54% presentó algún evento cardiovascular. Un 34% fue éxitus. Edad e insuficiencia renal se relacionan con mortalidad global, HVI con mortalidad cardiovascular. Causas de muerte: 50% cardiovascular, 20% neoplasias, 12% infecciones.

d. Conclusiones: Los hipertensos refractarios tienen elevada morbimortalidad cardiovascular, siendo la HVI un factor predictor. El 75% presenta patrón nocturnal alterado. La principal causa de HTA refractaria es la esencial, siendo la IRC la causa más prevalente de HTA secundaria.

Palabras clave: HTA refractaria, Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA), Hipertrofia Ventriculo Izquierdo (HVI), Insuficiencia Renal Crónica (IRC).

INTRODUCCIÓN

En los mayores de 50 años, una de cada dos muertes de causa cardiovascular está relacionada con la presión arterial y el 90% de ellas se atribuye a la HTA, incluso en mayores de 80 años ¹.

Se considera hipertensión arterial resistente o refractaria aquella situación en la que la presión arterial no disminuye por debajo de 140/90 mmHg, a pesar de un tratamiento correcto con dosis adecuada con triple terapia (incluyendo diuréticos), con un buen cumplimiento de la medicación antihipertensiva ^{2,3}. Ante esta situación deben analizarse las causas de inadecuada respuesta al tratamiento (pseudorresistencia, mal cumplimiento terapéutico, exceso de ingesta de sal, tratamiento diurético inadecuado, daño renal progresivo, dosis bajas de fármacos antihipertensivos, uso de fármacos que pueden causar HTA, factores asociados como tabaquismo, obesidad, apnea del sueño, etc.; hipertensión secundaria) y ajustar y corregir las que sean modificables.

La utilización de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) es una técnica que permite realizar múltiples medidas durante las actividades normales del individuo, y da información para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, así como sobre los valores medios de TA en los distintos periodos de monitorización y objetivar los perfiles circadianos ^{4,5,6}.

La MAPA está indicada para el diagnóstico de la HTA de “bata blanca”; en situación de aparente HTA resistente o refractaria al tratamiento, en casos con amplia variabilidad de presión arterial, en pacientes con síntomas indicativos de hipotensión y en la valoración de la respuesta al tratamiento ⁷. Se consideran valores de presión arterial normales para esta prueba los inferiores a 135/85 mmHg en el período diurno e inferiores a 125/75 mmHg en el período nocturno. Se ha demostrado una mayor relación entre las medidas determinadas por MAPA con el grado de afectación visceral y con la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda ^{8,9}.

La prevalencia de la HTA refractaria varía según los estudios, no obstante, parece que oscila entre el 5-30% de la población afecta de hipertensión arterial ^{10,11}. La prevalencia aumenta con la edad y en los hipertensos de alto riesgo. Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes realizado en España sobre 68045 pacientes hipertensos, de ellos 8295 tenían HTA resistente. Tras hacerles una MAPA se observó que el 62.5% fueron clasificados como hipertensos refractarios verdaderos. Así, de dicho trabajo realizado en

nuestro país, se concluye que la prevalencia de HTA resistente está alrededor del 12 al 15% ¹².

Es conocido que la HTA refractaria se relaciona con un riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares, aunque la información disponible en este sentido en la literatura es limitada ^{13,14}.

Partiendo de esta premisa, en este estudio se pretende analizar las características clínicas y la evolución de los hipertensos refractarios definidas por criterios exigentes de MAPA (TA sistólica de 24 h > 140 mmHg) determinando la aparición de eventos cardiovasculares a lo largo del tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional y retrospectivo.

Los criterios de inclusión fueron pacientes diagnosticados de HTA refractaria definida por TA sistólica de 24 horas superior a 140 mmHg. (Figura 1)

De las 711 exploraciones realizadas mediante MAPA en consultas externas de Nefrología de la Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí se han estudiado los 101 casos con valores más extremos de tensión arterial.

Medida de presión arterial

La medición de la presión arterial se hizo en la consulta con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado o con uno oscilométrico debidamente validado, tras 5 minutos de reposo en posición de sedestación.

Las MAPA de 24 horas se realizaron con el dispositivo Spacelabs 90207 (Spacelabs® Inc. Richmond, Washington, EE.UU.). Los monitores se programaron para realizar una medida de la presión arterial cada 20 minutos durante el periodo diurno (de las 8 a las 20 horas) y cada 30 minutos durante el periodo nocturno (de las 20 a las 8 horas). La medición tenía lugar durante un día de la semana laborable y los pacientes fueron instruidos para que mantuvieran su ritmo de vida cotidiano, teniendo el brazo estirado cada vez que se tomase la presión arterial. Se consideró el registro válido cuando había más del 80% de registros correctos durante el periodo diurno y el nocturno, y mínimo más de una medida por hora.

Se clasificó a los pacientes según el patrón circadiano que presentaba la presión arterial a lo largo de las 24 horas, es decir, la relación porcentual entre la PA de vigilia y de sueño: si la presión arterial entre el periodo diurno y el nocturno presentaba un descenso que es el que se considera normal, entre un 10 y un 20%, se clasificaba como patrón dipper; si el descenso era menor al 10% se clasificaba como no dipper; y en el caso de aumento se clasificaba como riser.

Recogida de datos

Mediante la revisión de la historia clínica en papel y los registros electrónicos de la estación clínica, en “salud en xarxa” y mediante llamada telefónica se registraron los datos demográficos, antecedentes patológicos, valores bioquímicos, las pruebas

complementarias y la evolución clínica en relación a la aparición de eventos cardiovasculares de los pacientes estudiados.

Las variables recogidas fueron: la edad, el sexo, la talla, el peso, el índice de masa corporal (IMC), la existencia de hábitos tóxicos (historia de tabaquismo y de consumo de alcohol), fecha del diagnóstico de HTA, fecha de peor control de las cifras tensionales y de primera visita por dicho motivo en consultas externas de nefrología, sospecha de HTA secundaria como motivo de solicitud de la MAPA, tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de HTA a la realización de la MAPA, número de fármacos hipotensores, historia de hipercolesterolemia, de diabetes, de signos de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) por electrocardiograma (criterios de Sokolow o Cornell) o por ecocardiografía (índice de masa ventricular izquierda de 125g/m² o más en varones o de 110g/m² o más en mujeres); valor de creatinina, aclaramiento de creatinina y proteinuria en el momento de la realización de la MAPA y su evolución a lo largo del tiempo, los eventos cardiovasculares previos y posteriores a la realización de la MAPA de origen cardiológico (cardiopatía isquémica, angor, insuficiencia cardíaca), de sistema nervioso central (SNC) (accidentes isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular), daño renal (creatinina sérica de ≥ 1.5 mg/dl en varones y de ≥ 1.4 mg/dl en mujeres, albuminuria de 30-300 mg/24h) y de enfermedad arterial periférica. También se recogieron el tipo de pruebas realizadas bajo sospecha de HTA secundaria. Además, en aquellos casos en que el individuo falleció se anotó la fecha y la causa de muerte.

Método estadístico

Se utilizó el paquete SPSS statistics 18.0. Los valores cuantitativos se expresan mediante la media y desviación estándar, los datos cualitativos se expresan mediante porcentajes.

Se ha realizado un análisis univariante de las distintas variables clínicas con la existencia de eventos cardiovasculares y mortalidad (tanto general como cardiovascular). Para analizar las diferencias en las comparaciones de resultados de variables cuantitativas se ha utilizado el test no paramétrico para datos independientes. Para las variables categóricas se ha utilizado la prueba de la χ^2 . Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Se han representado las curvas de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier para expresar el tiempo de ocurrencia de eventos según se tratase de HTA refractaria esencial o secundaria. Así mismo, también se han representado las curvas de supervivencia diferenciando entre hombres y mujeres.

RESULTADOS

Se trata de un estudio de 101 casos (59% mujeres) (Tabla 1). El tiempo medio de seguimiento ha sido de 8.9 ± 3.5 años. La edad media es de 60 ± 13 años. Los valores obtenidos de tensión arterial han sido los siguientes: TA casual: 191/104 mmHg, TA por MAPA: 24 horas: 164/89 mmHg, periodo diurno: 166/91 mmHg, periodo nocturno: 157/83 mmHg. La media del número de fármacos antihipertensivos que recibía cada paciente fue de 3.6 ± 0.75 fármacos. En cuanto al patrón nictemeral observado mediante la MAPA fue que un 23% presentó un patrón dipper, un 51.5% non-dipper y un 23% riser. Cabe destacar que hasta el 27% de los pacientes ya había presentado algún evento cardiovascular previamente a la realización de la MAPA (Tabla 2).

El aclaramiento de creatinina en el momento de la MAPA fue de 70 ± 34 ml/minuto.

En cuanto a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular: un 67% eran dislipémicos, un 38% diabéticos, un 16% fumadores, un 23% exfumadores, un 10% presentaba enolismo valorable. El índice de masa corporal (IMC) fue de 32 ± 5 kg/m². En el 73% se evidenció hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) por ecocardiografía o electrocardiograma.

Según criterio clínico, para descartar HTA secundaria se realizó estudio vascular en un 51% de los pacientes (ecografía doppler renal en un 23%, angioresonancia magnética renal en un 26%, tomografía computerizada vascular en un 14%, renograma isotópico en un 26%) y hormonal en el 48% (hormonas tiroideas en un 39%, aldosterona en sangre y en orina en un 42%, catecolaminas en un 43%) (Tabla 3).

Del resultado de estos estudios, se ha identificado una causa responsable de la HTA refractaria (HTA secundaria) en el 32% (19% por IRC (ClCr <30ml/min), 7% vascular y 4% nefropatía diabética, 1% síndrome de Conn); clasificándose como HTA refractaria esencial el 68%.

A los 5 años de la realización de la MAPA el 30% había presentado un nuevo evento cardiovascular, y a lo largo de todo el seguimiento el 54% presentaron algún nuevo evento cardiovascular (Tabla 4 y Figura 2) y un 34% fueron éxitus (edad al éxitus 72 ± 12 años). En el análisis univariante las variables relacionadas con la mortalidad han sido la edad y la existencia de insuficiencia renal (Tabla 5). En cuanto a la curva de mortalidad global está representada en la Figura 3. La HVI se ha relacionado con la mortalidad CV (Tabla 6 y Figura 4).

El hecho de padecer HTA secundaria está relacionado con aumento de la mortalidad.
(Figura 5)

Las causas de muerte fueron: 50% CV, 20% neoplasias, 12% infecciones y 18% otras.
(Figura 6)

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman los hallazgos de otras series y demuestran que los pacientes con HTA refractaria tienen un elevado riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares.

En nuestro estudio se ha objetivado que el 32% del total de pacientes tenían una causa responsable de padecer HTA refractaria y el 68% restante se trataba de una HTA refractaria esencial.

El 27% de los pacientes habían padecido algún evento cardiovascular antes de la realización de la MAPA y hasta el 54% presentaron alguno durante el periodo de seguimiento. Cabe destacar que en los primeros 5 años tras la MAPA, el 30% había presentado algún nuevo episodio cardiovascular.

Los pacientes con HTA refractaria presentan una mayor afectación de órganos diana, además de un mayor número de factores de riesgo cardiovascular, con la consiguiente mayor incidencia de eventos cardiovasculares ^{15,16}.

Varios estudios han demostrado que la PA ambulatoria de 24 h presenta una correlación más estrecha que la PA en consulta con la lesión de órgano diana (LOD): hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), daño renal, daño cerebral, engrosamiento de la íntima media en la arteria carótida y retinopatía ^{17,18,19}.

En relación al perfil circadiano obtenido en nuestro trabajo destacamos que el 75% de los pacientes presentaban un patrón alterado. Esto es debido a la selección de pacientes especialmente resistentes en nuestra serie. La pérdida del patrón noctemeral es otra característica desfavorable en cuanto a la evolución de los pacientes de este estudio.

Un 23% de la muestra presentó un patrón dipper, un 51.5% non-dipper y un 23% riser. Esta clasificación según el patrón noctemeral permite caracterizar el perfil de riesgo del paciente con mayor precisión. En este sentido, se ha visto que los individuos con reducción amortiguada (patrón non-dipper) o aumento (patrón riser) de la presión arterial durante la noche presentan un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable que aquellos pacientes con patrón dipper ^{20,21,22}. Castelpoggi et al han observado una asociación independiente entre la menor reducción nocturna de PA y la presencia de un incremento de rigidez arterial en la aorta. En los últimos años, se han publicado los resultados de un estudio prospectivo realizado en 556 pacientes afectados de HTA

refractaria, en el que se observó que los individuos con patrón no dipper o riser presentaron un aumento de la mortalidad cardiovascular^{23,24,25}.

El grado de obesidad descrito en el presente estudio es similar al observado en población estadounidense con HTA refractaria, en ambos trabajos el IMC medio fue de 32 kg/m²²⁶. Es bien conocido que la obesidad se asocia a formas más graves de HTA y a la necesidad de precisar un incremento en el número de fármacos antihipertensivos para alcanzar un control óptimo de la HTA²⁷. Aunque los mecanismos no son bien conocidos, se ha descrito que podrían estar involucrados la alteración de la excreción de sodio, la activación del sistema nervioso simpático y la del sistema renina-angiotensina. También se ha observado una asociación entre resistencia a la insulina e HTA refractaria^{28,29}.

Un factor de riesgo cardiovascular asociado a la HTA refractaria es la diabetes mellitus, en este estudio un 38% de los pacientes eran diabéticos.

En este trabajo un 10% de los pacientes consumían alcohol de forma importante en el momento de la MAPA. Se considera que la ingesta de niveles elevados de alcohol, superiores a 60 g al día puede causar una HTA resistente.

Un estudio realizado en España, determinó que el cese de consumo de alcohol en pacientes que lo ingerían previamente de forma importante, supuso una reducción de los niveles de PA sistólica y diastólica durante 24 horas de 7.2 y 6.6 mmHg respectivamente^{30,31}.

Un dato relevante a destacar en este estudio es que el hecho de ser varón es un factor predictor negativo para presentar más eventos cardiovasculares y tienen más riesgo de fallecer en comparación con las mujeres.

En este estudio se ha observado una prevalencia de HVI del 73%. Esta prevalencia elevada es parecida a la observada en otros estudios de HTA refractaria. Armario et al publicaron recientemente un estudio realizado en 146 pacientes con HTA refractaria en el que determinaron una prevalencia de HVI mediante ecocardiografía del 62%¹⁶. Esta elevada prevalencia de HVI también se ha observado en un estudio realizado por Salles et al sobre 705 pacientes, siendo del 75.5%³².

En el presente estudio se ha objetivado que el hecho de padecer insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo de mortalidad global en los pacientes estudiados afectados de HTA refractaria.

Se sabe que la insuficiencia renal incrementa los niveles de presión arterial ³³, a medida que ésta progresa se hace más difícil el control de la HTA ³⁴. Entre los pacientes hipertensos visitados por nefrólogos, la HTA resistente constituye hasta el 50% de los casos ³⁵. Marín et al han confirmado el bajo grado de control de la HTA en pacientes con enfermedad renal crónica ³⁶. La insuficiencia renal parenquimatosa, cuyas principales causas son la diabetes mellitus y la propia HTA, constituyen frecuentemente una causa de HTA refractaria.

Al revisar qué pruebas se realizaron como screening de HTA secundaria según el criterio clínico de cada médico, podríamos decir que ha resultado relativamente poco rentable. A pesar del esfuerzo metodológico para el despistaje de causas secundarias, con realización de pruebas de imagen para estudio vascular en un 51% de los pacientes y estudio hormonal en el 48%, a parte de la función renal alterada, tan sólo 8 pacientes fueron diagnosticados de patología vasculorrenal o patología hormonal.

En cuanto a la mortalidad, como era de esperar antes de iniciar el estudio, la causa más prevalente de éxitus en nuestros pacientes fue la cardiovascular ³⁷. Sin embargo, no es despreciable comentar que cerca del 50% de los pacientes de esta serie fallecen por alguna causa de origen no cardiovascular.

En relación a las limitaciones de este trabajo. Primero, destacar que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, sin embargo los datos han sido minuciosamente revisados a partir de la historia clínica tanto convencional como electrónica, lo que ha permitido revisar los antecedentes de asistencias al servicio de urgencias e ingresos hospitalarios y visitas en consultas externas. Así mismo, se ha completado la información mediante el contacto telefónico. Además, durante el seguimiento no se ha podido descartar qué ha sucedido en cuanto al control de la tensión arterial ni tampoco en relación a los fármacos necesarios para controlarla.

CONCLUSIONES

Los pacientes con HTA resistente presentan un riesgo muy elevado de desarrollar un episodio cardiovascular, fenómeno que viene agravado por la frecuente asociación con otros factores de riesgo cardiovascular.

Aparte de la edad, los factores más estrechamente relacionados como predictores de muerte cardiovascular fueron la HVI y la existencia de alteración de la función renal.

Muy frecuentemente estos pacientes presentan un patrón nictemeral alterado.

A pesar de una búsqueda exhaustiva de causas secundarias de HTA refractaria, en el 68% no ha sido posible identificar la causa. La principal causa de HTA refractaria es la esencial, siendo la insuficiencia renal crónica la causa más prevalente de HTA secundaria.

APÉNDICE

Figura 1. Selección de los pacientes.

(MAPA: monitorización ambulatoria presión arterial, TA: tensión arterial)

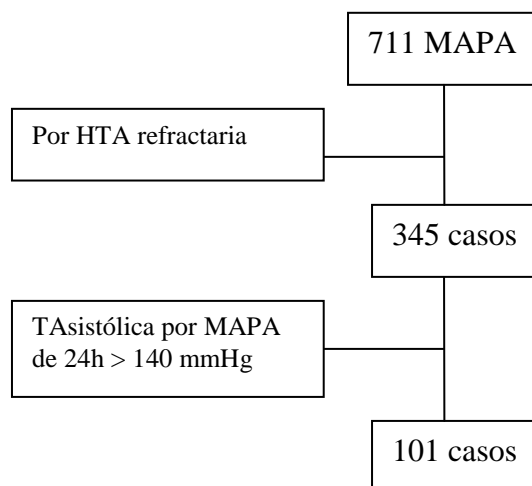


Tabla 1. Características clínicas de los pacientes. (IMC: índice de masa corporal; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo).

Número de casos	101
Edad (años)	60±13 años
Sexo (mujer, %)	59%
IMC (Kg/m ²)	32±5
Obesidad (IMC ≥30 kg/ m ²)	30
Duración de la HTA (años)	15.7±10.6
Número de fármacos	
- 3:	52
- 4:	39
- >4:	10
Tabaquismo activo	16%
Enolismo	10%
Hipercolesterolemia	67%
Diabetes mellitus	38%
Signos de HVI	73%

Tabla 2. Eventos cardiovasculares previos a la realización de la MAPA. (SNC: sistema nervioso central)

Etiología	Porcentaje
SNC	13%
Cardiológica	14%
Vascular	7%

Tabla 3. Pruebas realizadas como screening de HTA secundaria. (RNM: resonancia nuclear magnética, TC: tomografía computerizada)

- Ecografía doppler renal:	23%
- AngioRNM:	26%
- TC vascular:	14%
- Renograma isotópico:	26%
- Hormonas tiroideas:	39%
- Aldosterona en sangre y en orina:	42%
- Catecolaminas:	43%

Tabla 4. Eventos cardiovasculares posteriores a la realización de la MAPA.
(SNC: sistema nervioso central).

Etiología	Porcentaje
SNC	16%
Cardiológica	40%
Vascular	13%

Figura 2. Tiempo desde la realización de la MAPA hasta aparición de evento cardiovascular según sexo.

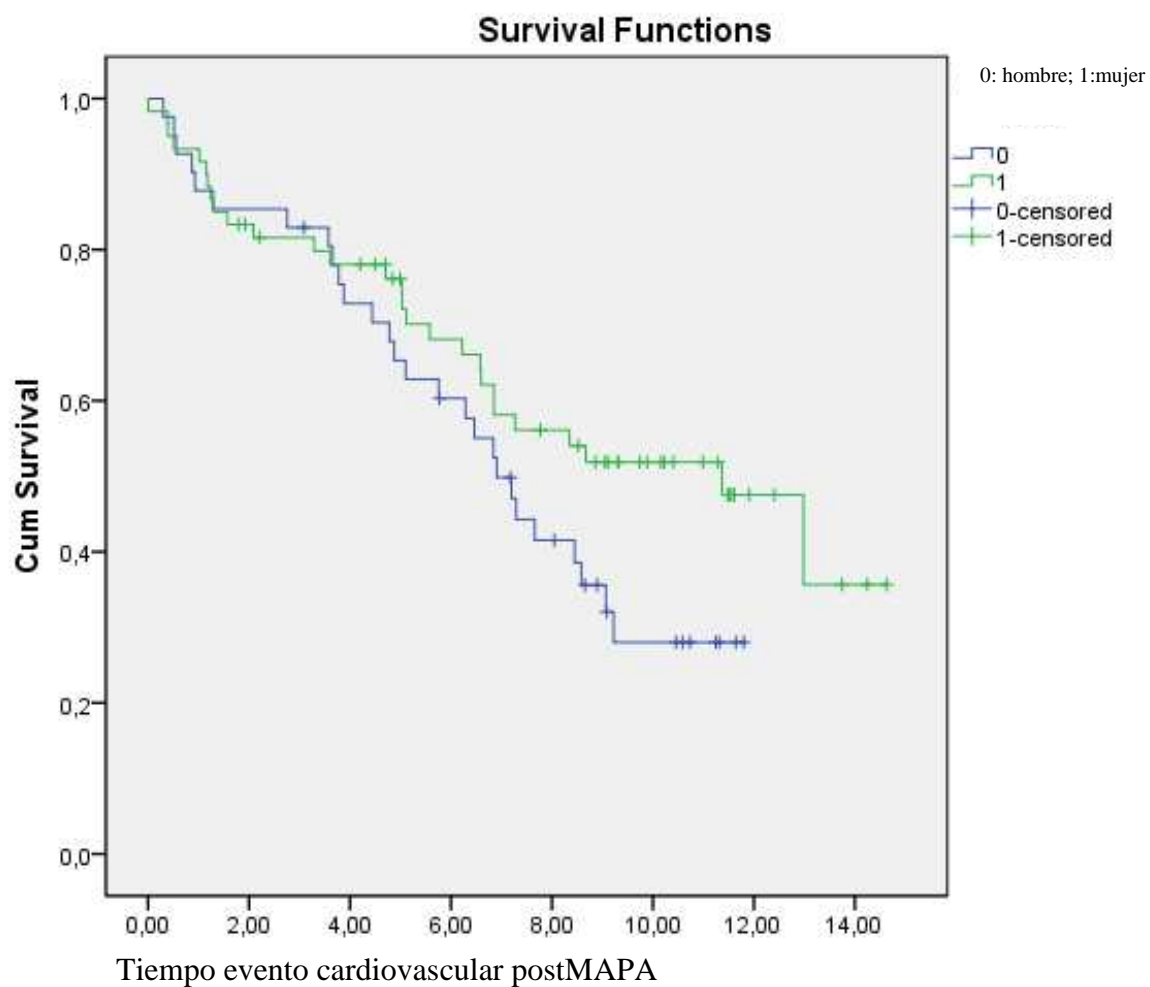


Figura 3. Curva de mortalidad global.

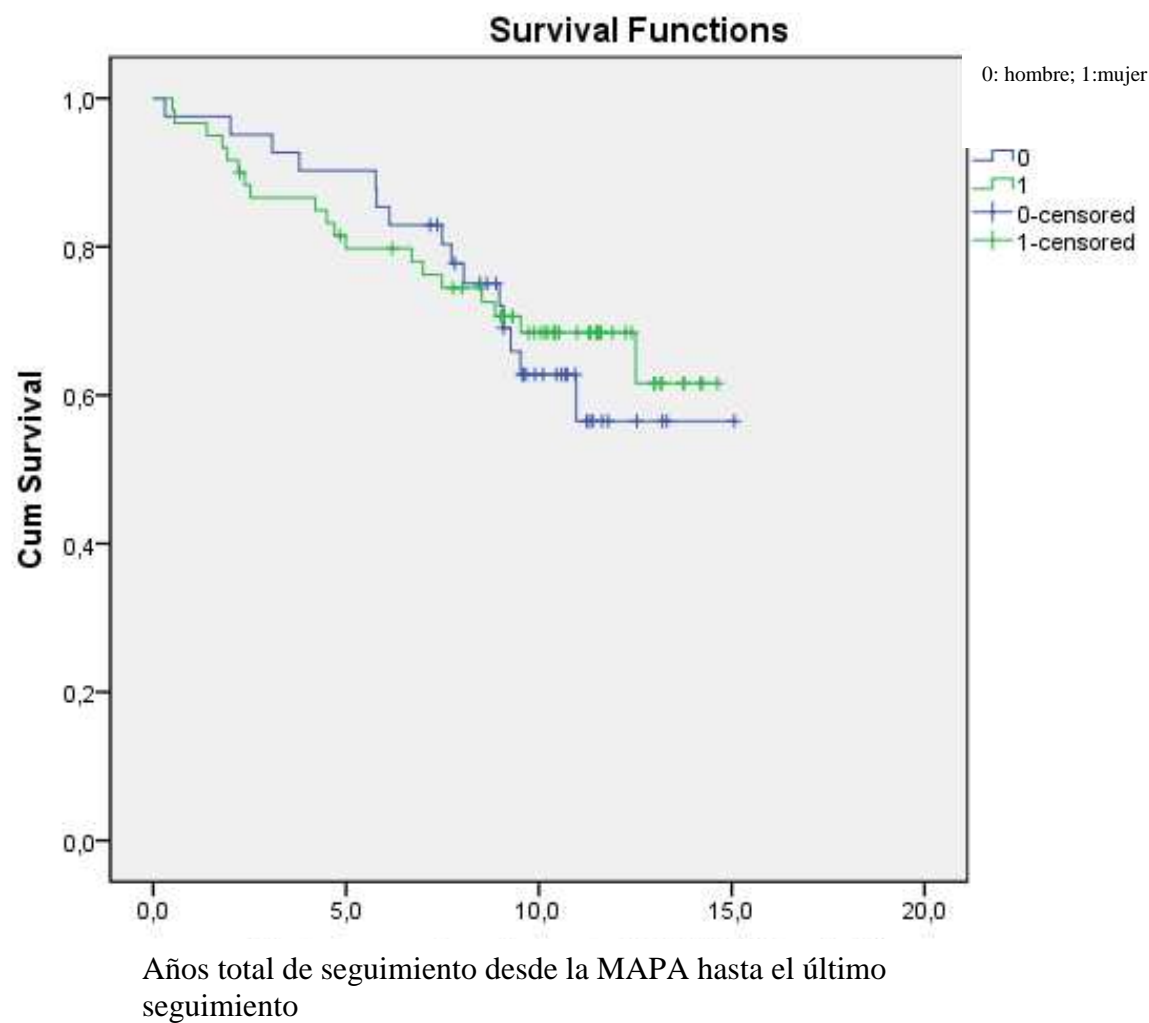


Tabla 5. Variables relacionadas con la mortalidad cardiovascular. Las variables estadísticamente significativas que se relacionaron con la mortalidad fueron la edad, la TAd de 24h y nocturna, la HVI y el clearance de creatinina. (M: mujeres; H: hombres; TAs: tensión arterial sistólica; TAd: tensión arterial diastólica; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; ClCr: Clearance de creatinina en ml/minuto; proteinuria en g/24h)

Variable	Éxitus 17	No éxitus 84	p
Edad	66±13	59±13	0.05
Sexo	47% M 53% H	62% M 38% H	No significativo
TAs manual	193±26	191±29	No significativo
TAd manual	101±18	104±16	No significativo
TAs 24h	163±16	163±17	No significativo
TAd 24h	84±13	90±11	0.039
TAs diurna	170±14	164±17	No significativo
TAd diurna	89±12	92±12	No significativo
TAs noche	154±16	157±18	No significativo
TAd noche	76±10	84±12	0.009
HVI	100%	80%	0.05
IMC	31±8	32±5	No significativo
ClCr	53±43	73±31	0.03
Proteinuria	0.6±0.9	0.4±0.8	No significativo

Figura 4. Curva de mortalidad cardiovascular.

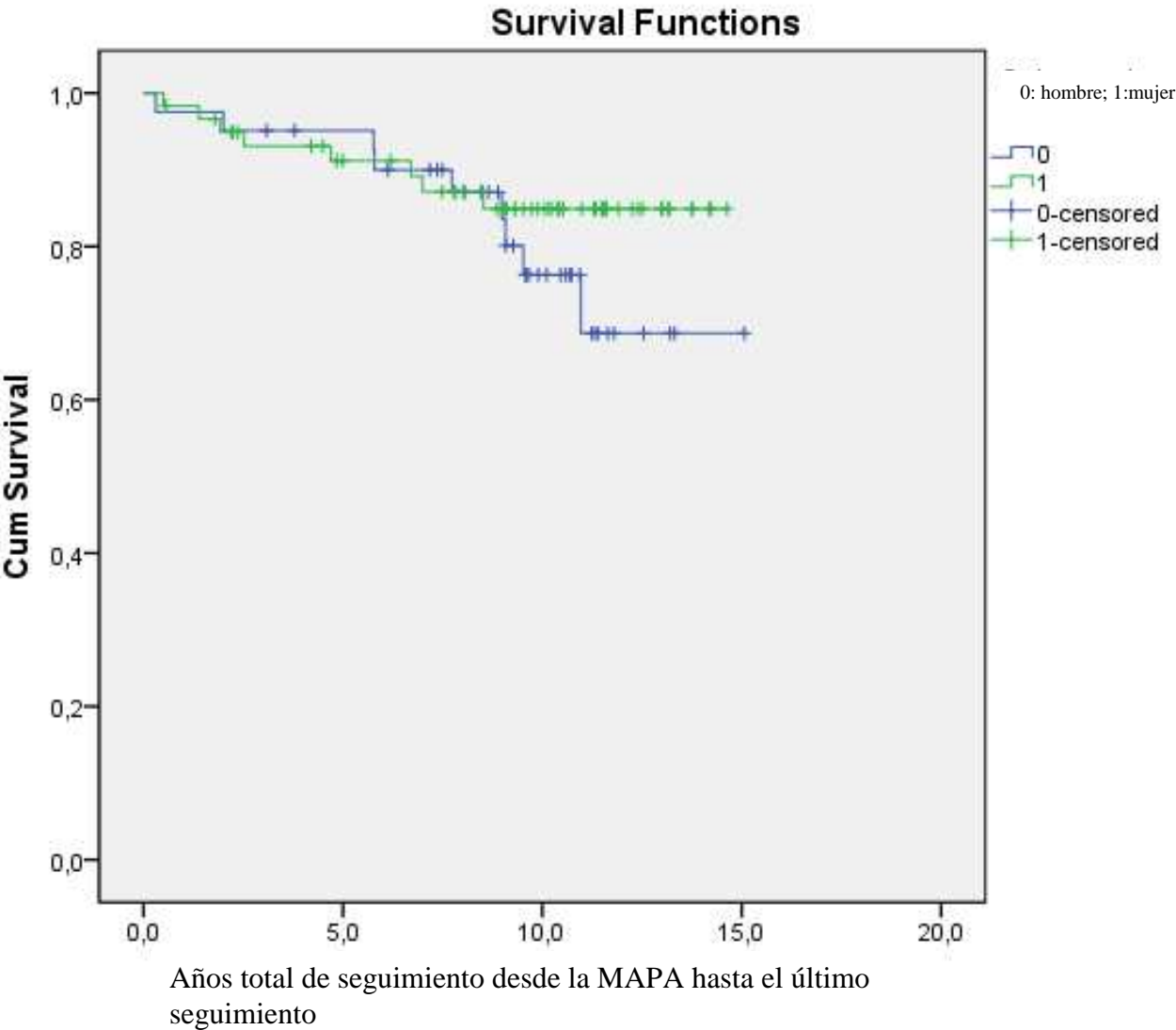


Figura 5. Curvas de supervivencia actuarial separando HTA refractaria esencial (0) vs HTA secundaria (1).

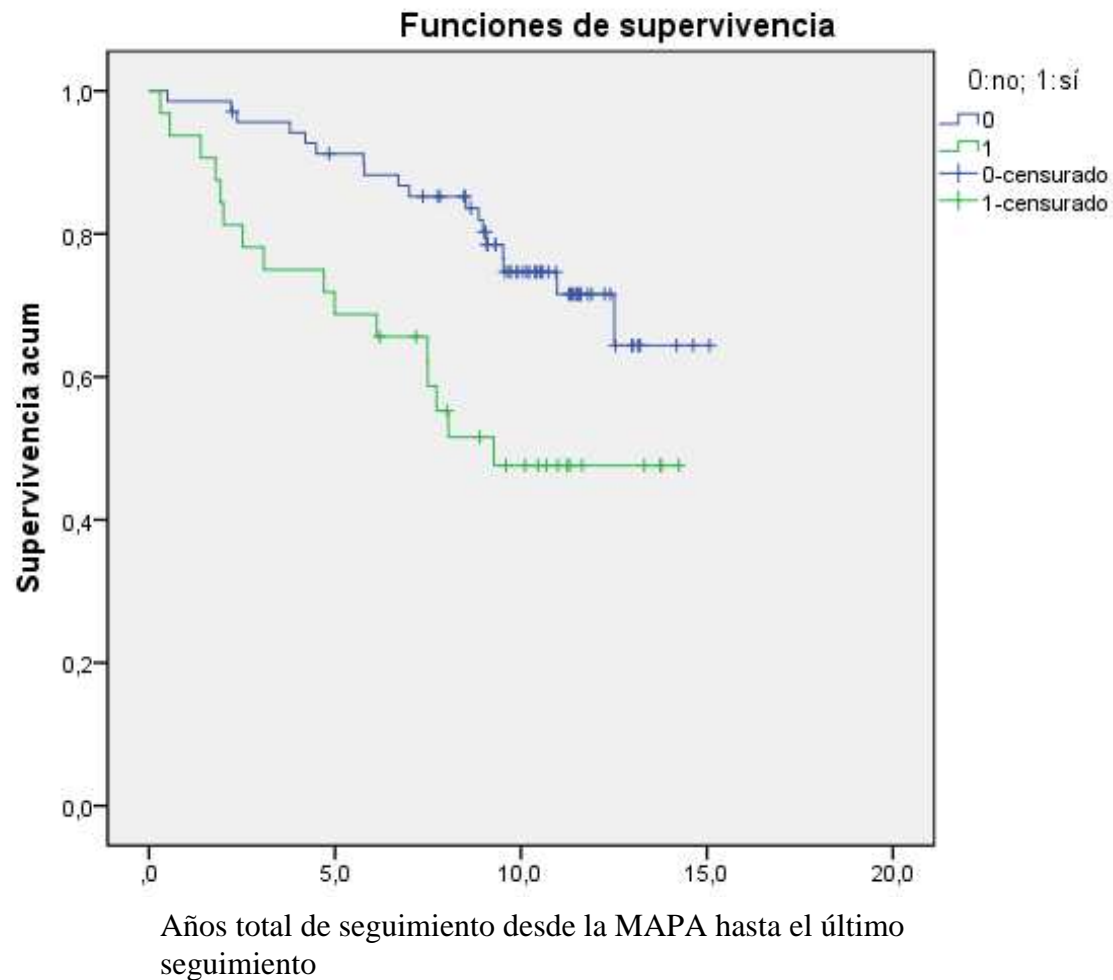
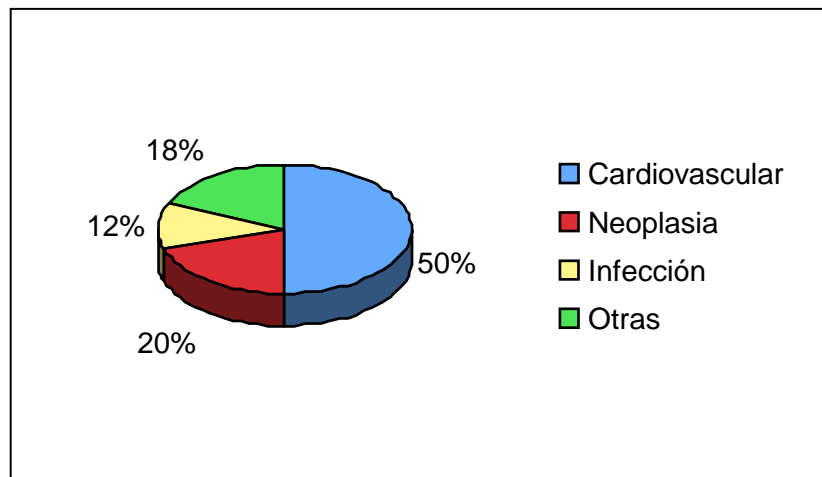


Figura 6. Causas de éxitus.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, De la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin*. 2008;131:125-9.
- 2.- Seven Report of the Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
- 3.- De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Medicina Clínica*. 2008; 131:104-116.
- 4.- Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, Sierra C, de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Sobrino J, De la Cruz J, Madruga F, Aranda P, Redon J, Ruilope LM et al. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC-MAPAPRES. *Medicina Clínica*. 2009; 133(20):769-776.
- 5.- Rodríguez-Roca GC, Barrios V, Llisterri JL, Alonso-Moreno FJ, González-Segura D, Lou S, et al. Blood pressure control and physicians therapeutic attitude in a very elderly Spanish hypertensive population attended in primary care setting. Data from the PRESCAP 2006 study. *Eur Heart J*. 2008; 29(suppl 1):105-106.
- 6.- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al. Spanish society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007; 49:62-68.
- 7.- Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, Rodríguez L, González JR. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Revista Española de Cardiología* 2000; 53: 66-90.
- 8.- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al, for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-1470.

- 9.- Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pasquale JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-718.
- 10.- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1076-80.
- 11.- Ahmed MI; Calhoun DA. Resistant Hipertension. Bad and Getting Worse *Hypertension*. 2011;57:1045-1046.
- 12.- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902.
- 13.- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999; 282:539-46.
- 14.- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46:156-61.
- 15.- Armario P, Hernández R. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertensión*. 2006; 23(6):184-94.
- 16.- Armario P, Oliveras, A, Hernández del Rey, R, Poch, E, Larrouse, M, Roca-Cusachs, A, de la Sierra, A. Prevalencia de lesión de órganos diana y factores asociados a la presencia de episodios cardiovasculares en sujetos con hipertensión arterial refractaria. *Medicina Clínica*. 2009; 133(04):127-31.
- 17.- Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahim O, Faus MJ. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Medicina Clínica*. 2010; 135 (1):23-29.
- 18.- Elliott HL. 24-hour blood pressure control: Its relevance to cardiovascular outcomes and the importance of long-acting antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*. 2004;18:539-43.
- 19.- Da Costa Rodrigues T, Pecis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients: A 6-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:135-40.

- 20.- Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahim O, Faus MJ. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Medicina Clínica*. 2010; 135 (1):23-29.
- 21.- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55-61.
- 22.- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
- 23.- Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2009; 32:591-6.
- 24.- Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009; 169:874-80.
- 25.- Armario P. Papel de la MAPA en el manejo de la hipertensión arterial resistente. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2010; 27(Supl 1):34-40.
- 26.- Garg JP, Elliot WJ, Folker a, Izhar M, Black HR, for the RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *American Journal Hypertension*. 2005; 18:619-626.
- 27.- Armario P, Castellanos P, Hernández del Rey R. Revisión en hipertensión arterial refractaria. *NefroPlus*. 2008; 1(2):23-32.
- 28.- Isaksson H, CederholmT, Jansson E, Nygren A, Östergren J. Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fibre area. *Blood Pressure*. 1993; 2:46-52.
- 29.- Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobee DE, López-Eady MD, Fernández-Pinilla C, Avila M et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Pressure*. 2003; 12:149-154.
- 30.- Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Sola J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assesment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999; 33:653-657.
- 31.- López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murria CJ. Global and regional burden of disease ans risk factors, 2001: systematic análisis of population health data. *Lancet*. 2006; 367:1747-57.

- 32.- Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 50:723-728.
- 33.- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW. Nacional Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139:137-47.
- 34.- Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Allanan JZ, Vittinghoff E, Lin F et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension*. 2005; 45:1119-1124.
- 35.- Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23: 1441-1444.
- 36.- Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain. Cross-sectional study. *Journal Hypertension*. 2006; 24:395-402.
- 37.- Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Castellanos P. Agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en personas con hipertensión arterial resistente. *Medicina Clínica*. 2006; 127(7): 241-245.