



## Original

## Prevalencia de lesión de órganos diana y alteraciones metabólicas en la hipertensión arterial refractaria

Pedro Armario<sup>a,\*</sup>, Anna Oliveras<sup>b</sup>, Raquel Hernández Del Rey<sup>a</sup>, Luis Miguel Ruilope<sup>c</sup> y Alejandro De La Sierra<sup>d</sup>, en representación del Grupo de Investigadores del Registro de Hipertensión refractaria de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital General de L'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat. Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa. Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 10 de diciembre de 2010

Aceptado el 15 de febrero de 2011

On-line el 29 de junio de 2011

*Palabras clave:*

Hipertensión arterial resistente  
Lesión de órganos diana  
Hipertrofia ventricular izquierda  
Dilatación de aurícula izquierda  
Microalbuminuria  
Obesidad central  
Síndrome metabólico

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** La hipertensión arterial refractaria o resistente (HTR) es frecuente en las unidades especializadas de hipertensión arterial (HTA). El objetivo de este trabajo fue valorar la prevalencia de afectación de órganos diana y alteraciones metabólicas asociadas en una serie de pacientes con HTR que se incluyeron de forma consecutiva en el registro de HTR de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión arterial (SEH-LELHA).

**Pacientes y método:** Estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico, en condiciones de práctica clínica habitual. La HTR fue definida como la persistencia de cifras de presión arterial (PA) sistólica  $\geq 140$  mmHg o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg en pacientes tratados con al menos 3 fármacos, a dosis plenas, uno de ellos diurético. Se recogieron los datos demográficos y antropométricos, la presencia de otros factores de riesgo y condiciones clínicas asociadas. A todos los sujetos se les practicó una monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas (MAPA). La afectación de órganos diana se determinó mediante la realización de ecocardiograma, electrocardiograma basal y excreción urinaria de albúmina. **Resultados:** Se incluyeron 513 sujetos con una edad media (DE) de 64 (11) años; un 47% eran mujeres. Un 65,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 61,6-69,9) tenían obesidad central, un 38,6% (IC 95% 34,4-42,8) presentaban diabetes mellitus y un 63,8% (IC 95% 59,4-67,9) síndrome metabólico. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda medida ecocardiográficamente fue del 57,1% (IC 95% 50,8-63,5) y la de dilatación de aurícula izquierda del 10,0% (IC 95% 6,3-13,7). Se observó microalbuminuria en un 46,6% de los sujetos (IC 95% 41,4-51,8). Los pacientes con síndrome metabólico fueron significativamente mayores (media de 65,4 [11] frente a 62,5 [12] años;  $p = 0,0052$ ), presentaron una mayor prevalencia de diabetes (52,0 frente a 16,6%,  $p < 0,0001$ ) y fueron tratados con mayor frecuencia con cuatro o más antihipertensivos (65,1 frente a 50,0%;  $p = 0,011$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de alteraciones metabólicas y de afectación de órganos diana es muy elevada en los sujetos con HTR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension

## ABSTRACT

**Background and objective:** Patients with resistant hypertension (RH) are relatively frequently visited in specialized units of hypertension. The aim of this study was to assess the prevalence of target organ

*Keywords:*

Resistant hypertension  
Target organ damage

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parmariog@gmail.com, parmario@csi.cat (P. Armario).

◇ Los componentes del grupo están relacionados en el anexo 1.

Left ventricular hypertrophy  
 Left atrial enlargement  
 Microalbuminuria  
 Central obesity  
 Metabolic syndrome

damage, central obesity and metabolic syndrome in a cohort of patients with RH consecutively included in the Register of Resistant Hypertension of the Spanish Society of Hypertension (SHE-LELHA). *Patients and methods:* Cross-sectional, multicenter epidemiologic study in usual clinical practice conditions. Patients with clinical diagnosis of resistant hypertension, that is, office systolic and diastolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and/or  $\geq 90$  mmHg, respectively, despite a prescribed therapeutic schedule with an appropriate combination of three or more full-dose antihypertensive drugs, including a diuretic, were consecutively recruited from specialized hypertension units spread through Spain. Demographic and anthropometric characteristics as well as cardiovascular risk factors and associated conditions were recorded, and all the subjects underwent 24-h ambulatory blood pressure monitoring. Left ventricular hypertrophy was considered as a left ventricular mass index  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup> in males and  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup> in females. Left atrial enlargement was defined as an indexed left atrium diameter  $\geq 26$  mm/m<sup>2</sup>. Microalbuminuria was defined as a urinary albumin/creatinine ratio  $\geq 22$  mg/g in males and  $\geq 31$  mg/g in females.

*Results:* 513 patients were included, aged  $64 \pm 11$  years old, 47% women. Central obesity was present in 65.7% (CI 95% 61.6-69.9), 38.6% (CI 95% 34.4-42.8) had diabetes and 63.7% (CI 95% 59.4-67.9) had metabolic syndrome. The prevalence of left ventricular hypertrophy and left atrial enlargement, determined by echocardiography was 57.1% (CI 95% 50.8-63.5) and 10.0% (CI 95% 6.3-13.7) respectively. Microalbuminuria was found in 46.6% (CI 95% 41.4-51.8) of the subjects. Patients with metabolic syndrome were significantly older ( $65.4 \pm 11$  and  $62.5 \pm 12$  years;  $P = .0052$ ), presented a higher prevalence of diabetes (52.0% vs. 16.6;  $P < .0001$ ) and were treated more frequently with  $\geq 4$  antihypertensive drugs (65.1 vs. 50.0%,  $P = .011$ ).

*Conclusion:* The prevalence of central obesity, metabolic syndrome and target organ damage is very high in resistant hypertensive subjects.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Una inadecuada reducción de la presión arterial (PA) es probablemente la principal razón por la cual los sujetos con hipertensión arterial resistente o refractaria (HTR) presentan una elevada prevalencia de afectación de órganos diana y un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. En un estudio previo llevado a cabo en varias unidades especializadas<sup>1</sup> se observó una prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) medida mediante ecocardiografía del 62,3% y una prevalencia de microalbuminuria (MAB) del 41,4%. En un estudio más amplio llevado a cabo por Salles et al<sup>2</sup> en 705 pacientes con HTR, las prevalencias fueron del 75,7 y 32,3%, respectivamente.

Por otro lado, la hipertensión arterial (HTA) se asocia frecuentemente a alteraciones metabólicas, aunque la información publicada proviene de series concretas de algunas unidades especializadas, pero no de estudios multicéntricos<sup>3,4</sup>. Una reciente y amplia revisión del tema llevada a cabo por Calhoun et al<sup>5</sup> no aporta datos sobre estos dos aspectos aquí considerados. El objetivo de este estudio era conocer la prevalencia de alteraciones metabólicas y de lesión de órganos diana en sujetos afectados de HTR, incluidos de forma consecutiva en el Registro Español de HTR.

## Pacientes y método

Se incluyeron en el estudio los sujetos con HTR, visitados de forma consecutiva en unidades de hipertensión arterial en toda España. Los criterios de inclusión fueron: edad  $> 18$  años, diagnóstico de HTR clínica (presión arterial sistólica [PAS]  $\geq 140$  o presión arterial diastólica [PAD]  $\geq 90$  mmHg en sujetos tratados con al menos 3 fármacos antihipertensivos, a dosis plenas, uno de ellos diurético, con un buen cumplimiento del tratamiento. Se excluyeron los sujetos con HTA secundaria, incluida la farmacológica, y los que presentaban un filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se recogieron las características demográficas y antropométricas, así como los factores de riesgo cardiovascular y condiciones clínicas asociadas en todos los casos.

La diabetes mellitus fue diagnosticada mediante la historia clínica, uso de tratamiento farmacológico para la diabetes o mediante dos medidas de la glucosa en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dL. Todos los pacientes diabéticos incluidos presentaban diabetes tipo 2. La dislipidemia fue definida como un valor de

colesterol sérico en ayunas  $> 200$  mg/dL y/o un valor de triglicéridos  $> 150$  mg/dL, o bien el uso de tratamiento para la dislipidemia. Se consideró obesidad central cuando el perímetro abdominal era  $> 102$  cm en el varón y  $> 88$  cm en la mujer. La definición de síndrome metabólico se realizó según los criterios del Adult Treatment Panel (ATP) III<sup>6</sup>. Se consideraron fumadores los sujetos que habían fumado de forma activa durante el último año.

## Medidas de la presión arterial

La PA clínica fue medida por profesionales de enfermería entrenados, mediante un aparato oscilométrico semiautomático (Omron 705IT, Kyoto, Japón), estando el paciente en posición sentada, después de 5 minutos de reposo, y utilizando un manguito de tamaño adecuado. Se consideró como PA clínica basal la media de 3 medidas en el mismo día.

Se llevó a cabo en todos los sujetos una monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas (MAPA) mediante un monitor Spacelabs 90207 con un manguito adecuado al diámetro del antebrazo. La MAPA se llevó a cabo en un día de trabajo, con inicio entre las 8-10 horas. Se obtuvieron lecturas de la PA cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. Se consideraron como períodos diurno y nocturno las medidas de PA obtenidas entre las 10-20 horas y entre las 0 y 6 horas, respectivamente. Se incluyeron en el análisis los pacientes con un registro de buena calidad (al menos 80% de lecturas válidas). De acuerdo a los resultados de la MAPA, se definió como HTA pseudorretractaria aquellos sujetos con una media de PA de 24 horas  $< 130/80$  mmHg, y los restantes como HTA refractaria verdadera.

## Electrocardiograma y ecocardiografía

En el análisis cardiológico se excluyeron los pacientes con fibrilación auricular o enfermedad valvular significativa. Se realizó una lectura de los registros electrocardiográficos por dos cardiólogos expertos, de forma ciega a los datos clínicos de los pacientes. Se definió la HVI como la presencia de un doble producto de Cornell  $> 2.440$  mm.ms 38 mm.

El estudio ecocardiográfico se llevó a cabo con los pacientes en posición de decúbito izquierdo parcial. Se llevaron a cabo las medidas del diámetro de aurícula izquierda, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, y grosor del tabique interventricular y

de la pared posterior. El cálculo de la masa ventricular izquierda se realizó según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>7</sup>, la cual fue corregida por superficie corporal ( $m^2$ ) para calcular el índice de masa ventricular izquierda (IMVI). Se consideró HVI la presencia de un  $IMVI \geq 125 \text{ g/m}^2$  en varones y  $\geq 110 \text{ g/m}^2$  en mujeres<sup>8</sup>. La dilatación de aurícula izquierda (DAI)<sup>9</sup> fue definida como un diámetro de la misma  $> 26 \text{ mm/m}^2$ .

#### Excreción urinaria de albúmina

La excreción urinaria de albúmina (EUA) fue medida en tres ocasiones en orina estéril de primera hora de la mañana. Los valores incluidos en el análisis fueron la media de las 3 determinaciones. Se consideró como microalbuminuria la  $EUA \geq 22 \text{ mg/g}$  en varones y  $\geq 31 \text{ mg/g}$  en mujeres.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SAS para Windows versión 9.2 (Cary, North Carolina, EE. UU.).

Se realizó un análisis descriptivo tanto de los datos sociodemográficos como de los datos clínicos. Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y como medidas de centralización y dispersión (media [desviación estándar], o mediana y extremos) para las variables cuantitativas.

Para la comparación de medias se utilizó la prueba de la t de Student para datos independientes, y para la posible asociación entre variables cualitativas la prueba de la Chi al cuadrado, estableciéndose la significación estadística en un valor de  $p < 0,05$ .

Este estudio se realizó según los principios de la declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Su realización fue comunicada a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS), solicitándose el consentimiento informado a todos los pacientes antes de su inclusión en el mismo.

#### Resultados

Se incluyeron un total de 513 sujetos con una edad media (DE) de 64 (11) años; un 47% eran mujeres. Un 38,6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 34,4-42,8) de ellos presentaban diabetes mellitus tipo 2, un 53,1% (IC 95% 48,8-57,4) tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , un 65,7% (IC 95% 61,9-69,9) presentaban obesidad central y un 11,7% (IC 95% 8,9-14,5) eran fumadores. Se dispuso de una MAPA de buena calidad en 502 sujetos (97,8%). El diagnóstico de HTA resistente verdadera fue confirmado por MAPA en 373 casos (74,3% de los casos), siendo clasificados los restantes como pseudorretractarios (tabla 1).

Se realizó una prevalencia de lesión de órganos diana en todos los sujetos con HTA refractaria clínica. La prevalencia de HVI diagnosticada por electrocardiograma fue del 17,2% según el criterio del doble producto de Cornell, y del 19,2% cuando se consideraron la presencia de dicho criterio y/o la presencia del criterio de voltaje de Sokolow. Atendiendo al diagnóstico de HVI por ecocardiografía, se obtuvo un registro ecocardiográfico de buena calidad en 260 sujetos, siendo excluidos 10 sujetos en fibrilación auricular. Se observó HVI en el 57,1% (IC 95% 50,8-63,5) y DAI en el 10,0% (IC 95% 6,3-13,7) (tabla 2).

Se determinó la EUA en 356 sujetos, y la creatina plasmática y el FGe en 466 sujetos. La prevalencia de microalbuminuria fue del 46,6% (IC 95% 41,4-51,8) y la de insuficiencia renal (FGe  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) del 26,8% (IC 95% 22,8-30,8) (tabla 2). No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de microalbuminuria ente los sujetos con o sin hipertrofia: 48,5 y 46,0%, respectivamente.

**Tabla 1**

Registro de hipertensión arterial refractaria de la Sociedad Española de Hipertensión

Características demográficas	
n	513
HTRv/PS-HTR	373 (74,3%)/129 (25,7%)
Edad media $\pm$ DE, años	64 $\pm$ 11
Sexo (varones/mujeres)	299 (53%)/214 (47%)
Factores de riesgo cardiovascular	
Diabetes mellitus, n (%)	IC 95% 198 (38,6%); 34,4-42
Fumadores n. (%)	60 (11,7%); 8,9-14,5
Obesidad (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	270 (53,1%); 48,8-57,4
Síndrome metabólico	317 (63,7%); 59,4-67,9

DE: desviación estándar; HTRv: hipertensión arterial refractaria verdadera; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; PS-HTR: hipertensión arterial pseudorretractaria.

**Tabla 2**

Prevalencia de afectación de órganos diana en la hipertensión arterial (Registro Español de Hipertensión arterial refractaria)

Afectación de órganos diana	n (%); IC 95%
Microalbuminuria	166 (46,6%); 41,4-51,8
Insuficiencia renal <sup>a</sup>	125 (26,8%); 22,8-30,8
Hipertrofia ventricular izquierda	132 (57,1%); 50,8-63,5
Dilatación de aurícula izquierda	25 (10,0%); 6,3-13,7

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> Filtrado glomerular estimado (MDRD)  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

La prevalencia de síndrome metabólico fue del 63,8% (IC 95% 59,4-67,9), siendo más frecuente en mujeres que en varones (69 y 59,5%, respectivamente;  $p = 0,0239$ ). Los sujetos con síndrome metabólico eran significativamente mayores (media de 65,4 [11] y 62,5 [12] años, respectivamente;  $p = 0,0052$ ), presentaban una prevalencia significativamente mayor de diabetes (52,0 frente a 16,6%;  $p < 0,0001$ ), y eran tratados con más frecuencia con 4 o más fármacos antihipertensivos (65,1 frente a 50,0%;  $p = 0,011$ ) en comparación con los sujetos sin síndrome metabólico. No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de MAB, HVI o DAI (tabla 3).

Los sujetos con síndrome metabólico presentaron valores significativamente más elevados de PAS-24 horas, y de presión del pulso de 24 horas, diurna y nocturna, tras ajustar por edad (tabla 4).

#### Discusión

Los resultados de este estudio multicéntrico llevado a cabo en unidades especializadas de todo el territorio español muestran que

**Tabla 3**

Características demográficas, afectación de órganos diana y presión arterial clínica en los sujetos con hipertensión arterial refractaria con o sin síndrome metabólico

	Síndrome metabólico		
	Sí (n=317)	No (n=181)	p
Edad media $\pm$ DE, años	65,4 $\pm$ 11	62,8 $\pm$ 12	0,0052
Diabetes mellitus (%)	52,1%	16,6%	$< 0,0001$
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (%)	65,9%	30,4%	$< 0,0001$
Microalbuminuria (%)	46,7%	47,8%	ns
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	59,6%	52,6%	ns
Dilatación aurícula izquierda (%)	12,0%	8,0%	ns
PAS clínica	159 $\pm$ 17	160 $\pm$ 15	ns
PAD clínica	89 $\pm$ 12	92 $\pm$ 11	0,006
PP clínica	71 $\pm$ 18	68 $\pm$ 16	0,0255

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión del pulso.

**Tabla 4**

Valores de presión arterial y presión del pulso durante la monitorización de la presión arterial ambulatoria en sujetos con o sin síndrome metabólico<sup>a</sup>

	Síndrome metabólico		p
	Sí (n=317)	No (n=181)	
PA sistólica-24 h	141 ± 18	138 ± 16	0,0248
PA diastólica-24 h	78 ± 12	80 ± 12	ns
PP-24 h	63 ± 17	58 ± 15	0,0018
PA sistólica-diurna	144 ± 18	140 ± 16	0,0617
PA diastólica-diurna	81 ± 16	83 ± 12	0,0634
PP diurna	62 ± 18	57 ± 14	0,0003
PA sistólica-nocturna	136 ± 21	133 ± 19	0,0814
PA diastólica-nocturna	74 ± 12	75 ± 12	ns
PP clínica	63 ± 17	58 ± 15	0,0018

ns: no significativo; PA: presión arterial; PP: presión del pulso.

<sup>a</sup> Valores expresados como media ± desviación estándar.

en la HTR se observa un alto porcentaje de diabetes mellitus, de obesidad central y síndrome metabólico. Estos pacientes presentan a su vez una elevada prevalencia de afectación orgánica.

La prevalencia de HVI definida ecocardiográficamente fue del 57,1%, inferior a la observada por Salles et al, que fue del 75%<sup>2</sup>, y algo inferior a la previamente observada por Armario et al<sup>1</sup> (62,3%). La prevalencia de HVI según criterios electrocardiográficos fue notablemente inferior (19,2%), como cabía esperar dada la baja sensibilidad del electrocardiograma. Scheltens et al<sup>10</sup>, en una población amplia de hipertensos, observaron una prevalencia del 17,6%. A pesar de esa menor sensibilidad, diversos estudios han confirmado la importancia pronóstica de los criterios de HVI y de alteraciones de la repolarización en el seguimiento de pacientes hipertensos<sup>11</sup>, incluida la serie de Salles et al<sup>12</sup>, que estudiaron una cohorte de 532 pacientes que fueron seguidos durante 4,8 años. En esta última serie se analizaron los patrones de sobrecarga ventricular izquierda, que no han sido evaluados en nuestro estudio.

En el presente trabajo, la prevalencia de DAI fue del 10%. Existe poca información sobre este parámetro en sujetos con HTR. Esta frecuencia es netamente inferior a la encontrada en una serie anterior, que fue del 27,7%<sup>1</sup>, y que podría explicarse, pero sólo en una pequeña parte, por haberse excluido en el presente estudio los sujetos con fibrilación auricular o enfermedad valvular significativa. La importancia clínica de la DAI es que ha sido asociada con una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, especialmente ictus, así como a una mayor incidencia de episodios de fibrilación auricular<sup>13-16</sup>.

La prevalencia de MAB en nuestro estudio (46,6%) fue similar a la observada en un estudio previo llevado a cabo en 4 unidades de HTA, en la que fue del 41,4%<sup>17</sup>, y superior a la observada por Salles et al<sup>2</sup>: 34,8% en sujetos con HVI y 24,6% en sujetos sin hipertrofia. En el presente estudio no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de MAB entre los sujetos con o sin hipertrofia: 48,5 y 46,0%, respectivamente. Estos datos reafirman algunos otros publicados que sugieren que la HVI y la MAB tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes<sup>2,17</sup>.

En el presente trabajo, que incluyó un 38% de sujetos con diabetes mellitus tipo 2, se observó una elevada prevalencia de obesidad central (65,7%) y de síndrome metabólico (63,8%). Esta prevalencia es claramente superior a la observada en poblaciones de hipertensos no refractarios<sup>18</sup>. Este hallazgo había sido referido previamente, pero en series más pequeñas de pacientes con HTR o hipertensos visitados en unidades especializadas<sup>19</sup>. Hernández del Rey et al<sup>4</sup>, en una serie de sujetos con HTR que incluía un 28% de diabéticos, observaron una prevalencia de síndrome metabólico algo menor (58%). La prevalencia de obesidad está aumentando en los últimos años. En una serie de sujetos con HTR publicada por

este mismo grupo hace 12 años<sup>20</sup>, la prevalencia de sujetos con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> fue del 43%, notablemente inferior a la observada en este trabajo (53,1%). En una amplia serie de sujetos con HTR publicada por Salles et al, seguidos prospectivamente, y que incluyó un 36% de diabéticos y un 88% de sujetos con dislipidemia, no se hace mención a la prevalencia de obesidad central o síndrome metabólico<sup>21,22</sup>.

No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de afectación de órganos diana entre los sujetos con y sin síndrome metabólico, lo que sugiere que la elevación de la PA *per se* es más importante que la presencia o no de síndrome metabólico en la afectación subclínica de órganos diana. No obstante, también podría ser debido a que este grupo de pacientes fue tratado más intensamente. En el presente estudio se observó que los sujetos con HTR y síndrome metabólico eran tratados con 4 o más fármacos antihipertensivos con una frecuencia significativamente mayor que los sujetos sin síndrome metabólico. Es bien conocido que tanto la presencia de obesidad central como de síndrome metabólico se asocian a formas más graves de HTA y a la necesidad de más fármacos antihipertensivos para lograr un adecuado control de la PA<sup>23</sup>. Los mecanismos no son bien conocidos, pudiendo estar involucradas la alteración en la excreción de sodio, la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina, y la resistencia a la insulina<sup>3,24-26</sup>. Estos mecanismos, junto a valores incrementados de aldosterona y expansión de volumen, han sido asociados a la HTR<sup>27,28</sup>.

Entre las limitaciones del estudio hay que resaltar que sólo se dispuso de la determinación de EUA en 356 casos (69,3%), y de estudio ecocardiográfico de calidad en el 48% de los casos, no realizándose la lectura de las mismas de forma centralizada. Entre las fortalezas cabe mencionar que se trata de un estudio multicéntrico con participación de las principales unidades de HTA de toda España.

Los resultados de este estudio confirman la elevada prevalencia de daño subclínico en estos pacientes, y resaltan la importancia de la prevención y la corrección de las alteraciones metabólicas para prevenir la aparición de la HTR, así como la de enfatizar la necesidad de un adecuado control de las cifras de PA para prevenir la lesión silente de órganos diana que puede derivar finalmente en la aparición de episodios cardiovasculares.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Novartis por la ayuda logística prestada en la realización de este Registro Español de Hipertensión Arterial Refractaria de la SEH-LELHA y a Marta Figueras por su apoyo en el análisis estadístico.

## Anexo 1.

### Investigadores del Registro Español de Hipertensión Arterial refractaria

#### A.1. Comité científico

Pedro Aranda, Pedro Armario, Carlos Calvo, Juan Antonio Divisón, Pablo Gómez, Raquel Hernández del Rey, Anna Oliveras, Alejandro Roca-Cusachs, Luis M. Ruilope, Carlos Sanchís, Julián Segura, Alejandro de la Sierra, Carmen Suárez.

## A.2. Investigadores

María Abad, María Jesús Adrián, Javier Andrés, Pedro Armario, Jesús María Arteaga, Mario Luis Ávila, Sonia Blanco, Josep Bonet, Carlos Calvo, Mari Cruz Carreño, Eva María Cotilla, Luis Miguel Cuadrado, Alejandro de la Sierra, Leyre Díez, Juan Antonio Divisón, Mónica Doménech, María Jesús Eiris, Vicente Esteve, Angela Felip, Gema Fernández-Fresnedo, Patricia Fernández-Llama, Celia Fernández, José Antonio García, Vicente Giner, Pablo Gómez, Javier Guerediaga, Fernando Gutiérrez, Raquel Hernández-del Rey, Pedro Horcajo, Julio Jorge, Pedro Jesús Labrador, Ignacio Lekuona, Antonio Liébana, María Dolores López, Dolores Lorenzo, Antonia Maldonado, María José Manzanera, Nieves Martell-Clarós, Jesús Martín, Isabel Martínez, Juan Carlos Martínez-Acitores, Carmen Morata, Anna Oliveras, Manuel Olmos, Aitor Parra, José Manuel Pascual, Antonio Pedreira, Gonzalo Pia, Mar Piedecausa, Luis Angel Prieto, José Neldo Prieto, Josep Redón, Nicolás Roberto Robles, Alejandro Roca-Cusachs, Jordi Roig, Eduardo Rovira, José Saban, Juan Francisco Sánchez, Pilar Sánchez, Julián Segura, Javier Sobrino, Carmen Suárez, Javier Tisaire, Pere Torguet, Jesús Toril, Santiago Torreira, Susana Vázquez, Ana Veiga, Luis Vigil, José Ovidio Yáñez.

## Bibliografía

1. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Poch E, Larrouse M, Roca-Cusachs A, et al. Prevalencia de lesión de órganos diana y factores asociados a la presencia de episodios cardiovasculares en sujetos con hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:127-31.
2. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;50:723-8.
3. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández Pinilla C, Ávila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press*. 2003;12:149-54.
4. Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Castellanos P. Elevada agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:241-5.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Panel Treatment III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flackamp FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report of the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
9. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:1088-96.
10. Scheltens T, de Beus MF, Hoes AW, Rutten FH, Numans ME, Mosterd A, et al. The potential yield of ECG screening of hypertensive patients. The Utrecht Health Project. *J Hypertens*. 2010;28:1527-33.
11. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Avanzini F, de Simone G, Pede S, et al. Prognostic value of serial electrocardiographic voltage and repolarization changes in essential hypertension: the HEART Survey Study. *Am J Hypertens*. 2007;20:997-1004.
12. Salles GF, Cardoso CRL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline and serial changes in electrocardiographic strain pattern in resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;28:1715-23.
13. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J*. 2006;151:412-8.
14. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92:835-41.
15. McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, Zachariah J, Aragam J, Larson MG, et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010;121:667-74.
16. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation*. 2009;119:606-18.
17. Oliveras A, Armario P, Hernández del Rey R, Arroyo JA, Poch JE, Larrouse M, et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2010;24:27-33.
18. De la Sierra A, Piskorz D, Plavnik F, Saavedra L y Red Iberoamericana de Síndrome Metabólico. Diferencias en el impacto de los componentes del síndrome metabólico entre la población hipertenso latinoamericana y la española. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:47-52.
19. Martell N, Alvarez-Alvarez B, Fernández-Cruz A. Influence of metabolic syndrome on risk stratification in hypertensive patients: differences between 2003 and 2007 ESH-ESC guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010;4:97-103.
20. Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Sánchez P, Cárdenas G, Pardell H. Target-organ damage and cardiovascular risk profile in resistant hypertension. Influence of the white-coat effect. *Blood Press Monit*. 1998;3:331-7.
21. Salles G, Cardoso C, Nogueira AR, Bloch K, Muxfeldt E. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2006;48:437-42.
22. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognosis influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168:2340-6.
23. Bhan V, Yan RT, Leiter LA, Fitchett DH, Langer A, Lonn E, et al. Relation between obesity and the attainment of optimal blood pressure and lipid targets in high vascular risk outpatients. *Am J Cardiol*. 2010;106:1270-6.
24. Straznicky N, Grassi G, Esler M, Lambert G, Dixon J, Lambert E, et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity antihypertensive effects of weight loss: myth or reality? *J Hypertens*. 2010;28:637-43.
25. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:386-93.
26. Feldstein C, Julius S. The complex interaction between overweight, hypertension, and sympathetic overactivity. *J Am Soc Hypertens*. 2009;3:353-65.
27. Gaddam KK, Nishizaka MK, Prat-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension. Association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168:1159-64.
28. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1749-57.