



## Editorial

## Hipertensión refractaria al tratamiento y apnea del sueño. Un paso más allá

### Treatment-Refractory Hypertension and Sleep Apnea. One Step Further

 Miguel Ángel Martínez-García<sup>a,\*</sup>, Francisco Campos-Rodríguez<sup>b</sup> y Gerard Torres Cortada<sup>c</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

<sup>c</sup> Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital Universitario de Santa María, Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Lleida, España

Dos décadas de estudios clínicos han acumulado evidencia suficiente como para afirmar que la apnea obstructiva de sueño (AOS) se asocia a una mayor prevalencia e incidencia de hipertensión arterial (HTA)<sup>1</sup>. Esta asociación está sustentada por una sólida base fisiopatológica que apunta hacia la hiperestimulación simpática producida por los eventos respiratorios durante el sueño como el mecanismo clave subyacente, modulada por la gravedad del AOS, sus síntomas, los niveles basales de PA y la edad de los sujetos<sup>2</sup>. No en vano las guías internacionales consideran a la AOS como una causa de HTA, y a la realización de un estudio del sueño como parte del algoritmo etiológico de la misma en determinadas circunstancias<sup>3,4</sup>. El tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) ha demostrado en diversos metaanálisis reducir la PA tanto sistólica como diastólica en torno a 2-2,5 mmHg y 1-1,5 mmHg, respectivamente<sup>5</sup>, descensos que, aunque modestos, son clínicamente significativos a largo plazo, y semejantes a los conseguidos por otras medidas terapéuticas<sup>3,4</sup>.

Algunos de los problemas epidemiológicos más importantes de la HTA, más allá de su creciente incidencia, son tanto el elevado porcentaje de pacientes que permanecen no controlados como la identificación de las causas responsables de esta falta de control<sup>6</sup>. Aunque en la mayoría de los casos esta circunstancia es debida a la falta de diagnóstico o a un tratamiento inadecuado, en otras ocasiones la causa radica en la propia naturaleza de la HTA. En este sentido se define la HTA resistente (HTA-R) como aquella que permanece descontrolada a pesar de la toma de al menos 3 fármacos antihipertensivos (o controlada con la toma de al menos 4) a dosis plenas, siendo idealmente uno de ellos un diurético. La HTA-R puede suponer hasta un 12-15% de todas las formas de HTA<sup>7</sup>. Se ha constatado tanto una elevada prevalencia de AOS (superior al 70%)<sup>8</sup> como un efecto positivo del tratamiento con CPAP sobre las cifras tensionales en estos pacientes incluso mayor que para el resto de pacientes hipertensos (descensos en torno a 4-5 mmHg de PA media)<sup>9</sup>. Sin

embargo, aun no es conocido el papel que el tratamiento con CPAP pueda tener a largo plazo en el pronóstico de estos individuos. En un intento por dar respuesta a esta pregunta se han puesto en marcha 2 importantes estudios liderados por el Grupo Español de Sueño de la SEPAR: el seguimiento a largo plazo de los pacientes del ensayo clínico HIPARCO<sup>10</sup> que dio comienzo en 2008 y del que ya se han recogido datos de casi una década de seguimiento, y el estudio SARA<sup>11</sup>, con una metodología observacional, multinacional y prospectiva, y que espera reunir a más de 600 pacientes con HTA-R con un seguimiento de al menos 4-5 años.

Sin embargo, recientemente se ha ido un paso más allá en la clasificación de los pacientes con cifras de PA no controladas. El grupo de la Universidad de Alabama liderado por David Calhoun definió un grupo de pacientes con PA no controlada a pesar de la utilización de prácticamente todo el arsenal terapéutico disponible (al menos 5 fármacos antihipertensivos), sin una causa secundaria que explique esta situación. A este tipo de hipertensión se le denomina refractaria al tratamiento (HTA-RF). Si bien su prevalencia es escasa (3-9% de las formas de HTA-R), estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular muy elevado. Algunos autores postulan que podría tratarse de un fenotipo clínico diferenciado de la HTA, incluso con un endotipo característico, ya que la refractariedad al tratamiento podría deberse más a una imposibilidad del control de la hiperestimulación simpática, que al exceso de activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con la consiguiente retención hídrica (mecanismo que parece más relacionado con la HTA-R que con la HTA-RF<sup>12</sup>).

A pesar de la corta historia científica de la HTA-RF, indagar sobre una posible relación con la AOS parece muy pertinente, habida cuenta de que ambas enfermedades comparten la hiperestimulación simpática como mecanismo fisiopatológico común. En el único estudio realizado al respecto, recientemente publicado, se ha constatado que efectivamente la prevalencia de la AOS entre estos pacientes es incluso superior a la observada para la HTA-R (95% de pacientes con un IAH > 15, y más de un 60% con un IAH > 30) y que los pacientes con HTA-RF presentan casi el doble de posibilidades de presentar un síndrome de AOS, así como una

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [mianmartinezgarcia@gmail.com](mailto:mianmartinezgarcia@gmail.com) (M.Á. Martínez-García).

mayor frecuencia cardíaca y variabilidad medias de las cifras tensionales (como marcadores de hiperestimulación simpática) con respecto a los pacientes con HTA-R<sup>13</sup>. Sin lugar a dudas, estos resultados abren una buena cantidad de interrogantes sobre la posible relación entre AOS e HTA-RF: ¿Tiene realmente la AOS un papel especial en la génesis y el control de este tipo especial de HTA «maligna»? ¿Cuáles son los factores que modulan esta asociación?, ¿Cuál es el papel de la obesidad como variable intermedia?, ¿Puede abrir el tratamiento con CPAP una vía de control de las cifras tensionales más allá del manejo farmacológico?, ¿Cuál es la mejor antihipertensivo en estos pacientes, que por su condición de AOS deban de ser tratados con CPAP?, ¿Cómo impacta la presencia de una AOS y el tratamiento con CPAP en el pronóstico de estos pacientes?, ¿Qué hace que un paciente con HTA-R acabe expresando refractariedad al tratamiento? Los estudios ya realizados o en marcha sobre la relación entre la AOS y la HTA podrían ser la base para el análisis de este subgrupo especial de pacientes con HTA-RF. Ello permitiría aportar luz sobre su hipotética relación con la AOS, y ser el punto de partida para diseñar estudios específicos sobre este tipo de pacientes hipertensos que, por su escasa prevalencia, sin duda deberán de ser multicéntricos y posiblemente multinacionales. Habida cuenta de las escasas posibilidades terapéuticas de estos pacientes, y de su elevado riesgo cardiovascular, parece lícito profundizar en el estudio de relación de la HTA-RF con la AOS, ya que más allá del apasionante reto científico que ello supone, está el potencial beneficio terapéutico y pronóstico que estos pacientes podrían obtener.

## Bibliografía

1. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodríguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: Types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:841–58.
2. Sánchez de la Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1:61–72.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al., Task Force Members. 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 of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1925–38.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
5. Fava C, Dorignoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea. A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145:762–71.
6. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27:963–75.
7. 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 Council for high Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510–26.
8. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1069–78.
9. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive and resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:153–8.
10. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al., Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310:2407–15.
11. Sapiña-Beltrán E, Torres G, Martínez-Alonso M, Sánchez de la Torre M, Franch M, Bravo C, et al. Rationale and methodology of the SARAH trial: Long-term cardiovascular outcomes in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea [Article in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.002>, pii: S0300-2896(18)30142-X.
12. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: A novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2016;67:1085–92.
13. Martínez-García MA, Navarro C, Torres G, Barbe F, Caballero C, Lloberes P, et al. Beyond resistant hypertension: Relationship between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2018;72:618–24.