Estrategias de manejo de la hipertensión arterial resistente: intensificación farmacológica, denervación renal y modulación barorreceptora

Autores: Otero Alvaro Joaquin

Centro: Hospital Naval Pedro Mallo

Dirección: Av. Patricias Argentinas 351

Código Postal: 1405

Número de palabras: 4866

Fecha de Envío: 19/10/2026

Sin conflicto de intereses

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial resistente (HTR) se asocia con mayor daño en órgano blanco y riesgo cardiovascular, y su manejo exige un abordaje estructurado. En Argentina, los registros nacionales muestran un estancamiento en el control de la hipertensión.

Objetivo: Describir y comparar las estrategias de manejo de la HTR: intensificación farmacológica, denervación renal y terapias de modulación barorreceptora.

Desarrollo: El tratamiento comienza con la confirmación diagnóstica, la exclusión de pseudoresistencia y una combinación triple a dosis máximas toleradas. La espironolactona es el cuarto fármaco de elección, redujo la presión arterial sistólica domiciliaria 8,7 mmHg más que el placebo. La denervación renal, evaluada en ensayos con procedimiento simulado y monitoreo ambulatorio, logra diferencias netas de alrededor de 4 a 5 mmHg en la presión sistólica ambulatoria, de menor magnitud que las observadas en los estudios abiertos iniciales. La modulación barorreceptora carece de ensayos controlados con procedimiento simulado que demuestren eficacia y seguridad a largo plazo.

Conclusiones: La terapia farmacológica optimizada ofrece la mayor eficacia hipotensora. La denervación renal es una opción coadyuvante, irreversible pero de efecto constante, para casos seleccionados con función renal adecuada. La modulación barorreceptora queda reservada a protocolos de investigación.

Palabras clave: hipertensión arterial resistente; espironolactona; denervación renal; terapia de activación barorrefleja; monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

Abstract

Introduction: Resistant hypertension is associated with greater target-organ damage and cardiovascular risk, and its management requires a structured approach. In Argentina, national registries show stagnation in hypertension control.

Objective: To describe and compare management strategies for resistant hypertension: pharmacological intensification, renal denervation, and baroreceptor modulation therapies.

Development: Management begins with diagnostic confirmation, exclusion of pseudoresistance, and a triple combination at maximally tolerated doses. Spironolactone is the preferred fourth-line drug; in the PATHWAY-2 trial, it lowered home systolic blood pressure by 8.7 mmHg more than placebo. Renal denervation, evaluated in sham-controlled trials with ambulatory monitoring, achieves net differences of about 4 to 5 mmHg in ambulatory systolic pressure, smaller than those seen in the initial open-label studies. Baroreceptor modulation lacks sham-controlled trials demonstrating long-term efficacy and safety.

Conclusions: Optimized pharmacological therapy provides the greatest blood pressure-lowering efficacy. Renal denervation is an adjunctive, irreversible option with a consistent effect for selected patients with adequate renal function. Baroreceptor modulation remains restricted to research protocols.

Keywords: resistant hypertension; spironolactone; renal denervation; baroreflex activation therapy; ambulatory blood pressure monitoring.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificables más prevalentes y más críticos para la morbimortalidad cardiovascular, cerebrovascular y renal a nivel mundial. Se trata de una enfermedad crónica, de etiología multifactorial, cuya relación con el riesgo cardiovascular global es continua, creciente y exponencial; se estima que cerca de la mitad de la carga de enfermedad atribuible a la presión arterial (PA) ocurre en niveles inferiores al umbral clínico convencional de 140/90 mmHg (Mancia et al., 2023). Su prevalencia aumenta de forma sostenida por el envejecimiento poblacional y los estilos de vida poco saludables. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, un número considerable de pacientes permanece sin diagnóstico o con control inadecuado, lo que incrementa la morbimortalidad.

La HTA resistente (HTR) se define por la falta de control de la PA pese al uso simultáneo de al menos tres fármacos de distintas clases, a dosis máximas recomendadas o toleradas, siendo una de ellas un diurético tiazídico o símil-tiazídico, junto con la adhesión a cambios en el estilo de vida (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023; Jones et al., 2025). Representa la expresión de mayor gravedad fisiopatológica de la enfermedad y se asocia con alta prevalencia de daño en órgano blanco, progresión a enfermedad renal crónica y mayor riesgo de eventos cardiovasculares prematuros. Se estima que afecta al 5%-12% de los pacientes hipertensos (Vissani et al, 2025).

En Argentina, los registros nacionales RENATA 1 y RENATA 2 (2016) muestran un estancamiento en el conocimiento, tratamiento y control de la HTA (Marín et al., 2012; Delucchi et al., 2017). La proporción de individuos que desconocían su condición pasó de 37,2% a 38,8%, y la de pacientes diagnosticados sin tratamiento varió de 6,6% a 5,7%. Los pacientes tratados sin control adecuado aumentaron de 29,7% a 31,3%, y los tratados y controlados disminuyeron de 26,5% a 24,2%. Es decir, menos de uno de cada cuatro hipertensos en el país alcanza las metas tensionales.

Ante este déficit, las guías recomiendan un abordaje integral que comienza con la confirmación diagnóstica mediante monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) o domiciliario, para descartar pseudorresistencia y evaluar la adherencia. En lo farmacológico, la espironolactona (25-50 mg/día) se ratifica como cuarto fármaco de elección, y se desarrollan terapias emergentes como aprocitentán, baxdrostat, zilebesirán, inhibidores de neprilisina y finerenona. Entre los dispositivos, la denervación renal percutánea se consolida como estrategia coadyuvante en pacientes seleccionados con HTR verdadera y función renal preservada, mientras que la modulación barorreceptora carotídea queda reservada al ámbito de la investigación por la falta de evidencia a largo plazo (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023; Jones et al., 2025).

Hipertensión arterial resistente y terapias actuales para su manejo

La HTA es una enfermedad crónica, de etiología multifactorial y controlable, que reduce la calidad y la expectativa de vida. Se caracteriza por una elevación tensional que se relaciona de manera creciente, exponencial y continua con el riesgo cardiovascular global; el umbral diagnóstico en consultorio es una PA sistólica (PAS) ≥140 mmHg y/o una PA diastólica (PAD) ≥90 mmHg (Mancia et al., 2023).

La HTR no es una enfermedad per se, sino una entidad dentro del espectro de la HTA, caracterizada por la falla de la estrategia terapéutica (PAS <140 mmHg y/o una PAD <90 mmHg) pese a medidas apropiadas sobre el estilo de vida y al tratamiento con dosis máxima (o máxima tolerada) de 3 farmacos siendo 1 de ellos un diuretico Tiazidico o simil-tiazidico. (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023). Antes de establecer el diagnóstico es necesario descartar causas de pseudorresistencia, como la mala adherencia a las medidas farmacológicas y no farmacológicas, la HTA de guardapolvo blanco, entre otras.

El respaldo principal de la espironolactona como cuarto fármaco proviene del ensayo PATHWAY-2, un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, realizado en 314 pacientes con HTR (Williams et al., 2015; Williams et al., 2018), diseñado para determinar el tratamiento adicional óptimo y para evaluar la hipótesis de que la HTR se debe con mayor frecuencia a una retención excesiva de sodio. Los pacientes recibieron en ciclos sucesivos espironolactona, doxazosina, bisoprolol y placebo, como complemento de su tratamiento previo. El endpoint primario fue la diferencia en la PAS domiciliaria promedio entre espironolactona y placebo, seguida (si resultaba significativa) por la comparación con el promedio de los otros dos fármacos activos y luego con cada uno por separado. La reducción de la PAS domiciliaria con espironolactona fue superior a la del placebo (−8,70 mmHg; IC 95%: −9,72 a −7,69; p<0,0001), a la media de doxazosina y bisoprolol (−4,26 mmHg; IC 95%: −5,13 a −3,38) y a cada uno de ellos por separado: −4,03 mmHg frente a doxazosina (IC 95%: −5,04 a −3,02) y −4,48 mmHg frente a bisoprolol (IC 95%: −5,50 a −3,46). Los resultados fueron consistentes con las mediciones de consultorio. La espironolactona resultó, por lo tanto, el fármaco adicional más eficaz en la HTR, lo que sustenta su recomendación como cuarto fármaco en las guías (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023; Jones et al., 2025).

Ante la intolerancia o la falta de respuesta a la espironolactona, existen diversas alternativas. La eplerenona, antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide, resulta útil cuando aparecen efectos antiandrogénicos como ginecomastia o mastodinia. La amilorida, diurético ahorrador de potasio, mostró en un subestudio de PATHWAY-2 una eficacia hipotensora comparable a la de la espironolactona (Williams et al., 2018). Como clases de reserva se incluyen los betabloqueantes vasodilatadores (carvedilol, bisoprolol, nebivolol), los alfabloqueantes (doxazosina), los agonistas centrales (clonidina, alfametildopa) y los vasodilatadores directos (hidralazina, minoxidil) (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023; Jones et al., 2025). Estas opciones permiten individualizar el tratamiento.

Más recientemente, emergen opciones para pacientes seleccionados cuando fallan las estrategias previas: finerenona, inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina (ARNI; sacubitrilo/valsartán), aprocitentán, baxdrostat y zilebesirán, todavía con uso reservado en esta entidad.

Más allá de las medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas, la denervación renal es una técnica percutánea (por radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol) que interrumpe de forma irreversible las fibras simpáticas eferentes y aferentes de la adventicia de las arterias renales. Su propósito es atenuar la hiperactividad simpática renal y sistémica, que sostiene el desarrollo y la progresión de la HTA.

El fundamento de esta intervención radica en los efectos nocivos de la hiperactividad simpática sostenida. La noradrenalina estimula los receptores betaadrenérgicos cardíacos y renales, lo que aumenta el volumen minuto por incremento de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico; además, el mayor tono venoconstrictor eleva el retorno venoso. A nivel renal, la activación adrenérgica estimula el SRAA, lo que promueve la reabsorción tubular de sodio y agua, aumenta el tono vascular y desencadena remodelado cardíaco, vascular y renal. Con la estimulación continua, los receptores betaadrenérgicos sufren regulación a la baja (down regulation), con menor expresión miocárdica, reducción del efecto inotrópico y disminución del volumen sistólico. Esta caída activa un mecanismo compensatorio de retroalimentación que incrementa la liberación de catecolaminas. Al estar disminuidos los receptores beta, predomina el efecto alfaadrenérgico, que eleva la resistencia vascular sistémica y la PA. Se establece así un círculo vicioso de hiperactividad simpática, y la denervación renal busca interrumpirlo al reducir la señalización simpática renal, eferente y aferente, evitando esta respuesta compensatoria y contribuyendo al control de la PA (Inserra et al., 2012)

El primer estudio de eficacia fue SYMPLICITY HTN-1 (Krum et al., 2009), con 45 pacientes con HTR (PAS >160 mmHg con más de tres fármacos, incluido un diurético) seguidos durante 12 meses, que mostró descensos medios de PAS/PAD de 27/17 mmHg. El seguimiento a 2 años de la cohorte ampliada (153 pacientes, publicado en 2014) mostró reducciones sostenidas de 32 mmHg en la PAS y 14 mmHg en la PAD (Krum et al., 2014). SYMPLICITY HTN-2 (Esler et al., 2010) fue un ensayo aleatorizado con 106 pacientes (PAS >160 mmHg; basal 178/96 mmHg) asignados a denervación o a tratamiento farmacológico exclusivo, con seguimiento a 6 meses: el 84% del grupo intervenido logró una reducción de PAS ≥10 mmHg frente al 35% del control, con un descenso medio de PAS/PAD de 32/12 mmHg y sin reducción significativa en el grupo control. Cabe destacar que ambos estudios fueron abiertos, sin grupo simulado, y evaluaron la PA de consultorio, lo que favorece la sobrestimación del efecto.

SYMPLICITY HTN-3 fue el primer ensayo aleatorizado de gran escala controlado con procedimiento simulado (sham), con 535 pacientes (Bhatt et al., 2014). A los 6 meses el procedimiento fue seguro, pero no alcanzó el objetivo primario de eficacia. En el análisis a 3 años, el grupo de denervación mostró una reducción mayor de la PAS de consultorio (−26,4 vs. −5,7 mmHg) y de la PAD (−12,2 vs. −2,0 mmHg), además de reducciones en el MAPA de 24 horas (Bhatt et al., 2022). Estos resultados tardíos deben interpretarse con cautela, por el cruzamiento de pacientes del grupo sham hacia denervación durante el seguimiento.

Los ensayos posteriores con procedimiento simulado, mejor diseñados y con MAPA como criterio principal, permitieron estimar con mayor precisión la magnitud real del efecto.

El SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal evaluó la denervación por radiofrecuencia con el catéter multielectrodo Spyral en 331 pacientes asignados al azar a denervación renal (n=166) o procedimiento simulado (n=165), con el objetivo de evaluar la eficacia en ausencia de

fármacos antihipertensivos (Böhm et al., 2020). El criterio principal fue el cambio de la PAS de 24 horas a los 3 meses, partiendo de una PA ambulatoria basal media de 151,4/98 mmHg. La diferencia entre grupos fue de −3,9 mmHg en la PAS de 24 horas (IC 95%: −6,2 a −1,6) y de −6,5 mmHg en la PAS de consultorio (−9,6 a −3,5), sin eventos de seguridad mayores relacionados con el dispositivo o el procedimiento hasta los 3 meses.

El SPYRAL HTN-ON MED, ensayo piloto aleatorizado y controlado con sham, evaluó la misma tecnología en pacientes que continuaban con antihipertensivos (Kandzari et al., 2018). Se asignaron al azar 80 pacientes a denervación por radiofrecuencia o procedimiento simulado. A los 36 meses (Mahfoud et al., 2022), la reducción de la PAS ambulatoria fue de −18,7 mmHg en el grupo de denervación frente a −8,6 mmHg en el grupo sham, con una diferencia ajustada de −10,0 mmHg (IC 95%: −16,6 a −3,3; p = 0,0039). No hubo eventos de seguridad renal en el grupo de denervación; se registró una muerte cardiovascular en el grupo sham y una crisis hipertensiva con accidente cerebrovascular en un paciente denervado. Sus limitaciones son el tamaño muestral reducido, el cruzamiento de 13 pacientes del grupo sham hacia denervación antes de los 36 meses y la menor adherencia al tratamiento en el grupo de denervación (77% vs. 93%). Además, los participantes tenían hipertensión no controlada con hasta tres fármacos, no necesariamente resistentes.

El RADIANCE-HTN TRIO fue un ensayo simple ciego, multicéntrico y controlado con sham que evaluó la denervación por ultrasonido endovascular (sistema Paradise) específicamente en HTR (Azizi et al., 2021). Se enrolaron 989 participantes y 136 fueron asignados al azar a denervación (n=69) o procedimiento simulado (n=67). Antes de la aleatorización, los pacientes recibieron una combinación en un solo comprimido de bloqueante cálcico, ARA II y diurético tiazídico, y se incluyeron aquellos con PA ambulatoria diurna ≥135/85 mmHg. El criterio principal, la PAS ambulatoria diurna a los 2 meses, descendió 8 mmHg con denervación frente a 3 mmHg con sham; la PAS de 24 horas, la nocturna y la de consultorio fueron también significativamente menores con denervación. La diferencia entre grupos fue de 4,5 mmHg en la PAS ambulatoria diurna. La adherencia plena fue similar en ambos grupos (82% en cada uno, medida por análisis de orina) y no hubo diferencias en los eventos adversos mayores.

En conjunto, los ensayos con SHAM y MAPA muestran un efecto real y reproducible, pero de menor magnitud que el observado en los estudios abiertos iniciales: diferencias netas de alrededor de 4 a 5 mmHg en la PAS ambulatoria a corto plazo (SPYRAL OFF MED y RADIANCE-HTN TRIO), con efectos mayores en seguimientos prolongados de estudios pequeños (SPYRAL ON MED).

Actualmente, la selección de candidatos exige confirmar una HTR verdadera, definida por falta de control a pesar de tres a cuatro fármacos a dosis máximas toleradas, o bien una intolerancia grave a la polifarmacia (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023). Se requiere además función renal razonablemente preservada, con filtrado glomerular estimado ≥40 mL/min/1,73 m² (≥45 según las guías norteamericanas), y una anatomía arterial adecuada, sin estenosis hemodinámicamente significativas, antecedentes de angioplastia con stent, aneurismas ni displasia fibromuscular.

La indicación debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario de especialistas en hipertensión e intervencionistas, en centros de volumen medio o alto, en el marco de una decisión compartida que aclare que la intervención es una terapia coadyuvante y no

sustituye al tratamiento farmacológico. Está contraindicada en el embarazo, la hipotensión ortostática neurogénica, las causas secundarias de HTA directamente tratables, el deterioro renal grave (filtrado <40 mL/min/1,73 m²) y las patologías estructurales de la arteria (Vissani et al., 2025; Jones et al., 2025).

La terapia de modulación barorreceptora (activación barorrefleja) emplea dispositivos implantables que estimulan eléctricamente los barorreceptores. Su fundamento es el control reflejo de la PA a corto plazo, que depende de la integración bulbar de las señales aferentes de los mecanorreceptores, las cuales modulan las eferencias simpáticas y parasimpáticas. Los barorreceptores de alta presión (seno carotídeo y arco aórtico) responden a variaciones entre 60 y 180 mmHg aumentando su descarga ante incrementos de la PA, lo que induce vasodilatación y bradicardia. Los receptores de baja presión (aurícula derecha y arterias pulmonares) detectan cambios de volumen y de presiones intracardíacas (10-25 mmHg) y coordinan respuestas reflejas paralelas (Lohmeier e Iliescu, 2015).

En estados de hiperactividad simpática sostenida se pierde sensibilidad del reflejo barorreceptor, lo que perpetúa la vasoconstricción y el remodelado. La estimulación eléctrica continua del seno carotídeo simula un aumento de presión en las aferencias de alta presión e induce inhibición de la eferencia simpática sistémica y mayor tono vagal, con reducción de la resistencia periférica y de la frecuencia cardíaca, y menor liberación renal de renina.

El primer estudio fue el Rheos Pivotal Trial (2011), ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado de gran escala que evaluó la terapia de activación barorrefleja con 265 pacientes con HTR, aleatorizados 2:1 (Bisognano et al., 2011). A los 6 meses no se alcanzó el objetivo primario de eficacia aguda (54% de respondedores en el Grupo A, con la terapia activada desde el inicio, frente a 46% en el Grupo B, con activación diferida a los 6 meses; p = 0,97) ni el de seguridad del procedimiento, por complicaciones quirúrgicas y nerviosas (tasa libre de eventos de 74,8% frente al criterio objetivo de 82%). Aun así, los análisis posteriores mostraron un beneficio progresivo y sostenido: el grupo con terapia activa tuvo a los 6 meses una mayor reducción de la PAS de consultorio (−26 vs. −17 mmHg; p = 0,03) y logró PAS ≤140 mmHg el 42% frente al 24% (p = 0,005). A los 12 meses, con ambos grupos con terapia activada, la reducción media fue de −35 mmHg en el Grupo A y −33 mmHg en el B, y más del 50% alcanzó la meta. Los seguimientos abiertos a largo plazo (22 a 53 meses y hasta 6 años) confirmaron reducciones sostenidas (Bakris et al., 2012).

El CALM-FIM (Controlling and Lowering Blood Pressure With the MobiusHD – First In Man), con resultados a 3 años publicados en 2022, fue el primer ensayo prospectivo, multicéntrico y de brazo único en humanos que evaluó la seguridad y eficacia de la amplificación barorrefleja endovascular con el dispositivo autoexpandible de nitinol MobiusHD, implantado en el seno carotídeo (van Kleef et al., 2022; Spiering et al., 2017). Se trataron 47 pacientes con HTR. A los 30 días hubo 5 eventos adversos graves (hipotensión grave que requirió hospitalización, crisis hipertensiva, complicaciones vasculares en el sitio de acceso y ataques isquémicos transitorios). A los 6 meses, la PAS de consultorio descendió −25 mmHg (IC 95%: −33 a −17) y la PAD −12 mmHg; en el MAPA, la PAS bajó −20 mmHg (IC 95%: −25 a −14) y la PAD −11 mmHg. A los 3 años, la reducción media de la PAS de consultorio fue de −30 mmHg (IC 95%: −38 a −21); el 37% alcanzó una PAS <140 mmHg y el 77% mantuvo una respuesta clínicamente relevante.

Discusión

El abordaje de la HTR exige ponderar los pros y contras de las estrategias disponibles: intensificación farmacológica, denervación renal y neuromodulación barorreceptora.

La estrategia farmacológica es la que presenta mayor respaldo de evidencia y menor costo directo inicial. La adición de un antagonista del receptor mineralocorticoide (espironolactona 25-50 mg/día o eplerenona) como cuarto fármaco produce las mayores reducciones de PA, al corregir la retención de sodio y el hiperaldosteronismo relativo; en el PATHWAY-2, la espironolactona redujo la PAS domiciliaria 4,0 mmHg más que la doxazosina, 4,5 mmHg más que el bisoprolol y 8,7 mmHg más que el placebo (Williams et al., 2015). Además, permite ajustar o sustituir fármacos mediante amilorida, betabloqueantes, alfabloqueantes o agentes nuevos como el aprocitentán (Vissani et al., 2025; Jones et al., 2025; Williams et al., 2018; Schlaich et al., 2022). Sus limitaciones son la dependencia de la adherencia, que suele deteriorarse con la polifarmacia, y el riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y, con la espironolactona, efectos antiandrogénicos (ginecomastia, disfunción eréctil) que llevan a suspender el tratamiento en un 10%-40% de los casos.

Al evaluar la denervación renal como posible estrategia se debe tener en cuenta que su principal ventaja es un efecto antihipertensivo always on, independiente del cumplimiento farmacológico (Mancia et al., 2023). Es un procedimiento percutáneo, mínimamente invasivo, con escasas complicaciones vasculares inmediatas y seguridad renal a largo plazo, y se posiiona como una estrategia factible en pacientes seleccionados con intolerancia grave a múltiples fármacos. Los ensayos con sham confirman su eficacia con dos tecnologías distintas, radiofrecuencia (SPYRAL) y ultrasonido (RADIANCE), con perfiles de seguridad favorables (Böhm et al., 2020; Mahfoud et al., 2022; Azizi et al., 2021).

Como limitaciones, la magnitud del efecto es modesta. Las guías actuales estiman un descenso de 3 a 8 mmHg en la PAS ambulatoria, por ello, la denervación rara vez permite suspender la medicación. Al ser irreversible, sus efectos o complicaciones no pueden interrumpirse como con un fármaco (Mancia et al., 2023). Además, requiere anatomía renal adecuada, filtrado ≥40 mL/min/1,73 m² y evaluación multidisciplinaria, y aún carece de ensayos a gran escala que demuestren reducción de eventos cardiovasculares mayores (Vissani et al., 2025; Mancia et al., 2023; Jones et al., 2025).

Cuando se evalúa la terapia de modulación baroreceptora se debe tener en cuenta que su ventaja teórica es inhibir la eferencia simpática mediante estimulación directa de los barorreceptores carotídeos. Sin embargo, sus desventajas superan hoy su utilidad clínica, exige implantación quirúrgica, con los riesgos inherentes, y no existe evidencia sólida de ensayos aleatorizados con sham que demuestre eficacia y seguridad a largo plazo (Mancia et al., 2023). Por ello, las guías internacionales no la recomiendan en la práctica rutinaria y la limitan a la investigación, a diferencia de la denervación renal, que cuenta con ensayos controlados con sham.

Conclusiónes

El manejo de la hipertensión arterial resistente exige, ante todo, confirmar el diagnóstico: descartar la pseudorresistencia por mala adherencia, hipertensión de guardapolvo blanco o sustancias interferentes, y verificar el control con monitoreo ambulatorio o domiciliario de la PA. En el contexto argentino, donde menos de uno de cada cuatro hipertensos alcanza las metas tensionales (Delucchi et al., 2017), esta primera etapa resulta tan relevante como la elección de la terapia.

Una vez confirmada la HTR, la optimización farmacológica sigue siendo la base del tratamiento. La combinación triple a dosis máximas toleradas, con la adición de espironolactona como cuarto fármaco, ofrece la mayor reducción de la PA y cuenta con el mayor respaldo de evidencia. La amilorida, la eplerenona y las demás clases de reserva permiten individualizar el esquema ante la intolerancia o la falta de respuesta. Su principal limitación es la dependencia de la adherencia y el riesgo de eventos adversos como la hiperpotasemia, que obligan a un seguimiento clínico y de laboratorio estrecho.

La denervación renal se posiciona como una opción coadyuvante, y no sustitutiva, para pacientes seleccionados con HTR verdadera, función renal preservada y anatomía arterial adecuada, o con intolerancia grave a la polifarmacia. Los ensayos con procedimiento simulado y monitoreo ambulatorio confirman un efecto real, reproducible y independiente de la adherencia, aunque de magnitud modesta, con diferencias netas de alrededor de 4 a 5 mmHg en la PAS ambulatoria. Su indicación debe surgir de una decisión compartida en un equipo multidisciplinario y en centros con experiencia. Por tratarse de un procedimiento irreversible y sin ensayos que demuestren reducción de eventos cardiovasculares mayores, el paciente debe conocer estas limitaciones.

La modulación barorreceptora, en cambio, carece de ensayos aleatorizados con procedimiento simulado que demuestren eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que las guías la reservan a protocolos de investigación. Los resultados favorables de los estudios abiertos o sin control no pueden extrapolarse a la práctica clínica, y es probable que sobrestimen el efecto real.

Persisten, además, vacíos de evidencia. Faltan ensayos de desenlaces cardiovasculares con la denervación renal, comparaciones directas entre las distintas estrategias y datos de seguridad a largo plazo para los fármacos emergentes (aprocitentán, baxdrostat, zilebesirán), todavía con uso reservado. Hasta contar con ellos, el abordaje más razonable es escalonado: diagnóstico riguroso, optimización farmacológica y, en casos seleccionados, evaluación de la denervación renal como complemento del tratamiento farmacológico.

Bibliografía

1. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet. 2021;397:2476-86.

2. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens. 2012;6:152-8.

3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370:1393-401.

4. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 trial. Lancet. 2022;400:1405-16.

5. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial. J Am Coll Cardiol. 2011;58:765-73.

6. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2020;395(10234):1444-1451. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7

7. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. Rev Argent Cardiol. 2017;85:354-60.

8. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:1903-9.

9. Inserra F, Castellaro C. Capítulo 135: Denervación de arterias renales. Novedosa estrategia para el tratamiento de hipertensos resistentes. En: Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Libro de Hipertensión Arterial. Buenos Aires: SAHA; p. 640-643.

10. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2025;82:e212-316. doi:10.1161/HYP.0000000000000249

11. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet. 2018;391:2346-55.

12. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. Lancet. 2014;383:622-9.

13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13.

14. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2022;399:1401-10.

15. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2023;41:1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480

16. Marín MJ, Fábregues G, Rodríguez PD, Díaz M, Páez O, Vicario A, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. Rev Argent Cardiol. 2012;80:121-9.

17. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. Lancet. 2017;390:2655-61. doi:10.1016/S0140-6736(17)32337-1

18. Van Kleef MEAM, Devireddy CM, van der Heyden J, Bates MC, Bakris GL, Stone GW, et al. Treatment of resistant hypertension with endovascular baroreflex amplification: 3-year results from the CALM-FIM study. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15:321-32. doi:10.1016/j.jcin.2021.12.015

19. Vissani S, Rodríguez P, Renna NF, et al. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025. Rev Fed Argent Cardiol. 2025;54:5-64.

20. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, 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. 2015;386:2059-68.