



Prof. Nicolás F. Renna
MD, PhD, ISHF, FESC

Presidente
InterAmerican Society of Hypertension



SOCIEDAD CHILENA DE
HIPERTENSIÓN

Hipertensión resistente en 2026: del tratamiento escalonado a una estrategia basada en mecanismos

La hipertensión resistente ya no debería interpretarse únicamente como el fracaso sucesivo de una lista creciente de fármacos. Es un síndrome heterogéneo en el que pueden predominar la retención de sodio, la producción inapropiada de aldosterona, la activación del sistema de endotelina o el aumento del tono simpático. La disponibilidad de nuevos tratamientos permite comenzar a reemplazar el enfoque uniforme por una selección terapéutica guiada por mecanismos y sustentada en resultados cuantitativos.

El primer paso continúa siendo confirmar que la resistencia sea verdadera. La medición ambulatoria o domiciliaria de la presión arterial, la evaluación sistemática de la adherencia, la revisión de sustancias presoras y la comprobación de que el esquema incluya dosis toleradas de un bloqueante del sistema renina-angiotensina, un antagonista cálcico y un diurético apropiado evitan intensificaciones innecesarias. También deben buscarse causas secundarias, especialmente aldosteronismo primario, apnea obstructiva del sueño y enfermedad renal. Solo después de esta depuración diagnóstica es razonable hablar de tratamiento de la hipertensión resistente.

La espironolactona conserva un lugar central como cuarto fármaco. PATHWAY-2 mostró una reducción adicional de la presión sistólica domiciliaria (PASD) de 8,7 mmHg frente a placebo y de aproximadamente 4 mmHg frente a bisoprolol o doxazosina. La mayor respuesta con renina baja apoyó que una parte sustancial de la hipertensión resistente representa un estado de retención de sodio mediado por aldosterona, aun sin aldosteronismo primario manifiesto. Sin embargo, hiperpotasemia, deterioro renal, ginecomastia o intolerancia pueden limitar el bloqueo del receptor mineralocorticoide.

Los inhibidores selectivos de la aldosterona sintasa intervienen un paso antes. En Bax24,

baxdrostat redujo la presión sistólica ambulatoria (PASA) de 24 horas 16,6 mmHg, frente a 2,6 mmHg con placebo: diferencia corregida de 14,0 mmHg a las 12 semanas. Con lorundrostat, ADVANCE-HTN mostró una reducción corregida de 7,9 mmHg en la PASA con 50 mg. LAUNCH-HTN confirmó en fase 3 una reducción de la PAC de 16,9/8,6 mmHg, frente a 7,9/5,2 mmHg con placebo; las diferencias fueron 9,1 mmHg para sistólica y 3,4 mmHg para diastólica. Estos resultados validan la disfunción de aldosterona como mecanismo tratable, aunque exigen vigilar potasio, sodio y función renal.

La vía de la endotelina ofrece una alternativa diferente. En PRECISION, apocitentan 12,5 mg, agregado a una combinación estandarizada de tres fármacos, redujo frente a placebo la PAC aproximadamente 3,8/3,9 mmHg y la PASA de 24 horas 4,2/4,3 mmHg a las cuatro semanas. Con 25 mg, las diferencias fueron 3,7/4,5 mmHg en consultorio y 5,9/5,8 mmHg en el MAPA. La persistencia del efecto durante la fase de mantenimiento respalda la relevancia de la endotelina en la resistencia terapéutica. No obstante, la retención de líquidos y el edema obligan a optimizar el tratamiento diurético y extremar la vigilancia ante insuficiencia cardíaca o enfermedad renal avanzada.

La denervación renal completa este cambio conceptual al actuar sobre la hiperactividad simpática sin depender de la toma diaria. El Global SYMPPLICITY Registry documentó a tres años descensos absolutos de 16,5 mmHg en la PAC y 8,0 mmHg en la PASA de 24 horas. Al ser un registro abierto sin control, estas cifras no estiman el efecto causal aislado. Sin embargo, su durabilidad complementa los ensayos sham-controlados: en SPYRAL HTN-ON MED, a 36 meses, las diferencias ajustadas frente a sham fueron 10,0/5,9 mmHg para la presión ambulatoria sistólica/diastólica. La denervación debe plantearse como opción complementaria mediante decisión compartida, no como sustituto de una evaluación diagnóstica rigurosa.

El desafío inmediato no consiste en elegir un ganador entre estas estrategias. Consiste en reconocer el fenotipo predominante. Renina suprimida, obesidad, apnea del sueño o

sensibilidad a la sal pueden sugerir un componente aldosterónico; edema y enfermedad renal obligan a priorizar el control del volumen y condicionan el uso de antagonistas de endotelina; frecuencia cardíaca elevada y mayor activación simpática pueden apoyar la consideración de denervación renal. Estos indicadores son orientativos y aún no constituyen algoritmos validados, pero permiten ordenar la decisión clínica.

La hipertensión resistente entra así en una etapa de medicina mecanística. Confirmar el diagnóstico, corregir volumen y adherencia, identificar causas secundarias y luego seleccionar la intervención según biología, comorbilidades, seguridad y preferencias del paciente es más racional que continuar agregando fármacos sin una hipótesis. El futuro no será una secuencia terapéutica más extensa, sino una secuencia mejor dirigida.



Figura 1. Selección terapéutica basada en mecanismos en la hipertensión resistente. Los fenotipos propuestos orientan, pero no reemplazan la evaluación individual ni constituyen todavía un algoritmo validado.



1. Azizi M, Vongpatanasin W, Fisher NDL, Mahfoud F, Amar L, Kirtane AJ. Diagnosis and Management of Resistant Hypertension: A Review. JAMA. 2026;335(16):1428-1439. doi:10.1001/jama.2026.1221.

2. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2). Lancet. 2015;386(10008):2059-2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.

3. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist apocitinant for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2022;400(10367):1927-1937. doi:10.1016/S0140-6736(22)02034-7.

4. Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, et al. Effect of baxdrostat on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension (Bax24): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2026;407(10532):988-999. doi:10.1016/S0140-6736(25)02549-8.

5. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al; Advance-HTN Investigators. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. N Engl J Med. 2025;392(18):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa2501440.

6. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. Eur Heart J. 2019;40(42):3474-3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.