HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA EN EL ADULTO: EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO

SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION IN ADULTS: DIAGNOSTIC ASSESMENT AND MANAGEMENT

DR. RAFAEL RONDANELLI I. (1) (2), DR. RAFAEL RONDANELLI S. (3)

(1) Magister en Gestión Hospitalaria. Jefe Departamento de Medicina. Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile.
(2) Departamento de Cardiología Adulto. Clínica Las Condes.
(3) Médico-cirujano. Universidad Nacional Andrés Bello.

Email: rrondanelli@clc.cl

RESUMEN

La Hipertensión arterial (HTA) es un grave problema de salud pública mundial. En efecto, sus complicaciones causan anualmente 9,4 millones de muertes.
La HTA también es un problema de salud de alto impacto en Chile. De hecho, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 del Ministerio de Salud, reportó una prevalencia del 26,9%.
La HTA se define como una Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una Presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.
Tradicionalmente, se ha clasificado la HTA en primaria o esencial, que agrupa a más del 90% de los hipertensos adultos; y en secundaria, que reúne a menos del 10% de los hipertensos.
En la evaluación inicial de un paciente con HTA, se debe:
1) Confirmar el diagnóstico; 2) Detectar causas de HTA secundaria, y 3) Evaluar riesgo cardiovascular (CV), daño orgánico y comorbilidades. Para ello, se necesita determinar la Presión Arterial (PA) y la historia clínica, que incluya antecedentes familiares, examen físico, pruebas de laboratorio y pruebas diagnósticas adicionales.
En un pequeño porcentaje de adultos con HTA, se puede identificar una causa específica y potencialmente reversible; no obstante, debido a su elevada prevalencia, las formas secundarias pueden afectar a millones de pacientes en todo el mundo.
Se puede sospechar una forma secundaria de HTA por un alza marcada de la PA, la aparición o empeoramiento repentinos de una HTA, una mala respuesta de la PA al tratamiento farmacológico y por un daño orgánico desproporcionado para la duración de la HTA.
Si la evaluación inicial hace pensar que el paciente tiene una HTA secundaria, entonces se debe tener en consideración las causas más relevantes, que se describen en este artículo.

Palabras clave: Hipertensión arterial secundaria, epidemiología/ prevalencia HTA, diagnóstico, manejo.

SUMMARY

Arterial hypertension is a serious public health problem worldwide. Indeed, its complications cause 9.4 million deaths annually.
Hypertension is also a health problem with high impact in Chile. In fact, the National Health Survey 2009-2010, conducted by the Ministry of Health, showed a prevalence of 26.9%.
Arterial hypertension is defined as systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg and / or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg.
Traditionally, hypertension has been classified into primary or essential, which represents over 90% of adults with hypertension; and secondary, which includes less than 10% of hypertensive patients.
The initial evaluation of a patient with hypertension should: 1) Confirm the diagnosis of hypertension; 2) Detect causes of secondary hypertension; and 3) Assess cardiovascular risk, organ damage (OD) and concomitant clinical conditions. This calls for blood pressure (BP) measurement, medical history including family history, physical examination, laboratory investigations and

Artículo recibido: 15-12-2014
Artículo aprobado para publicación: 23-02-2015

further diagnostic tests.
A specific, potentially reversible cause of BP elevation can be identified in a relatively small proportion of adult patients with hypertension. However, because of the overall high prevalence of hypertension, secondary forms can affect millions of patients worldwide.
A secondary form of hypertension can be indicated by a severe elevation in BP, sudden onset or worsening of hypertension, poor BP response to drug therapy and OD disproportionate to the duration of hypertension.
If the initial assessment suggests that the patient has a secondary hypertension, then you should take into consideration the relevant causes, which are described in this article.

Key words: Secondary arterial hypertension, epidemiology/ hypertension prevalence, diagnosis, risk factors, management strategies.

I. LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ES UN GRAVE PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA MUNDIAL

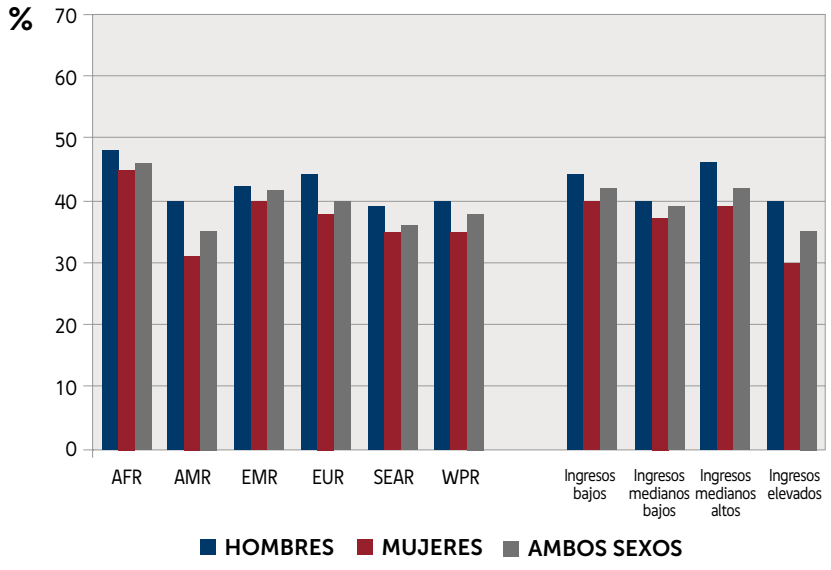
En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total; de ellas, las complicaciones de la Hipertensión arterial (HTA) causan anualmente 9,4 millones de muertes. La HTA es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por Accidente Cerebrovascular (ACV).

En el año 2008, en el mundo se le había diagnosticado HTA aproximadamente al 40% de los adultos mayores de 25 años; el número de personas afectadas aumentó de 600 millones en 1980 a 1.000 millones en 2008. La máxima prevalencia de HTA se registra en la región de África, con un 46% de los adultos mayores de 25 años, mientras que la más baja se observa en la región de las Américas, con un 35% (Figura 1). En general, la prevalencia de HTA es menor en países de ingresos altos (35%) que en países de bajos ingresos (42%).

En los países de ingresos bajos y medianos, la HTA no solo es más prevalente sino que también existen más personas afectadas, porque el número de habitantes de esos países es mayor que en los países de ingresos elevados; además, a causa de la debilidad de sus sistemas de salud, el número de personas hipertensas sin diagnóstico, tratamiento ni control de la enfermedad, también es mayor en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos.

La prevalencia creciente de la HTA se atribuye al aumento de la población, a su envejecimiento y a factores de riesgo relacionados con el comportamiento, como la dieta no saludable, el uso nocivo de alcohol, la inactividad física, el sobrepeso y la exposición prolongada al estrés (1).

FIGURA 1. PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN, NORMALIZADA POR EDADES, EN ADULTOS DE 25 AÑOS O MÁS



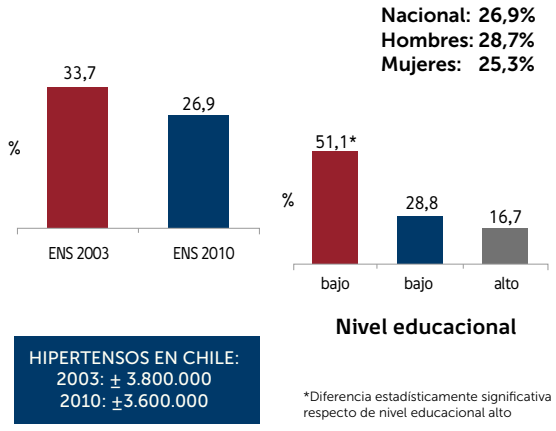
AFR: Región de África/AMR: Región de Las Américas/EMR: Región del Mediterráneo Oriental/EUR: Región de Europa/SEAR: Región de Asía Sudoriental /WPR: Región del Pacífico.

Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011

II. ¿Y EN CHILE?

La Hipertensión Arterial (HTA) también es un problema de salud altamente frecuente en Chile. La Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 del Ministerio de Salud (2), evidenció una prevalencia del 26,9%, lo que significa que en Chile al menos 1 de cada 4 adultos es hipertenso; esto se traduce en un problema de Salud Pública de alto impacto, particularmente si consideramos que los resultados de la encuesta estratificada por nivel socioeconómico revelan que una de cada dos personas adultas del estrato socioeconómico bajo es hipertensa (Figura 2).

FIGURA 2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL



Gobierno de Chile, Ministerio de Salud.

III. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA se define como una Presión Arterial Sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una Presión Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, según la evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que indica que, en pacientes con estos valores de Presión Arterial (PA), las reducciones inducidas por tratamiento farmacológico son beneficiosas. Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos (Tabla 1), mientras que se adoptan otros criterios, basados en percentiles, para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos de estudios de intervención en estos grupos de edad (3).

Tradicionalmente se ha clasificado la HTA en primaria o esencial, que corresponde a más del 90% de los hipertensos adultos, en que el mecanismo inicial del proceso se desconoce; y por otra parte, en HTA secundaria (HTAS), que corresponde aproximadamente a menos del 10% de los hipertensos, en que la HTA tiene una causa identificable (4).

TABLA 1. DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN DE LA HTA (MMHG)

CATEGORÍA	SISTÓLICA		DIASTÓLICA
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120 - 129	y/o	80 - 84
Normal alta	130 - 139	y/o	85 - 89
HTA de grado 1	140 - 159	y/o	90 - 99
HTA de grado 2	160 - 179	y/o	100 - 109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

Modificada de Rev Esp Cardiol. 2013;66(11):880.e1-880.e64

IV. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA ORIENTADA A LA DETECCIÓN DE HTA SECUNDARIA

Durante la evaluación inicial de un paciente con HTA, se debe: a) confirmar el diagnóstico de HTA; b) detectar causas de HTAS, y c) evaluar riesgo cardiovascular (CV), daño orgánico y comorbilidades. Para ello se necesita establecer la PA y la historia médica, que incluya historia familiar, examen físico, pruebas de laboratorio y pruebas diagnósticas adicionales (3).

1. Historia médica

La historia médica debe incluir la fecha del primer diagnóstico de HTA, mediciones presentes y pasadas de la PA y el tratamiento antihipertensivo actual y pasado (3). Debe prestarse especial atención a las manifestaciones de causas secundarias de HTA (Tabla 2).

2. Examen físico

El objetivo del examen físico es verificar el diagnóstico de HTA, establecer la PA actual, seleccionar cuidadosamente posibles causas secundarias de HTA (Tabla 3) y afinar la estimación del riesgo CV total (3).

3. Pruebas de laboratorio

El objetivo de las pruebas de laboratorio es obtener evidencia de la presencia de factores de riesgo adicionales, buscar causas de HTAS y descartar la presencia de daño orgánico (3). En primer lugar, obviamente, se realizarán las pruebas más sencillas y posteriormente las más complejas.

4. Búsqueda de formas secundarias de hipertensión

Las etiologías más frecuentes de una HTAS en niños, en quienes

TABLA 2. HISTORIA MÉDICA SUGERENTE DE HTA SECUNDARIA

Historia familiar de Enfermedad renal crónica (Enfermedad renal poliquística)
Historia de enfermedad renal, infección del tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos (Enfermedad del parénquima renal)
Ingesta de fármacos/sustancias, como anticonceptivos orales, nebulizadores nasales vasoconstrictores, cocaína, anfetaminas, glucocorticoides y mineralocorticoides
Episodios repetidos de sudoración, cefalea, ansiedad y palpitaciones (Feocromocitoma)
Episodios de debilidad o espasmos musculares (Hiperaldosteronismo)
Síntomas sugestivos de enfermedad del Tiroides

Modificada de Rev Esp Cardiol. 2013;66(11):880.e1-880.e64

TABLA 3. EXPLORACIÓN FÍSICA SUGERENTE DE HTA SECUNDARIA

Características del Síndrome de Cushing
Estigmas cutáneos de Neurofibromatosis (Feocromocitoma)
Palpación de riñones aumentados de tamaño (Enfermedad renal poliquística)
Auscultación de soplos abdominales (HTA renovascular)
Auscultación de soplos precordiales o torácicos (Coartación aórtica; Enfermedad aórtica; Enfermedad arterial de extremidades superiores)
Pulsos femorales reducidos y PA femoral disminuida frente a PA braquial (Coartación aórtica; Enfermedad aórtica; Enfermedad arterial de extremidades superiores)
Diferencia de PA entre brazo izquierdo y derecho (Coartación aórtica; Estenosis de arteria subclavia)

Modificada de Rev Esp Cardiol. 2013;66(11):880.e1-880.e64

el 70 a 85% de los casos de HTA tiene una causa específica, son distintas de aquellas de los adultos; en consecuencia, resulta recomendable una evaluación inicial basada en la edad (5).

Por el contrario, en un pequeño porcentaje de adultos con HTA, se puede identificar una causa específica y potencialmente reversible de PA elevada; no obstante, debido a la elevada prevalencia de la HTA, las formas secundarias pueden afectar a millones de pacientes en todo el mundo. Cuando se los diagnostica y se los trata adecuadamente, los pacientes con formas secundarias de HTA pueden curarse o al menos mejorar el control de la PA y reducir el riesgo CV; por lo tanto, se aconseja la búsqueda prudente de formas secundarias de HTA en todos los pacientes.

La selección cuidadosa puede basarse en la historia médica, el examen físico y las pruebas habituales de laboratorio; además, se puede sospechar una forma secundaria de HTA por un alza marcada de la PA, la aparición o el empeoramiento repentinos de la HTA, una mala respuesta de la PA al tratamiento farmacológico y por un daño orgánico desproporcionado para la duración de la HTA. Si las pruebas iniciales hacen sospechar que el paciente sufre una forma secundaria de HTA, podrían ser necesarios procedimientos diagnósticos específicos. El diagnóstico de formas secundarias de HTA, especialmente en los casos de HTA endocrina, debe realizarse preferiblemente en centros de referencia (3, 4). En la tabla 4 se menciona cuando sospechar una forma secundaria de HTA.

TABLA 4. ¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA FORMA SECUNDARIA DE HTA?

Curso severo o acelerado de la HTA
Aparición o empeoramiento repentino de la HTA
HTA resistente
Daño orgánico desproporcionado para la duración de la HTA
Comienzo precoz de HTA (antes de los 30) o tardío (después de 55 años)
PA ≥ 160/100 mmHg, particularmente si se asocia a repercusión orgánica

V. CAUSAS ESPECÍFICAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

A continuación, se describirán las características fundamentales de las formas secundarias de HTA más relevantes (6) (Tabla 5).

1. Enfermedad del parénquima renal

La enfermedad del parénquima renal es la causa más frecuente de HTAS. La detección de masas abdominales altas bilaterales al examen físico sugiere una Enfermedad renal poliquística y debe obligar a una ecotomografía abdominal, que ha sustituido actualmente casi por completo a la pielografía intravenosa (IV) para la exploración anatómica del riñón; la ecografía es una técnica no invasiva que aporta todos los datos anatómicos necesarios acerca del tamaño y forma renales, grosor de la cortical, obstrucción de la vía urinaria y masas renales.

Las determinaciones de proteínas, eritrocitos y leucocitos en la orina y de la concentración de creatinina sérica son las pruebas funcionales adecuadas para la detección de una enfermedad del parénquima renal; estas pruebas deben realizarse en todos los pacientes con HTA. Puede descartarse una enfermedad del parénquima renal si el examen de orina y la creatininemia son normales en determinaciones repetidas; la presencia de eritrocitos y leucocitos debe confirmarse mediante el examen microscópico de orina.

Si las pruebas de detección de hipertensión causada por una enfermedad del parénquima renal son positivas, deberá efectuarse un estudio diagnóstico detallado de la enfermedad renal (7).

2. Hipertensión renovascular

La HTA renovascular es la segunda causa más frecuente de HTAS, y su prevalencia es de aproximadamente un 2% de los pacientes adultos con elevación de la presión arterial en centros especializados. Es producida por una o varias estenosis de las arterias extrarrenales, que en la población adulta mayor son habitualmente de carácter aterosclerótico; la displasia fibromuscular explica hasta un 25% del total de casos, y es la variedad más frecuente en adultos jóvenes (7).

TABLA 5. ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS DE LA HTA SECUNDARIA

	ASPECTOS CLÍNICOS		ASPECTOS DIAGNÓSTICOS		
	Historia médica	Examen físico	Pruebas de laboratorio	Pruebas 1ª línea	Pruebas confirmatorias
Causas comunes					
Enfermedad parénquima renal	ITU, abuso de analgésicos; historia fliar. de nefropatía poliquística	Masa abdominal (enfermedad renal poliquística)	Proteína, eritrocitos leucocitos en orina, TFG disminuida	Ecotomografía renal	Pruebas completas para enfermedad renal
Estenosis arterial renal	Displasia fibromuscular: HTA precoz. Estenosis aterosclerótica: HTA resistente	Soplo abdominal	Diferencia > 1,5 cm entre riñones, deterioro de función renal	EcoDoppler renal	AngioRM renal, AngioTAC renal
Hiperaldosteronismo primario	Debilidad muscular; historia fliar. de HTA precoz y ACV antes 40 años	Arritmias (en caso de hipokalemia grave)	Hipokalemia; hallazgo incidental de masas adrenales	Cuociente aldosterona/ renina en condiciones estandarizadas	Carga de sodio VO, infusión salina, supresión de fludrocortisona, test de Captopril; TAC adrenal
Causas infrecuentes					
Feocromocitoma	HTA paroxística; cefalea, sudoración, palpitaciones y palidez	Estigmas cutáneos de neurofibromatosis	Hallazgo incidental de masas adrenales	Metanefrinas urinarias o libres en plasma	TAC o RM de abdomen y pelvis
Síndrome de Cushing	Aumento de peso, poliuria, polidipsia, alteraciones psicológicas	Signos corporales típicos	Hiperglicemia	Excreción urinaria de cortisol en 24 horas	Prueba de supresión con Dexametasona

ITU: Infección del tracto urinario. ACV: Ataque cerebrovascular. TFG: Tasa de filtración glomerular.
RM: Resonancia Magnética. TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Modificada de Rev Esp Cardiol. 2013;66(11):880.e1-880.e64

La HTA de inicio o agravamiento súbitos, valores elevados de PA que son cada vez más difíciles de tratar y desarrollo de HTA antes de los 20 y después de los 50 años, especialmente en pacientes sin antecedentes familiares de HTA, sugieren este trastorno (8). Los signos de estenosis arterial renal son la presencia de un soplo abdominal, hipopotasemia y reducción progresiva de la función renal; sin embargo, estos signos no están presentes en muchos pacientes con HTA renovascular.

La determinación del diámetro longitudinal del riñón mediante ecografía puede utilizarse como técnica de detección; sin embargo, la diferencia de más de 1,5 cm de longitud entre los dos riñones, que generalmente se considera diagnóstica de la estenosis arterial renal, sólo se da en un 60 - 70% de los pacientes con HTA renovascular. La ecotomografía doppler color permite, con frecuencia, la detección de estenosis de la arteria renal, en especial cuando ésta se encuentra cerca del origen del vaso; además, permite determinar el índice de resistencia, que puede tener valor predictivo respecto de los resultados de una angioplastia con implantación de *stents*.

Hay evidencias que indican que el estudio diagnóstico de los vasos renales mediante Angiografía de Resonancia Magnética (AngioRM) con contraste de gadolinio, tridimensional, manteniendo la espiración, es el método diagnóstico de elección para la HTA renovascular (9). Otra técnica de imagen con una sensibilidad similar es la Angiografía con Tomografía Axial Computarizada (AngioTAC), que sin embargo, requiere la administración de medio de contraste y el uso de dosis relativamente significativas de rayos X (7).

Sigue siendo un tema de debate si los pacientes con HTA o insuficiencia renal se benefician de las intervenciones, fundamentalmente de la implantación percutánea de stents en la arteria renal. Si bien hay información convincente, aunque no de estudios controlados, en favor de este procedimiento en pacientes jóvenes, la mayoría mujeres, con HTA no controlada en hiperplasia fibromuscular (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B; tasa de éxito, 82 - 100%; y tasa de reestenosis, 10 - 11%), su indicación es mucho más controvertida en la HTA renovascular aterosclerótica (10).

A pesar de que se han realizado varios estudios controlados, sigue habiendo incertidumbre sobre los beneficios del intervencionismo (angioplastía e implantación de *stent*) en el resto de las entidades asociadas a estenosis arterial renal. Recientemente, el estudio ASTRAL *(STenting for Renal Artery Lesions*), que incluía a 806 pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento intervencionista (angioplastía e implante de *stent*) además de tratamiento farmacológico o a tratamiento farmacológico solo, no proporcionó evidencia de beneficios clínicamente significativos en la PA, la función renal o las complicaciones CV (11); aunque no se puede extraer conclusiones definitivas del estudio ASTRAL debido a las limitaciones del diseño (se excluyó de la aleatorización a pacientes con una indicación clara de intervención) y a la falta de poder estadístico, por el momento no se recomienda la intervención en la estenosis arterial renal aterosclerótica si la función renal se ha mantenido estable en los últimos seis a doce meses y si la HTA se puede controlar con un régimen farmacológico aceptable (recomendación clase III, nivel de evidencia B).

El régimen medicamentoso puede incluir la administración de un Antagonista de Receptores de Angiotensina II (ARA II), excepto en la estenosis arterial renal bilateral, o también en la unilateral, si se ha determinado su importancia funcional mediante Ecografía o Cintigrafía (3).

3. Hiperaldosteronismo primario

El Hiperaldosteronismo primario (HAP) se ha convertido en un tema controvertido en el tratamiento de la HTA en los últimos años; ello se debe a que la prevalencia varía entre un 1 y un 11% en distintos estudios de pacientes con HTA primaria no seleccionados. Como método de detección sistemática, se considera importante la determinación de las concentraciones séricas de Potasio, pero tan sólo un reducido número de pacientes cursan con Hipopotasemia en una fase temprana de la enfermedad.

El 30% de los casos de HAP se debe a Adenomas suprarrenales, que son más frecuentes en las mujeres y más raros en los niños; el 70% de los casos corresponde a una Hiperplasia suprarrenal y son muy poco comunes el Carcinoma suprarrenal y el trastorno autosómico dominante denominado HAP remediable con Glucocorticoides, que aparece al comienzo de la vida, generalmente en la infancia.

Debe sospecharse este trastorno en la HTA resistente, moderada o severa y en la hipopotasemia no provocada; puede confirmarse mediante una prueba de supresión con Fludrocortisona (falta de reducción de la Aldosterona plasmática por debajo de su valor umbral con cuatro días de administración de la hormona) y con la determinación de Aldosterona y Renina en condiciones estandarizadas.

En los últimos años ha habido una tendencia a la determinación del cuociente Aldosterona/Renina. Sin embargo, en un meta-análisis llevado a cabo con 19 estudios que incluían a 10.396 pacientes, hubo una amplia variación del cuociente Aldosterona/Renina; se observaron cuocientes altos en un 5,5 - 39% de los pacientes, pero sólo se estableció la presencia de Adenomas en un 0 - 6,5% de los individuos (12). Así pues, existe controversia respecto a la utilidad de estas determinaciones.

Las exploraciones de imágenes de las glándulas suprarrenales se realizan actualmente con el empleo de TAC, RM o técnicas radioisotópicas basadas en colesterol marcado radiactivamente; sin embargo, los adenomas observados en la TAC o la RM pueden deberse, de hecho, a una hiperplasia (7).

Cuando se documenta un HAP unilateral causado por un adenoma productor de aldosterona o por hiperplasia adrenal unilateral, el tratamiento de elección es la adrenalectomía laparoscópica unilateral, mientras que para los pacientes con HAP bilateral (Hiperplasia adrenal idiopática y adenoma bilateral), está indicado el tratamiento con antagonistas del receptor mineralocorticoideo; el HAP sensible a Glucocorticoides se puede tratar con una dosis baja de un Glucocorticoide de acción prolongada, como la dexametasona.

El tratamiento quirúrgico para pacientes con HAP unilateral ha demostrado ser capaz de mejorar las concentraciones postoperatorias de Potasio sérico en casi el 100% de los pacientes cuando el diagnóstico y la indicación de adrenalectomía se basan en muestras adrenales venosas. La HTA se cura (PA < 140/90 mmHg sin medicación antihipertensiva) en alrededor del 50% de los pacientes con HAP, tras la adrenalectomía unilateral.

La probabilidad de curarse es mayor para los pacientes que no tienen más de un familiar de primer grado con HTA, que son tratados con un máximo de dos fármacos antihipertensivos antes de la operación, son más jóvenes y que cursan con HTA de menor duración y sin remodelación vascular.

Los antagonistas del receptor mineralocorticoideo (espironolactona, eplerenona) están indicados para pacientes con enfermedad adrenal bilateral y pacientes que, por una u otra razón, no se someten a cirugía por HAP unilateral. La dosis inicial de espironolactona debe ser 12,5 - 25 mg diarios en una toma; se debe calcular la dosis efectiva más baja y aumentarla poco a poco hasta llegar a 100 mg/día o más. La incidencia de ginecomastia con espironolactona depende de la dosis, en tanto que se desconoce la incidencia exacta de trastornos menstruales en mujeres pre-menopáusicas. Se puede agregar una pequeña dosis de diuréticos tiazídicos, triamterene o amilorida para evitar el empleo de dosis más altas de espironolactona, que puede producir efectos secundarios.

La eplerenona es un nuevo antagonista selectivo del receptor mineralocorticoideo sin efecto agonista antiandrogénico ni de progesterona, por lo que genera menos efectos secundarios; sin embargo, tiene el 60% del poder antagonista de la espironolactona (3). Debido a la corta duración de su acción, son necesarias varias dosis al día (con una dosis inicial de 25 mg, dos veces al día). En un estudio aleatorizado, doble ciego y de 16 semanas de duración, en el que se comparó el efecto antihipertensivo de eplerenona (100 - 300 mg una vez al día) y espironolactona (75 - 225 mg una vez al día), la espironolactona fue significativamente superior a la eplerenona en la reducción de la PA en el HAP (13).

4. Feocromocitoma

Este tumor fue descubierto en 1886, en una mujer de 18 años que falleció 10 días después de su ingreso al hospital con el diagnóstico de HTA maligna. En la autopsia, se encontró un tumor adrenal bilateral que fue considerado un "sarcoma y angiosarcoma" (8).

El feocromocitoma es un estado hipertensivo secundario muy poco frecuente (un 0,2 - 0,4% del total de casos de presión arterial elevada), que tiene una incidencia anual estimada de 2 - 8 casos por millón de habitantes; puede ser hereditario o adquirido. Se produce HTA en alrededor del 70% de los casos de feocromocitoma, que puede ser estable o paroxística (es decir, manifestada por síntomas como cefalea, sudoración, palpitaciones o palidez), en proporciones aproximadamente iguales.

El diagnóstico se basa en la demostración de un aumento de catecolaminas o sus metabolitos en plasma o en orina; puede confirmarse con pruebas farmacológicas que deben preceder a la realización de exploraciones de imágenes funcionales diseñadas para localizar el tumor. La prueba que alcanza una mayor sensibilidad (un 97 - 98%) es la determinación de metanefrinas libres en plasma, junto con la de metanefrinas en orina; sin embargo, puesto que la determinación de metanefrinas libres en plasma no es una prueba generalmente disponible para el diagnóstico sistemático, la determinación de metanefrinas y catecolaminas urinarias continúa siendo el método diagnóstico de elección. Los valores muy altos no requieren otras pruebas; en cambio, si los valores plasmáticos o urinarios tienen solo una elevación modesta, aunque se tenga una clara sospecha clínica de feocromocitoma, pueden realizarse pruebas de estimulación o supresión con glucagón o clonidina, respectivamente. Si los resultados de las pruebas bioquímicas están en el límite de la normalidad, dada la especificidad limitada de las respuestas a las pruebas farmacológicas, muchos clínicos prefieren pasar directamente a los métodos de diagnóstico por imágenes. La prueba de Glucagón debe realizarse después que el paciente haya sido tratado de manera efectiva con un antagonista de los receptores alfaadrenérgicos, con el objeto de prevenir una elevación importante de la presión arterial tras la inyección de la hormona; la prueba de supresión con clonidina se considera negativa cuando hay una reducción notable de las Catecolaminas plasmáticas.

Una vez establecido el diagnóstico de feocromocitoma, es obligatoria la localización del tumor; el 95% de ellos se encuentra

en las glándulas suprarrenales o cerca de ellas y, puesto que a menudo se trata de tumores grandes, a veces se les puede detectar mediante ecografía. Sin embargo, las técnicas más sensibles (98-100%) son la TAC y especialmente la RM, que no obstante, tiene baja especificidad (50%).

Hay varios trastornos familiares que se asocian a un aumento de la incidencia de feocromocitomas, entre los que se encuentran la Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2), la Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y la neurofibromatosis tipo 1; los paragangliomas familiares se agrupan también con el feocromocitoma.

El tratamiento definitivo requiere la extirpación del tumor. Previamente, debe realizarse una preparación adecuada del paciente; ello requiere la introducción de un bloqueador de receptores adrenérgicos alfa y, después de un tratamiento suficiente con este fármaco, pueden introducirse bloqueadores beta. A continuación, puede practicarse la extirpación quirúrgica, que en la actualidad se realiza a menudo por vía laparoscópica, aunque después de una reposición adecuada de líquidos; esto es necesario porque la exposición prolongada al feocromocitoma causa natriuresis por presión y venoconstricción, con marcada depleción de volumen (7).

5. Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing afecta a menos del 0,1% de la población general. La hipertensión es una manifestación muy frecuente y se da en alrededor del 80% de estos pacientes, con una prevalencia del 50% cuando la enfermedad se da en niños y adolescentes. Generalmente, el hábito corporal característico del paciente sugiere el diagnóstico.

La determinación de la excreción de cortisol urinario de 24 horas es la prueba diagnóstica más práctica y fiable; un valor > 110 mmol (40 µg) es clara señal de síndrome de Cushing.

El diagnóstico se confirma mediante la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas durante dos días (0,5 mg/6 horas en 8 dosis) o con la prueba de supresión con dexametasona de una noche (1 mg a las 23:00 horas). En la prueba de dos días, una excreción de cortisol urinario superior a 27 mmol/l 10 µg/dl al día 2 indica un síndrome de Cushing; lo mismo ocurre si la concentración plasmática de cortisol es superior a 140 mmol/l (5 µg/dl) a las 8:00 horas en la prueba de una noche. Un resultado normal descarta la posibilidad de un síndrome de Cushing. Recientemente, se ha propuesto la determinación de Cortisol en saliva o suero a mitad/final de la noche como método de diagnóstico más sencillo (14).

Es preciso utilizar otras pruebas y técnicas de imagen para diferenciar las diversas formas del síndrome (7).

6. Síndrome de Apnea – Hipopnea del Sueño (SAHOS)

El SAHOS se caracteriza por episodios recurrentes de cese del flujo aéreo respiratorio como consecuencia de un colapso inspiratorio de las vías respiratorias altas durante el sueño, con la consiguiente reducción de la saturación de oxígeno.

Es importante tener presente el SAHOS en los pacientes obesos, especialmente en aquellos con una HTA resistente al tratamiento farmacológico habitual. También debe investigarse un posible SAHOS en los pacientes hipertensos calificados como *non-dippers* (ausencia de reducción nocturna de la PA), en los registros ambulatorios de PA.

Los signos y síntomas consisten en somnolencia diurna, deterioro de la concentración, sueño no reparador y agitado, episodios de ahogo durante el sueño, apneas presenciadas, nicturia, irritabilidad y alteraciones de la personalidad, reducción de la libido y aumento de los accidentes de tránsito.

Cuando se sospecha su presencia, debe utilizarse uno de los cuestionarios validados, la *Epworth Sleepiness Scale* o el *Berlin Questionnaire*. La polisomnografía continúa siendo el estándar de instrumento diagnóstico para valorar las alteraciones de la respiración durante el sueño. El índice de apnea-hipopnea (es decir, el número de episodios de apnea e hipopnea por hora), se utiliza como indicador de la presencia y gravedad del síndrome: un índice de apnea-hipopnea de 5 a 15 indica una **apnea leve;** de 15 a 30, una **apnea moderada;** y > *30,* una **apnea grave.**

El SAHOS no tratado puede tener un efecto negativo directo en la función y la estructura cardiovasculares a través de diversos mecanismos, como la activación simpática, el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial. La pérdida de peso en individuos obesos mejora el síndrome, al igual que el uso de equipos de respiración con presión positiva (7).

La asociación entre SAHOS e HTA está bien documentada, especialmente en presencia de HTA nocturna; el SAHOS parece ser causa de una gran proporción de casos de aumento de la PA o de la ausencia de una reducción de la PA durante el descanso. Aunque un escaso número de estudios prospectivos han relacionado el SAHOS grave con morbimortalidad CV y mortalidad por todas las causas, esta relación parece ser más estrecha para el Ataque Cerebrovascular (ACV) que para la enfermedad coronaria (EC) y débil para el SAHOS leve a moderado (15).

La cuestión de si se debe monitorizar sistemáticamente las variables CV y respiratoria durante el descanso de sujetos con HTA resistente es un debate abierto, y hasta la fecha no se han realizado análisis de costo - efectividad; por el momento, antes de

indicarse el uso de estos métodos complejos de monitorización, se debe monitorizar las variaciones de la PA nocturna mediante Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) u oximetría nocturna. Debido a la relación existente entre obesidad y SAHOS, se debe recomendar la pérdida de peso y la práctica de ejercicio físico, aunque no se dispone de datos de grandes estudios controlados.

La terapia de presión positiva constante en vías aéreas es un procedimiento eficaz para la reducción del SAHOS; sin embargo, según algunos meta-análisis (16), el efecto de esta terapia en la PA ambulatoria es muy pequeño (reducción de 1 - 2 mmHg). Esto puede deberse a mala adherencia al tratamiento por la complejidad del procedimiento o a un seguimiento insuficiente; no obstante, en un reciente estudio con seguimiento por más de tres años, no se observaron diferencias en la PA o el uso de fármacos, entre pacientes con SAHOS que continuaron con la terapia de presión continua y los que la abandonaron (17).

Sin embargo, estudios prospectivos recientes han mostrado que: a) sujetos normotensos con SAHOS, seguidos durante un periodo de 12 años, se caracterizaron por un aumento significativo del riesgo de HTA, y b) el riesgo de HTA de aparición reciente fue menor entre los tratados con presión positiva constante en la vía aérea, aunque el beneficio parecía restringirse a los sujetos con hipersomnolencia diurna (18).

En conclusión, a pesar del impacto potencial del SAHOS en la salud, el número de estudios terapéuticos con diseño adecuado es muy escaso. Los dos temas que habría que investigar con más urgencia son si el SAHOS aumenta realmente el riesgo CV de la HTA y si la corrección terapéutica del SAHOS a largo plazo conlleva una reducción de la PA y de sus complicaciones CV (3).

7. Coartación de la aorta

La coartación de la aorta es una forma muy poco frecuente de HTA que se presenta en niños y adultos jóvenes. El diagnóstico suele ser evidente al examen físico: se ausculta un soplo mesosistólico que puede pasar a ser continuo con el paso del tiempo, sobre la parte anterior del tórax y también en el dorso. El pulso femoral está ausente o retardado respecto al pulso radial; se detecta HTA en las extremidades superiores al tiempo que la presión arterial es baja o indetectable en las piernas (7).

Opciones de exámenes diagnósticos pueden ser la RM y la ecocardiografía transtorácica (5).

Tras la reparación o implantación de endoprótesis, especialmente en los adultos, la HTA puede persistir a causa de los efectos hemodinámicos y vasculares, y muchos pacientes tienen que mantener un tratamiento antihipertensivo (7).

8. Hipertensión arterial inducida por sustancias

Varios tipos de fármacos, drogas de abuso y otros agentes, pueden inducir una HTA sostenida o transitoria, exacerbar una HTA bien controlada, antagonizar los efectos de la terapia antihipertensiva, o precipitar emergencias hipertensivas.

Entre esas sustancias se encuentran: esteroides como glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales; aminas simpaticomiméticas terapéuticas como pseudoefedrina y fenilefrina; antiinflamatorios no esteroidales; sustancias de abuso como alcohol, cocaína y anfetaminas; eritropoyetina; antidepresivos como fluoxetina y venlafaxina; anestésicos como ketamina y fentanil; inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus; agentes misceláneos como los alcaloides del Ergot; otros agentes terapéuticos como Sibutramina y Ginseng; y metales pesados como el Plomo (19).

Dichos agentes pueden elevar la PA a través de diferentes mecanismos (20):

a) Retención de volumen (glucocorticoides)
b) Activación del sistema nervioso simpático (fenilefrina)
c) Activación del sistema renina-angiotensina (Plomo)
d) Vasoconstricción directa (inmunosupresores como ciclosporina)
e) Combinación de mecanismos (eritropoyetina)
f) Mecanismos desconocidos (Litio)

En consecuencia, debe preguntarse al paciente por la medicación que toma en el momento de realizar la anamnesis, y debe efectuarse una vigilancia cuidadosa del uso de sustancias que puedan elevar la presión arterial (7).
En suma, es importante tomar conciencia de que estos agentes representan una causa modificable importante de HTA resistente o secundaria, con el fin de evitar exámenes innecesarios y costosos en búsqueda de otras etiologías (19).

VI. CONCLUSIONES

Durante la evaluación inicial de un paciente con HTA, se debe:

a) Confirmar el diagnóstico de HTA
b) Detectar causas de HTAS
c) Evaluar riesgo cardiovascular (CV), daño orgánico y comorbilidades. Para ello se necesita establecer la cifra de PA y la historia médica, que incluya historia familiar, examen físico, pruebas de laboratorio y pruebas diagnósticas adicionales.

En un pequeño porcentaje de adultos con HTA, se puede identificar una causa específica y potencialmente reversible de PA elevada; no obstante, debido a la elevada prevalencia de la HTA, las formas secundarias pueden afectar a millones de pacientes en todo el mundo.

Se puede sospechar una forma secundaria de HTA por un alza marcada de la PA, la aparición o el empeoramiento repentinos de la HTA, una mala respuesta de la PA al tratamiento farmacológico y por un daño orgánico desproporcionado para la duración de la HTA.

Si la evaluación inicial hace pensar que el paciente tiene una HTAS, entonces debe tenerse en consideración las causas más relevantes, que se enumeran en la Tabla 6.

TABLA 6. CAUSAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

CAUSAS COMUNES
Enfermedad del parénquima renal
HTA renovascular
Hiperaldosteronismo primario
Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS)
CAUSAS MENOS FRECUENTES
Feocromocitoma
Síndrome de Cushing
Coartación de la Aorta
HTA inducida por sustancias
Enfermedad del tiroides y paratiroides

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *www.who.int.-Información general sobre la Hipertensión en el mundo. Día mundial de la Salud 2013. Organización Mundial de la Salud, 2013.*
2. *Ministerio de Salud Pública, Chile. www.minsal.cl. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, Chile.*
3. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Rev Esp Cardiol. 2013;66(10):880.e1-880.e64.*
4. *Guía Clínica 2010, Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud Pública, Chile.*
5. *Viera A, Neutze D. Diagnosis of Secondary Hypertension: An Age-Based Approach. Am Fam Physician. 2010;82(12):1471-1478.*
6. *Acelajado M, Calhoun D. Resistant Hypertension, Secondary Hypertension, and Hypertensive Crises: diagnostic evaluation and treatment. Cardiol Clin. 2010; Nov 28 (4):639-654.*
7. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guía Europea de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Rev Esp Cardiol. 2007;60(9):968.e1-e94.*
8. *Baglivo H, Sánchez R. Secondary Arterial Hypertension: Improvements in Diagnosis and Management in the Last 10 Years. Am J Ther. 2011 Sep;18(5): 403-15.*
9. *Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2001;135:401-11.*
10. *Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431-442.*
11. *Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009;361:1953-1962.*
12. *Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. J Clin Hypertens. 2006;8:887-93.*
13. *Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens 2011;29:980-990.*
14. *Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3746-53.*
15. *Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by*

the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012;30:633-646.

16. *Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Arch Intern Med 2007;167:757-764.*
17. *Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, et al. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year followup. J Hypertens 2013:31:352-360.*
18. *Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2161-2168.*
19. *Gyamlani G, Geraci S. Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. South Med J. 2007; Jul 100(7):692-9.*
20. *Grossman E, Messerli F. Drug-induced Hypertension: An Unappreciated Cause of Secondary Hypertension. Am J Med. 2012 Jan;125(1):14-22.*