

HIPERTENSION ARTERIAL DE CAUSA SECUNDARIA

Dr. Marcos Marin*

Introducción

Una vez confirmado el diagnóstico de hipertensión arterial, el segundo objetivo en el estudio del paciente hipertenso es establecer el riesgo cardiovascular global, imprescindible para establecer un pronóstico y utilizar una estrategia terapéutica. El tercer y último objetivo debe ser, al menos, sospechar alguna causa secundaria de Hipertensión arterial (HTA). En la actualidad hay pocos

Tabla 1. Clasificación de Hipertensión Arterial

1. Primaria, esencial o idopática 2. Causas identificables Renal Enfermedad renal de origen parenquimatoso <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis aguda • Nefritis crónica • Enfermedad poliquística • Nefropatía diabética • Hidronefrosis Enfermedad renovascular <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de la arteria renal • Vasculitis intrarrenal Tumores productores de renina Retención primaria de sodio (síndrome de Liddle), Endocrina Acromegalia Hipotiroidismo e Hipertiroidismo Hipercalcemia (hiperparatiroidismo) Trastornos suprarrenales: <ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitona • Hiperaldosteronismo primario • Síndrome de Cushing Tumores cromafines extrasuprarrenales Carcinoide Hormonas hexógenas <ul style="list-style-type: none"> • Estrógenos • Glucocorticoides • Mineralocorticoides • Simpaticomiméticos • Eritropoyetina 	Coartación de aorta Embarazo, inducida por Trastornos neurológicos <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión endocraneana • Apnea del sueño • Porfiria aguda • Disautonomía familiar • Intoxicación por plomo • Síndrome de Guillain- Barré Estrés agudo (incluido cirugía) <ul style="list-style-type: none"> • Hiperventilación psicógena • Quemaduras • Abstinencia de alcohol • Perioperatorio Hipervolemia Alcohol Hipertensión sistólica Aumento del gasto cardíaco <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia valvular aórtica • Fístula arteriovenosa • conducto arterioso persistente • Tirotoxicosis • Enfermedad de Paget ósea Rigidez de aorta
---	---

trabajos que valoren la verdadera prevalencia de las causas que producen HTA secundaria. Recientemente, en un estudio prospectivo con 1020 pacientes hipertensos determinaron una prevalencia de HTA secundaria del 9.1%, sin incluir la enfermedad renal parenquimatosa.(1) Si bien la prevalencia puede ser aún más baja, en términos absolutos no es para desestimar teniendo en cuenta la alta prevalencia de HTA en la población general. Sin embargo, la sospecha y confirmación de una causa secundaria de HTA en la práctica clínica cotidiana no es muy frecuente. En la Tabla 1 se consideran las causas etiológicas de la hipertensión arterial.

* **Médico Cardiólogo. Jefe de la Sección Hipertensión Arterial. Policlínica Bancaria. Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial - Sociedad Argentina de Cardiología**

Habitualmente hay elementos clínicos, obtenidos de la anamnesis, el examen físico y estudios de

Tabla 2. Indicadores de sospecha de HTA secundaria		
	Indicadores de sospecha	Confirmación diagnóstica, tratamiento
Enfermedad Renal Parenquimatosa	<ul style="list-style-type: none"> Nocturia Edema Aumento de creatinina Proteinuria Hematuria Sedimento urinario patológico 	<ul style="list-style-type: none"> Ecografía renal Biopsia renal
HTA Renovascular	<ul style="list-style-type: none"> HTA nivel 3 con IR progresiva HTA refractaria HTA con aumento de creatinina luego de los IEC o ARA2 Edema agudo de pulmón recurrente Soplo abdominal Enfermedad vascular periférica Perdida del control de la presión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> Ecodoppler de arterias renales Angioresonancia Radiorenograma con captopril Angiografía renal
Hiperaldosteronismo Primario	<ul style="list-style-type: none"> Hipokalemia espontánea Hipokalemia inducible con diuréticos HTA refractaria Hallazgo casual de una masa suprarrenal (Incidentaloma) 	<ul style="list-style-type: none"> Actividad de la renina plasmática (ARP) Aldosterona plasmática y urinaria Cociente aldosterona/ ARP Test de supresión con fludrocortisona o con solución salina Tomografía Axial Computada (TAC) Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Aldosterona en venas suprarrenales
Feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none"> HTA con triada clínica: <ul style="list-style-type: none"> Palpitaciones Cefalea Sudoración 	<ul style="list-style-type: none"> Catecolaminas urinarias (Noradrenalina – Adrenalina) y plasmáticas Acido Vanillinmandélico (AVM) Metanefrinas urinarias y plasmáticas TAC o RMN Centellografía
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> Obesidad Estrías Debilidad muscular Edema Hiper glucemia 	<ul style="list-style-type: none"> Cortisol libre urinario Test de dexametasona TAC o RMN
Hipertiroidismo e hipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> Taquicardia, pérdida de peso, ansiedad Aumento de peso, fatiga 	<ul style="list-style-type: none"> T4 Tirotrofina (TSH) Ecografía – Centellografía
Apnea del sueño	<ul style="list-style-type: none"> Ronquidos, sueño interrumpido Somnolencia diurna Cefalea matinal Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> Polisomniografía Oximetría nocturna
Coartación de Aorta	<ul style="list-style-type: none"> Asimetría en los pulsos periféricos 	<ul style="list-style-type: none"> Rx. de tórax- ecocardiografía TAC o RMN Angiografía

laboratorio que nos permiten sospechar. Así, por ejemplo, la presencia de un sedimento urinario patológico con proteinuria nos orienta a pensar en una enfermedad renal parenquimatosa, el deterioro progresivo de la función renal en una causa renovascular, la presencia de hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos en un Aldosteronismo Primario, una triada sintomática de

cefaleas, sudoración y palpitaciones asociada o no a crisis hipertensivas en un Feocromocitoma y la asociación de obesidad, ronquidos, somnolencia diurna en Apnea del sueño.

En la tabla 2 se consideran los indicadores de sospecha de HTA secundaria y los elementos diagnósticos para su confirmación. Debido a la complejidad de los estudios y las terapéuticas controvertidas de estas enfermedades, frente a una alta sospecha de HTA secundaria se sugiere la derivación a una atención especializada.

Así como es importante sospechar HTA secundaria, ésta no debe ser la “excusa” para estudiar de modo excesivo a todos los pacientes hipertensos

En este capítulo veremos solo algunas causas de HTA secundaria de interés clínico como son:

HTA renovascular, el Aldosteronismo Primario y el Feocromocitoma.

HIPERTENSION RENOVASCULAR:

El primer concepto que debemos aclarar es que Hipertensión Renovascular (HTARV) se refiere a la hipertensión causada por una hipoperfusión renal y la Enfermedad Renovascular (ERV) aterosclerótica de alta prevalencia, no siempre provoca una hipoperfusión suficiente para desencadenar hipertensión.

La prevalencia de la HTARV varía de acuerdo a las características de la población hipertensa. Así en poblaciones no seleccionadas: hipertensos leves y moderados y sin signos clínicos de sospecha la prevalencia es menor al 1%; en cambio, en pacientes con signos clínicos sugestivos como: HTA severa refractaria al tratamiento, o HTA moderada o severa de inicio abrupto o aumento inexplicable de la creatinina plasmática la prevalencia es entre un 5 y 15% y por último hay pacientes cuya prevalencia es mayor al 25 % por tratarse de pacientes con HTA severa con insuficiencia renal progresiva, HTA maligna, HTA reciente con aumento de los niveles de creatinina luego de la administración de los inhibidores de la enzima de conversión (IEC) o edema agudo de pulmón recurrente. (Ver tabla 3) (2).

Tabla 3: Probabilidad de riesgo para presentar HTARV

Bajo riesgo < 1%	Moderado riesgo 5-15%	Alto riesgo > 25%
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTA leve ▪ HTA moderada ▪ Sin signos clínicos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTA severa refractaria al tratamiento ▪ HTA mod-severa de inicio abrupto ▪ HTA mod. en fumadores y enfermedad vascular ▪ Aumento inexplicable de creatinina ▪ HTA mod. con buena rta. a los IEC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTA severa con IR progresiva ▪ HTA sev. refractaria a trat. agresivo ▪ HTA maligna ▪ HTA reciente con aumento de creat. luego de IEC ▪ EAP recurrente

La causa más frecuente de HTARV en la edad adulta es la estenosis aterosclerótica en la arteria renal. Afecta la región ostial y proximal de la arteria. El riesgo de atrofia renal a 3 años es del 5.5% en arterias normales, 11.7% en estenosis moderadas (<60%) y 20.8% en las más severas (>60%) (3). Las displasias fibromusculares son la causa más frecuente de HTARV en los pacientes jóvenes. La fibrodisplasia de la media, la más prevalente de las displasias se observa más en mujeres. Afecta la porción distal de la arteria y evoluciona hacia la obstrucción en forma más lenta. Uno de los temas controvertidos respecto a la HTARV es cuando iniciar los estudios para su diagnóstico y cuando revascularizar. El paradigma sería el paciente hipertenso tratado, controlado con tratamiento médico y buena función renal. ¿Se justificaría la búsqueda de una lesión aterosclerótica para tratarla de manera invasiva y prevenir de esta forma una insuficiencia renal? Hasta el momento las evidencias no son concluyentes para indicar un tratamiento invasivo en este grupo de pacientes.

De este modo se puede iniciar los estudios diagnósticos sólo en los casos en que uno supone un beneficio del tratamiento más agresivo con angioplastia con stent o cirugía de revascularización.

Estudios diagnósticos:

En los pacientes con moderado riesgo de presentar HTARV se puede indicar según disponibilidad, experiencia y costos:

1. *Eco-doppler color de arterias renales:* Permite visualizar la estenosis, y establecer sus consecuencias hemodinámicas. Es operador dependiente. En manos experimentadas su sensibilidad para detectar lesiones del 60 % es del 81% y su especificidad del 91%.(4)
2. *Radiorenograma con captopril:* Tiene una mayor especificidad y menor sensibilidad. Es útil para predecir una respuesta clínica al tratamiento.
3. *Angioresonancia magnética nuclear con gadolinio:* tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 96%. Su desventaja es el costo. Si alguno de estos test fuera positivo se indica una arteriografía renal para confirmar el diagnóstico. En los pacientes de alto riesgo estos test pueden obviarse (Ver tabla 4)

Tratamiento:

Una vez establecido el diagnóstico se propone en primer lugar angioplastia con balón con o sin implante de stent o bien cirugía de revascularización.

Hasta 1980 la cirugía de revascularización era la única opción terapéutica. Debido a la alta morbi-mortalidad perioperatoria y al avance de los procedimientos intraluminales su indicación es cada vez menor.

La angioplastia con balón y sin stent se comenzó a realizar en 1980. Durante la próxima década se realizaban con mayor éxito en las fibrodisplasias y existía un mayor porcentaje de reestenosis en las lesiones ateroscleróticas.

En los últimos 10 años la indicación de angioplastia con colocación de stent se ha generalizado, aún en lesiones ostiales y con menores porcentajes de reestenosis.

Tabla 4.



La tasa de curación es baja, pero en la mayoría de los estudios se determinó una disminución de la cantidad de drogas utilizadas para controlar la presión arterial y una mejoría de la función renal. Con el objetivo de evaluar si el tratamiento de revascularización con angioplastia es superior al tratamiento médico se efectuaron al menos 3 estudios clínicos randomizados, con escaso número de pacientes, sin la utilización de implante de stent y un periodo de seguimiento corto. Si bien el meta-análisis de estos 3 estudios determinó un mejor control de la presión arterial con tratamiento con angioplastia, estos estudios, además, permitieron evaluar que cuando no se logró controlar la hipertensión con 3 drogas o aparecía deterioro de la función renal el tratamiento de revascularización, en estas circunstancias fue la mejor alternativa terapéutica. (5-8)

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El Aldosteronismo Primario (AP) es una de las formas potencialmente curable de hipertensión arterial. Es provocado por un exceso en la producción de aldosterona en forma autónoma e independiente del sistema renina-angiotensina, provocando una supresión de la actividad de la renina plasmática y el aumento de la presión arterial secundario a la acción de aldosterona a nivel renal por un aumento en la reabsorción de sodio, en intercambio por potasio e hidrogeniones. Los subtipos más prevalentes de AP son la hiperplasia adrenocortical bilateral o hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona. Otras causas son el hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides, la hiperplasia adrenal primaria y el carcinoma suprarrenal.

Incidencia

Uno de los temas controvertidos en la actualidad es establecer la verdadera incidencia de AP, una entidad que desde que la describió Jeromy Conn en 1954 tuvo 2 motos. Durante los primeros cuarenta años la prevalencia de AP en la HTA era muy baja, entre 0.2 y 1%, siendo una

enfermedad muy rara que se sospechaba solamente en los casos de hipokalemia. (9-12) En los últimos 10 años, desde las publicaciones de Richard Gordon, en Australia, la incidencia se incrementó en más de 10 veces. (13,14) En el año 2000 se han publicado varios estudios epidemiológicos en diferentes lugares del mundo sugiriendo una incidencia que oscilo entre 8 y 10%. (15-18)

Tabla 5: Incidencia de Aldosteronismo Primario

En población hipertensa				
2000	Fardella CE	<i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i>	(29/305)	9,5%
2000	Rayner BL	<i>S. Afr. Med. J.</i>	(22/216)	10,1%
2000	Loh KC	<i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i>	(24/330)	8,4%
2000	Lim PO	<i>J. Hum. Hypertens.</i>	(43/465)	9,2%

En hipertensos severos-refractarios				
2001	Gallay BJ	<i>Am J Kidney Dis</i>	(15/90)	17%
2002	Calhoun D	<i>Hypertension</i>	(18/88)	20%
2003	Strauch B	<i>J Hum Hypertens</i>	(77/402)	19%
2003	Mosso L	<i>Hypertension</i>	(16/121)	13,2%

Una de las razones de estas discrepancias radica en el hecho de establecer si el nivel de kalemia debe ser considerado como punto de partida para su diagnóstico. Para algunos la hipokalemia espontánea o fácilmente inducible debería ser el dato de sospecha, para otros este paso debería obviarse totalmente debido a que demostraron normokalemia en más del 60% de los pacientes con AP probado.

Entre otros estudios, utilizando como herramienta diagnóstica inicial el cociente entre Aldosterona y la actividad de la Renina Plasmática (ARP), establecieron una incidencia de AP del 9.2%. Los mismos concluyeron que el cociente entre Aldosterona y ARP parece ser un medio efectivo y confiable para detectar este trastorno y se preguntaron si ha llegado el momento de utilizarlo como una herramienta de *screening* de rutina en la evaluación de los pacientes hipertensos. (18)

A su vez, en los últimos años, se demostró que la prevalencia de AP prácticamente se duplicaba, oscilando entre 13 y 20 % cuando la población estudiada fueron hipertensos severos o refractarios. (19-22)

Existen por lo tanto dos posturas. Una donde el Aldosteronismo Primario es una causa poco frecuente de HTA secundaria y solamente habría que confirmar su diagnóstico en aquellos pacientes hipertensos con hipokalemia espontánea y otra donde el AP es una enfermedad muy frecuente y por lo tanto habría que buscarlo en todos los hipertensos, con el dosaje de aldosterona plasmática y la actividad de la renina plasmática.

Debido a la alta prevalencia de la HTA en la población general, se debe ser cuidadoso con el estudio sistemático de una causa secundaria de HTA debido a los costos que esta decisión conlleva. Hasta el momento no hay ninguna guía o recomendación internacional que justifique el dosaje de aldosterona plasmática y ARP como estudio inicial de todo paciente hipertenso. (23-26) Ante esta controversia, ¿Cuales son los pacientes que deberíamos al menos sospechar AP?

1. Sospecha diagnóstica:

A todo paciente hipertenso en el estudio inicial se le debe dosar un ionograma plasmático, en lo posible con dieta normosódica. La presencia de hipokalemia espontánea o fácilmente inducible por diuréticos obliga a descartar AP.

El potasio plasmático puede ser influenciado por la severidad y duración del aldosteronismo, la ingesta de sodio y la sensibilidad de los túbulos renales a la aldosterona. Sin embargo, el AP normokalémico constituye la forma mas común de presentación de la enfermedad, y la variante hipokalémica probablemente la forma más severa.

Dada la alta prevalencia de AP en hipertensos severos y refractarios al tratamiento convencional es lógico sospechar esta patología en este subgrupo de hipertensos.

Otros pacientes que deberíamos sospechar un AP son los hipertensos con un nódulo suprarrenal descubierto por técnicas de imagen realizadas por otra indicación, para demostrar si se trata de un adenoma funcionante y no de un incidentaloma.

Ante estas circunstancias: hipokalemia espontánea, hipertensión severa o refractaria con normokalemia o incidentaloma se debería solicitar: aldosterona plasmática (Aldo) y actividad de la renina Plasmática (ARP) y establecer el cociente Aldo/ARP.

Una elevación en la aldosterona plasmática (>17 ng./ml.) y/o urinaria (>14µg./día) es un componente clásico del AP. Sin embargo, las concentraciones de aldosterona pueden ser influenciadas por la ingesta de sodio o potasio y drogas como la espironolactona o diuréticos. A pesar de esto, una alta excreción urinaria de aldosterona en un paciente que esta consumiendo una alta ingesta de sal es sugerente de este diagnostico.

Los pacientes con AP generalmente tienen niveles disminuidos de ARP (<1ng/ml/hs.) que responden escasamente a cambios posturales y diuréticos, maniobras que habitualmente elevan la ARP. La administración de antiinflamatorios no esteroideos, los beta bloqueantes o la enfermedad renal pueden disminuir los niveles de renina, con lo cual bajo estas circunstancias, la disminución de ARP puede resultar ser un falso positivo.

La determinación aislada de Aldo o ARP no es suficiente para el diagnostico de AP, en ambos casos hay condiciones que pueden inducir a errores en la determinación. Este margen de error puede ser disminuido si se calcula el cociente Aldo/ARP. Así, en el diagnostico de AP la pista mas importante es demostrar un valor suprimido de ARP, un valor elevado de Aldo y un cociente Aldo/ARP mayor de 50.

También resulta un tema controvertido si determinadas drogas deben suspenderse previo al dosaje de estas determinaciones. Lo ideal sería realizar el análisis del cociente Aldo/ARP sin medicación antihipertensiva. Sin embargo, como la mayoría de los pacientes presentan cifras elevadas de la PA, los alfabloqueantes son las drogas de elección para utilizar en estos casos. En el caso de necesitar más drogas para el control de la PA se sugiere utilizar amlodipina. En este sentido los beta bloqueantes son las drogas que deberíamos suspender dado que pueden ocasionar falsos positivos (27). Algunos autores utilizan el captopril mejorando la sensibilidad y especificidad diagnóstica. (28)

2. Confirmación diagnóstica.

Todo paciente hipertenso con Aldo elevada, ARP suprimida y el cociente Aldo/ARP por encima de 50 tiene altas probabilidades de tener un Aldosteronismo Primario. No obstante, algunos autores sugieren efectuar la confirmación diagnóstica.

En aquellos pacientes con un cociente algo menor de 50 y mayor de 30 se puede confirmar el diagnóstico, con la premisa de demostrar la autonomía en la producción de aldosterona a través de un test de supresión. En el test de fludrocortisona los niveles de Aldo son medidos en condiciones basales y después de 4 días de administrar fludrocortisona (0.4mg/día) El test de fludrocortisona es considerado positivo cuando la Aldo mantiene valores por encima de 5 ng/dl. Otra alternativa al test de fludrocortisona, es el test de infusión salina. (Ver Fig 1)

3. Distinción de subtipos

Una vez confirmado el diagnóstico de AP es fundamental diferenciar si se trata de un Adenoma Productor de Aldosterona (APA) o de una hiperplasia adrenal bilateral o HiparAldosteronismo Idiopático (HAI), dado que el enfoque terapéutico es distinto.

Con los tomógrafos computados de última generación, de alta resolución o la resonancia magnética nuclear, se pueden hacer cortes cada 3 mm., sin sustancia de contraste, y observar tumores de hasta 7 mm. de diámetro.(Fig. 2 y 3)(29-30)

En casos especiales se puede utilizar un centellograma suprarrenal con (131) 19 yodo-colesterol.

Un aumento del dosaje de 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol es característico de los pacientes con APA.

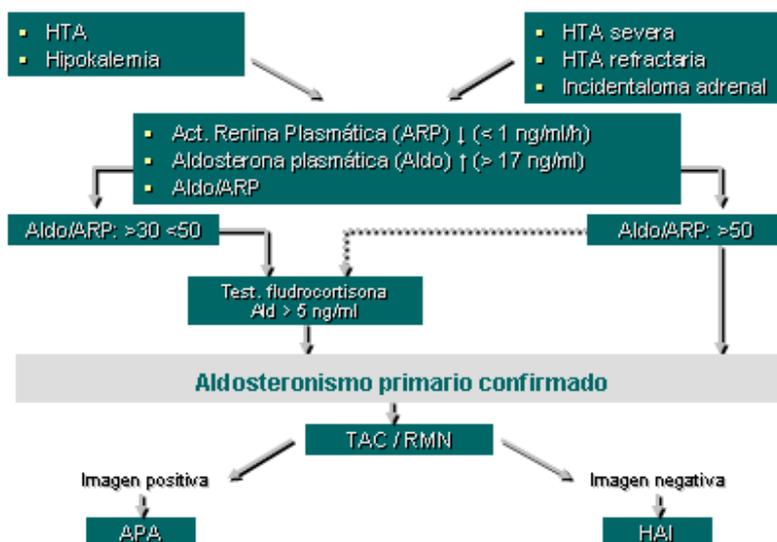
Por último, el dosaje de aldosterona en ambas venas adrenales, sería el patrón oro para demostrar unilateralidad, pero dado que se trata de una técnica invasiva y riesgosa se reserva para casos especiales.

Tratamiento:

El tratamiento del AP depende del subtipo etiológico. Así, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los periodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La respuesta favorable al tratamiento médico previo con espironolactona durante por lo menos 4

semanas previas a la cirugía predice una corrección de la presión arterial y de la kalemia. La resección quirúrgica de la glándula afectada normaliza el medio interno en todos los casos y en un 50% las cifras de presión arterial. El resto de los pacientes mejora la presión arterial sin llegar a la curación. La persistencia de la hipertensión puede estar relacionada con la severidad o cronicidad de la enfermedad hipertensiva o por la coexistencia de hipertensión esencial. (31)

Fig 1 : Aldosteronismo Primario. Algoritmo diagnóstico



El tratamiento medicamentoso, es la terapia de elección para pacientes afectados por HAI. La espironolactona, un antagonista de aldosterona a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 25-200 mg./día, con lo cual se alcanza un efectivo control de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Sin embargo, su uso produce efectos adversos como ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales. Drogas más modernas como la eplerenona actúan en el mismo sitio, sin los efectos progestágenos de la espironolactona. Este tratamiento permite un abordaje más racional de la situación clínica lo que en general redundará en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes quienes, además se ven beneficiados al requerir de una menor cantidad de medicamentos. (32). Particularmente en este tipo de pacientes es fundamental una dieta hiposódica.

Resulta recomendable controlar anualmente, con imágenes, a los pacientes con HAI. De acuerdo a la evolución será posible determinar si en este subgrupo de pacientes es conveniente efectuar otros estudios como la centellografía suprarrenal o el dosaje de aldosterona en ambas venas adrenales para demostrar lateralización.



Fig. 2: TAC de un paciente con glándulas adrenales normales. El diagnóstico bioquímico de AP sugiere HiperAldosteronismo Idiopático. (HAI).



Fig. 3: TAC de una paciente con diagnóstico bioquímico de AP con un Adenoma de 1.8 cm. en la glándula adrenal derecha. El diagnóstico de APA se confirmó por la anatomía patológica.

FEOCROMOCITOMA

Son tumores derivados de las células cromafines, constituyentes del sistema nervioso autónomo y de la médula suprarrenal. Producen adrenalina (A), noradrenalina (NA) y en algunos casos dopamina, metabolitos responsables de la hipertensión arterial y de otros síntomas asociados.

Su incidencia es muy baja, en algunas series menor al 0.05%.

En el 95% de los casos se localizan en forma intraabdominal. En el 10% de los casos pueden ser extraadrenales o bilaterales o malignos, condiciones que se presentan con mayor frecuencia en los de carácter familiar. Dentro de ellos pueden incluirse la forma familiar simple y las vinculadas a las Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM) tipo IIA y IIB, la Neurofibromatosis, la enfermedad de Von Hippel-Lindau y otras. En casi todos estos casos ha sido posible detectar la alteración genética subyacente. (33-34)

Los síntomas y signos son variados. Su sintomatología es a menudo desconcertante y el tumor puede imitar una variedad de condiciones clínicas que conducen a diagnósticos erróneos.

Hallazgos clínicos como cefalea, sudoración, arritmias y palidez durante episodios hipertensivos son altamente sugestivos de feocromocitoma.

La hipertensión sostenida o paroxística es el signo clínico más frecuente (90-95%). La hipertensión permanente puede ser aislada o presentar crisis paroxísticas sobreagregadas, siendo ésta la forma de presentación más común. Raramente los pacientes pueden ser normotensos (1-5%). Esta proporción puede ser mucho mayor hasta 13%, en pacientes con incidentalomas adrenales o en aquellos detectados en controles periódicos por feocromocitoma familiar.

Estos tumores también pueden presentarse raramente con hipotensión, particularmente con hipotensión postural o con episodios alternantes de hiper o hipotensión.

Las triadas hipertensión, cefalea y sudoración o taquicardia, cefalea y sudoración obligan a descartar la presencia de feocromocitoma.

Otros signos y síntomas que se presentan con frecuencia variable son: dolor retroesternal, palpitaciones, nerviosismo, temblor, náuseas, debilidad, dolor abdominal, cuadros psiquiátricos, pérdida de peso, diabetes o curva de tolerancia a la glucosa patológica, alteraciones visuales. Cuando estos hallazgos se presentan en forma paroxística pueden ser desencadenados por diversos factores, que son distintos para cada paciente pero constantes para el mismo. Debe sospecharse feocromocitoma cuando aparecen síntomas inusuales relacionados con aumentos paroxísticos de la presión arterial durante procedimientos diagnósticos (endoscopia o uso de sustancias de contraste), anestesia (ya durante la fase de inducción) o ingestión de comidas o bebidas conteniendo tiramina (ciertos quesos, vinos, bananas y chocolate).

El uso de ciertas drogas como la histamina, metoclopramida, ACTH, fenotiazinas, metildopa, labetalol, inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, opiáceos, (morfina o fentanilo), droperidol, glucagon, y quimioterapia también pueden precipitar episodios hipertensivos.

Muchos pacientes son asintomáticos o tienen signos y síntomas tan discretos que pueden pasar desapercibidos con consecuencias irreparables. Varios estudios de autopsias de rutina indican que la mayoría de los feocromocitomas se descubren en ese momento.

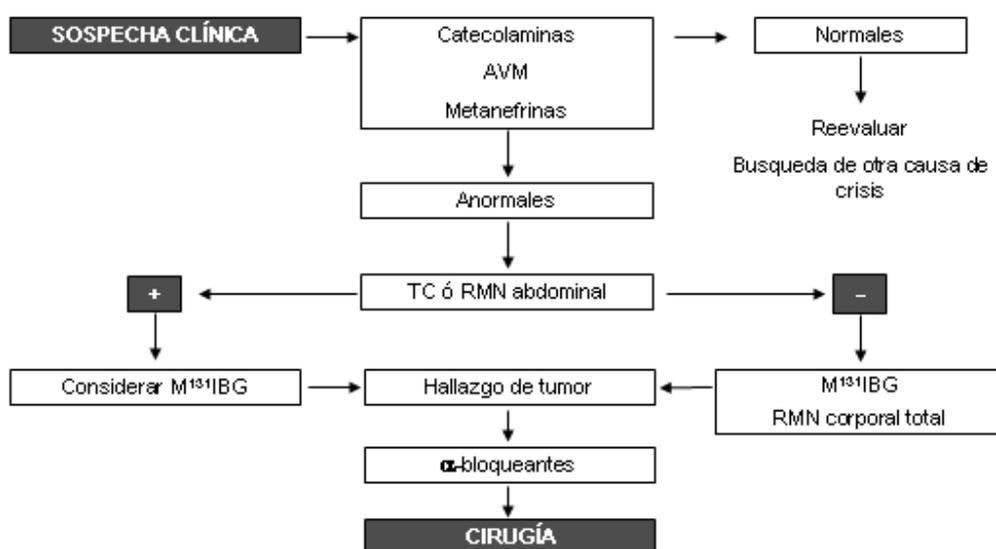
Diagnóstico

Ante la presunción clínica de feocromocitoma se debe recurrir a la demostración bioquímica de aumento en la producción de catecolaminas (CA) para establecer un diagnóstico definitivo.

Dado que los feocromocitomas son un grupo heterogéneo de tumores secretantes de CA, ninguna determinación por sí sola presenta un 100% de sensibilidad. Los estudios disponibles incluyen la valoración diferencial de la excreción urinaria de CA (NA y A), de metanefrinas: normetanefrina (NMN) y metanefrina (MN) y las concentraciones plasmáticas de NA, A, MN y NMN. En nuestro país no se realiza la determinación de MN y NMN plasmáticas. También es muy utilizada en la práctica clínica la determinación de ácido vainillín mandélico urinario (AVM). Las condiciones de recolección de las muestras de orina o plasma son cruciales para la interpretación de los resultados.

Una vez que se ha realizado la confirmación bioquímica es fundamental localizar anatómicamente el/los tumores, dada la ubicación variable de los mismos. El hallazgo de una masa en una glándula adrenal no certifica que ésta sea un feocromocitoma. Similarmente, la imposibilidad de detectar una masa adrenal no significa que el paciente no tenga un feocromocitoma. Los feocromocitomas localizados en la glándula adrenal se identifican más fácilmente que los que se originan en el tejido cromafín extraadrenal.

Tabla 7: Feocromocitoma: Algoritmo diagnóstico



Los estudios por imágenes más utilizados son la tomografía computada y la resonancia magnética nuclear (RMN). Esta última tiene la ventaja de no exponer al paciente a radiación y por lo tanto es la técnica de elección en la mujer embarazada ya que no causa daño al feto. La combinación con estudios funcionales como el centellograma con meta-yodo-benzilguanidina (131I MIBG) optimiza los resultados para localizar feocromocitomas primarios, recurrentes o metastásicos. Sin embargo esta técnica presenta falsos resultados negativos en un 15% de los pacientes. Dado que el 131I MIBG es concentrado activamente por el tejido simpatomedular la administración de drogas que

bloquean el mecanismo de recaptación puede dar falsos resultados negativos. Los antidepresivos tricíclicos, la guanetidina y el labetalol pueden interferir con este estudio.(35-36)

La cateterización de la vena cava y otras venas, con muestreo a distintas alturas para la evaluación de catecolaminas plasmáticas a distintos niveles es un procedimiento de excepción, que permite localizar tumores muy pequeños, extraadrenales, múltiples o metastásicos y se puede utilizar cuando el tumor no se ha podido visualizar por otras técnicas.

Tratamiento:

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento inicial es médico y consiste en la administración de alfa bloqueantes como prazosin, doxazosin o fenoxibenzamina en dosis suficientes para provocar vasodilatación, dando lugar a un adecuado control de la presión arterial, luego y si el caso lo requiere, se puede agregar un beta bloqueante.

Bajo estas condiciones se puede plantear la cirugía, con un monitoreo constante de la presión arterial, teniendo en cuenta que durante el acto operatorio hay dos etapas bien diferentes. La primera de ellas dura hasta el momento en que se logra clampearse completamente el drenaje venoso y se caracteriza por aumentos marcados de la presión arterial provocados por el manejo del tumor con la consiguiente liberación de catecolaminas a la circulación; en ese caso se puede utilizar fentolamina o nitroprusiato de sodio por vía endovenosa. La segunda etapa sobreviene luego del clampeo y puede dar lugar a un cuadro hipotensivo como consecuencia de la vasodilatación, si esto ocurre la conducta adecuada es la expansión de volumen con autotransfusión, plasma u otros expansores. (36)

Bibliografía

1. Omura M, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T.: Prospective study on the prevalence of secondary hipertensión among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202
2. Mann S, Pickering T. Detection of Renovascular Hypertension. *Ann Inter Med* 1992; 117: 845-853
3. Caps MT, Zierler E, Polissar N, Bergelin R, Beach K, Gab K, Casadei A, Davidson R, Strandess DE: Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney International* 1998, 53: 735-742
4. Hofmann U, Edwards JM: Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1991; 39: 1232-1239
5. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A (EMMA Study group). Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 1998; 31: 823-829
6. Van Jaarsveld B, Krijnen P, Pieterman H, Derkx F, Deinum J, Postma C et al (DRASTIC Study group) The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Eng J Med* 2000; 342: 1007-1014
7. Nordmann A, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertension patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50
8. Textor S. Atherosclerotic renal artery stenosis: how big is the problem, and what happens if nothing is done? *J of Hypertens* 2005, 23 (suppl 3) S5-S13
9. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JK, Kem DC, Ganguly A et al. Primary aldosteronism: Diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* 1979; 90:386-395.
10. Blumenfeld J, Sealey J, Schluskel Y, Vaughan D, Laragh J et al: Diagnosis and Treatment of Primary Hyperaldosteronism. *Ann Inter Med* 1994; 121: 877-885.
11. Biglieri E: Spectrum of Mineralocorticoid Hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 251-261
12. Stewart P M: Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353:1341-47
13. Gordon RD, Klemm SA, Stowasser M, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC: How common is primary aldosteronism? Is it the most frequent cause of curable hypertension? *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 5): s 310-311.
14. Gordon RD, Stowasser M, Tunny T, Klemm SA, Rutherford JC: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension: *Clin and Experim Pharmacol and Physiol* 1994; 21: 315-318.

15. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L Pinto M, Huete A, Ostreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 May; 85 (5): 1863-67.
16. Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000 Apr 90 (4): 394-400.
17. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug; 85 (8): 2854-9.
18. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, Mac Donald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000 May; 14 (5): 311-5. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella C. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003, 42: 161-165.
19. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensives medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699-705
20. Calhoun D, Nishizaka M, Zaman M, Thakkar R, Waismann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40: 892-896
21. Strauch B, Zelinka T, Hampt M, Bernhardt R, Widimsky J. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the central Europe region. *J. Hum Hypertens* 2003; 17: 349-352
22. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella C. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003, 42: 161-165.
23. Montori V, Schwartz G, Chapman A, Boerwinkle E, Turner S. Validity of Aldosterone-Renin ratio used to screen for Primary Aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 877-882.
24. Montori V, Young W. Use of plasma aldosterone concentration to plasma rennin activity ratio as a screening test for primary Aldosteronism. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2002; 31. 3.
25. Kaplan NM. Caution about the overdiagnosis of primary aldosteronism. Editorial. *Mayo Clin Proceedings*
26. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: Causes and consequences. *J of hypertension* 2004, 22: 863-869
27. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002, 40: 897-902.
28. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High Prevalence of Primary Aldosteronism Using Postcaptopril plasma Aldosterone to rennin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *AJH* 2002; 15:896-902
29. Doppman JL, Gill JR, Miller DL, Chang R, Friedman et al: Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: Reliability of CT: *Radiology* 1992; 184: 677-682
30. Sheaves R, Goldin J, Reznick R, Chew S, Dacie J, Lowe D, et al: Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:308-313.
31. Obara T, Ito Y, Okamoto T, Kanajy Y et. al.: Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1992; 112: 987-993.
32. Marin M, Gomez R, Gonzalez Boix J, Fabregues G, Baglivo H y col. Mayor incidencia de hiperaldosteronismo idiopático en pacientes con aldosteronismo primario. *Rev. Argent Cardiol* 1997; 65 (supl III): 71-76
33. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):665-75.
34. Opocher G, Schiavi F, Conton P, Scaroni C, Mantero F. Clinical and genetic aspects of pheochromocytoma. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:56-61.
35. Lenz T, Gossmann J, Schulte KL, Salewski L, Geiger H. Diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Lab*. 2002;48(1-2):5-18.
36. Widimsky J Jr. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29(5):321-6.