



Capítulo 30

HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Emilio Borrajo Guadarrama

Antonio Gutiérrez Macías

Luis F. López-Canti Morales

Coordinador del Capítulo: José Tacons Mateu



HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO

La hipertensión arterial (HTA) es definida en la edad pediátrica, como una presión sistólica o diastólica, medida de forma estandarizada, que exceda el P⁹⁵ para edad, sexo y talla (1).

Problema más frecuente en el adulto que en la infancia y adolescencia, alcanzando una prevalencia de solo el 1%, pero su incidencia, como en el adulto, también va aumentando. En el niño pequeño suele deberse a una enfermedad subyacente (hipertensión secundaria); con la edad se incrementan las formas primarias (hipertensión esencial), hasta constituir en la adolescencia, casi como en el adulto, un 90% de ellas (2).

La hipertensión debida a una enfermedad subyacente (glomerulonefritis aguda, insuficiencia renal crónica, dializados, transplantados, displasia broncopulmonar, inmovilización ortopédica, etc.) suele ser importante, y son las formas que focalizaban la atención del pediatra hasta hace un par de décadas. En el momento actual se pone énfasis en la detección precoz de los niños con hipertensiones moderadas, esenciales, futuros adultos hipertensos, incluyendo en este apartado los niños con hipertensión "borderline", es decir, la hipertensión sistólica y/o diastólica situada entre los percentiles 90 y 95 para edad y sexo.

Distintas hormonas, que regulan la absorción y excreción renal de agua y electrolitos y su relación con el control y mantenimiento de la volemia juegan un papel importantísimo en el mantenimiento de la TA.

La hipertensión esencial, con una alta frecuencia entre las causas de hipertensión, sigue siendo de etiología no bien conocida; pero se ha sugerido que la existencia de anomalías en el transporte sodio-potasio de membrana puede jugar un papel importante en su fisiopatología. Hay autores que postulan que sería una modificación hereditaria de la capacidad del riñón para eliminar sodio por lo que en este caso, la hipertensión esencial entraría dentro de las causas endocrinas.

La Tabla 1 ordena los distintas causas de hipertensión arterial (HTA) de origen endocrino en la infancia. Se distinguen dos grupos de entidades según el papel que tenga la hipertensión en el contexto clínico:

- Hipertensión como signo secundario: la hipertensión forma parte de la enfermedad pero no es el síntoma más frecuente ni el que ayuda al diagnóstico.
- Hipertensión como signo capital, motivo de consulta en la mayoría de las ocasiones.

1) HIPERTENSIÓN COMO SIGNO SECUNDARIO

Dentro de este primer grupo señalaremos la causa de la hipertensión obviando la clínica, el diagnóstico y el tratamiento ya que estos son tratados en el tema correspondiente.

1.1. Hipertensión y Síndrome de Cushing.

Mientras en el adulto tiene una frecuencia alta (75-90 %) en las series pediátricas son más frecuentes otros síntomas con disminución de la velocidad de crecimiento. La frecuencia mayor de HTA tiene lugar cuando se debe a un tumor ectópico (3) dando un

cuadro muy similar al exceso de mineralocorticoides.

El origen es multifactorial: actividad mineralocorticoidea del cortisol; aumento de síntesis de angiotensinógeno y renina y disminución relativa de la actividad 11 β HSD (4).

1.2. Hipertensión Mediada por Estrógenos

El empleo de anticonceptivos orales con estrógenos origina hipertensión en aproximadamente el 5 % de las mujeres que los ingieren. Su uso, cada vez más frecuente en adolescentes, obliga a tener en cuenta esta posibilidad. La edad de la paciente y sobre todo la anamnesis es la clave del diagnóstico.

El *origen* de la HTA es por una parte el aumento hepático del sustrato de la renina, con el consiguiente aumento de la angiotensina II y por otra el aumento de la sensibilidad vascular a las catecolaminas a través de un incremento en la afinidad de los receptores a adrenérgicos. El control de la tensión arterial en este grupo de pacientes es obligado. Si existen factores de riesgo como obesidad o tabaco, debe cuestionarse su empleo.

1.3. Hipertensión y Enfermedades Tiroideas.

En el *hipertiroidismo* la hipertensión es un síntoma frecuente, siendo de predominio sistólico. Su origen se debe al aumento del gasto cardíaco y a la disminución de las resistencias periféricas junto a la potenciación de las catecolaminas. El tratamiento con propranolol y posteriormente con antitiroideos de síntesis controla y cura la HTA. En el *hipotiroidismo* puede existir una hipertensión, de preferencia diastólica. La prevalencia en series de adultos con tiroiditis crónica utilizando los criterios de la OMS para la hipertensión llega a un 26 %. Su patogenia, aunque no del todo aclarada, se basa en un aumento de las resistencias vasculares y al descenso del volumen minuto cardíaco, con un gasto cardíaco bajo y reducción del volumen plasmático. El tratamiento con tiroxina normaliza las cifras tensionales.

1.4. Hipertensión y Diabetes Mellitus.

La hipertensión, y sus alteraciones precoces con pérdidas del ritmo nocturno (5), es más frecuente en este grupo que en la población general y se asocia de tal forma con la nefropatía que son, casi, términos sinónimos. Entre los factores implicados en el desarrollo de la misma están el índice bajo de excreción de sodio, por la reabsorción activa del mismo junto a la glucosa y los cuerpos cetónicos, la insulinopenia que es antinatriurética y sobre todo el mal control glucémico que aumenta el volumen vascular al permitir el flujo de agua y sal desde el espacio extracelular. La reabsorción tubular del sodio con incremento en plasma y consiguiente disminución del potasio facilita la vasoconstricción y el aumento del tono vascular. También se ha descrito un aumento de la proteína transportadora de Na^{++} -Litio que aumentaría la reactividad vascular.

El tratamiento de la misma es el de la diabetes (control riguroso de la glucemia y microalbuminuria, prevención de la obesidad, ejercicio físico...) e hipotensores, de preferencia los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los bloqueantes β adrenérgicos o los antagonistas del calcio.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRINA

1. HIPERTENSIÓN MEDIADA POR EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- Hipertensión renovascular
- Tumores productores de renina
- Coartación de aorta

2. HIPERTENSIÓN MEDIADA POR MINERALOCORTICOIDES

- Hiperaldosteronismo primario
 - Adenoma solitario: sensible a renina
sensible a ACTH
 - Hiperplasia nodular
 - Hiperaldosteronismo familiar: Tipo I, sensible a glucocorticoides (dexametasona)
Tipo II, insensible a glucocorticoides
 - Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona
 - Tumor ovárico productor de aldosterona.
- Exceso de Desoxicorticosterona
 - Déficit de 11 β hidroxilasa
 - Déficit de 17 α hidroxilasa
 - Tumores productores de DOC
 - 21 deoxialdosteronismo
 - Tumores productores de andrógenos y estrógenos
 - Resistencia primaria al cortisol
- Exceso aparente de mineralocorticoides
 - Déficit congénito de 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa
 - Hipertensión por ingesta de regaliz
 - Síndrome de Liddle (pseudohipoaldosteronismo)
- Mineralocorticismos secundarios
 - Mediada por glucocorticoides: Síndrome de Cushing
 - Mediado por estrógenos: Uso de anticonceptivos orales
Tratamiento con estrógenos

3. MEDIADO POR CATECOLAMINAS

- Feocromocitoma

4. MISCELÁNEA

- Diabetes mellitus
- Hipercalcemia
- Trastornos tiroideos: hiper e hipotiroidismo

1.5. Tumores Productores de Andrógenos y Estrógenos.

1.6. Resistencia Primaria al Cortisol.

2 HIPERTENSIÓN COMO SÍNTOMA CAPITAL.

El interés de su estudio reside además de su patogenia puramente endocrina en plantear problemas diagnósticos con otras entidades sindrómicas que exige, al no ser cuadros muy frecuentes, un conocimiento preciso de los mismos. Se subdividen en:

2.1. Hipertensión Mediada por Hipermineralocorticismos Primario

A. Hiperaldosteronismo Primario

El *hiperaldosteronismo primario* (HP) tiene una *prevalencia* mínima entre los individuos hipertensos, (0,05-2 %) y posiblemente aun menor en Pediatría (10), aunque cada vez se tiene la impresión de que es más frecuente como causa de HTA secundaria. La causa más frecuente (mayor del 70%) es un *adenoma productor de aldosterona* con dos subtipos: uno sensible a ACTH (frecuente) y otro sensible a renina (raro). Otras formas, aun menos frecuentes, son la *hiperplasia adrenal primaria*, *el hiperaldosteronismo familiar* (con dos subtipos: el tipo I o *aldosteronismo suprimible con corticoides* y el tipo II, *insensible a glucocorticoides o hiperaldosteronismo idiopático*) y como causas muy raras *el carcinoma adrenal productor de aldosterona o el tumor ovárico productor de aldosterona*.

La *Clínica* está dominada por los signos dependientes de la hipokaliemia e hipomagnesemia (debilidad muscular, cansancio, poliuria-polidipsia..) y *bioquímicamente* junto a las anteriores, una natremia normal o aumentada y alcalosis. Lo más demostrativo es un índice de aldosterona/renina superior a 800.

El *test de supresión de la aldosterona* -si la aldosterona es excretada en gran cantidad y el sodio a las 24 horas es > de 200 mmol- hace que el diagnóstico de HP sea concluyente.

En las formas autónomas la aldosterona no responde a las maniobras supresoras ni estimuladoras habituales.

La *identificación* del tumor se hace en la mayoría de los casos mediante TAC siendo mas complicadas, técnicamente hablando, en la infancia mediciones venosas de las arterias adrenales para compararlas con las obtenidas en la vena cava inferior.

El *Hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides o Tipo I* es una entidad rara, dominante, debida a la presencia de un gen híbrido entre CYP11B1 y CYP11B2 (7). Mientras que el CYP11B1 se expresa solo en la zona fascicular y el CYP11B2 en la glomerular, el gen híbrido se expresa en las tres zonas fascicular, glomerular y reticular, codificando una proteína con acción 11β hidroxilasa y aldosteronasintetasa que redundando en una producción aumentada de aldosterona y de otros esteroides hidroxilados en el carbono 18 (8,9). Es regulado por ACTH y por eso es suprimible con dexametasona (1 mg/día).

La *clínica* del HP es inespecífica con diversas gradaciones de HTA y con variables grados de hiperaldosteronismo e hiporreninemia. Es una enfermedad posiblemente infradiagnosticada sobre todo en la infancia y puede ser posiblemente causa de muchas de

las hipertensiones de la edad prepuberal. La hipertensión mejora espectacularmente cuando se administra dexametasona. Valores de aldosterona < de 4 ng/dl a las 24 horas de la dexametasona son más sugerentes que la disminución basal tras la administración. A diferencia del HP se encuentran niveles altos de los esteroides hidroxilados en posición 18: 18-hidroxicortisol y 18 oxocortisol.

El *tratamiento* del HP actúa sobre la causa: cirugía en caso del tumor y espironolactona en el caso de la hiperplasia. El hiperaldosteronismo reversible con dexametasona se trata con glucocorticoides (*prednisona*) para suprimir el ACTH, *espironolactona* para bloquear los mineralocorticoides y amiloride para inhibir el túbulo distal donde están situados los canales sensitivos de sodio.

B Exceso de Desoxicorticosterona (DOC)

Incluyen, entre otros, dos cuadros de síndrome adrenogenital.

- DEFICIENCIA DE 11 β HIDROXILASA .

La *hipertensión* está presente en 2/3 de los casos de forma intermitente, suave y con grandes períodos de normotensión; mientras que 1/3 desarrolla HTA grave con complicaciones del tipo de retinopatía o aumento de cavidades izquierdas. Suele manifestarse alrededor de los tres años de edad, aunque no es excepcional en edad neonatal. Las formas tardías con pseudopubertad precoz no suelen tener HTA.

La *patogenia* de la misma es algo oscura ya que no existe correlación con los niveles de DOC, ni con la virilización ni tampoco existe entre HTA e hipokaliemia que asimismo es variable. El achacar la HTA a la DOC choca frontalmente con el hecho de que ésta no se encuentra francamente aumentada (6). La existencia de otros mineralocorticoides con efecto hipertensivo es difícil de demostrar.

Para el diagnóstico y tratamiento de hiperplasia suprarrenal congénita nos remitimos al tema correspondiente. El tratamiento de la HTA, a la espera del efecto del tratamiento glucocorticoide, se realiza con bloqueantes de los canales de calcio (nifepidino).

- DEFICIENCIA DE 17 α HIDROXILASA .

El déficit afecta tanto a la esteroidogénesis suprarrenal como a la gonadal. La HTA se debe al aumento de los mineralocorticoides previos al déficit (DOC y B) con retención de Na^{++} e hipokaliemia con supresión de la renina. El síndrome analítico está marcado además con la presencia de hipoaldosteronismo (puede ser normal) aumento de DOC, 18 OH DOC y 18 OH B, con aumento menor de B y renina suprimida. La progesterona está aumentada en relación a la 17 OH progesterona (10,11).

La HTA es casi siempre un diagnóstico tardío, en edad prepuberal y suele ser variable, desde valores suaves a graves. Es más típica la consulta en el caso de la mujer por presentar una amenorrea e infantilismo o en el caso del hombre por un hipogonadismo. No está presente en un 15 % de pacientes.

- TUMORES PRODUCTORES DE DOC

La mayoría corresponden a tumores productores de ACTH ectópico o/a carcinomas suprarrenales, aunque un tumor puede producir DOC exclusivamente. Son extremadamente infrecuentes, de gran tamaño y malignos. Los tumores productores de andrógenos y estrógenos también producen DOC. Cursan con renina y aldosterona bajas y su clínica está dominada por el síndrome de Cushing, la virilización, feminización etc.

- 21 DEOXIALDOSTERONISMO .

Cuadro de muy reciente descripción con HTA, masa adrenal y aparición de dos compuestos: la 21-deoxialdosterona, que es un paso alternativo de la aldosterona y un producto de la degradación del anterior, llamado Kelly en honor a su descubridor. Todavía no se ha descrito ningún caso en la infancia.

- RESISTENCIA PRIMARIA AL CORTISOL

Se debe a un defecto en el gen del receptor del cortisol, lo que provoca una cortisolemia elevada, con pérdida del ritmo nictemeral y no suprimible con la dosis convencional de dexametasona; pero que no produce S. de Cushing. Cursa con HTA, con alcalosis hipokaliémica y secreción de andrógenos elevada.

C. Exceso aparente de Mineralocorticoides

- DÉFICIT DE 11 β ESTEROIDE DESHIDROGENASA (6,8).

Es un raro cuadro descrito en 1977, de herencia autosómica recesiva, potencialmente fatal, llamado a veces Síndrome por exceso de mineralocorticoides (AME). Se manifiesta como *desmedro* en época neonatal o en la primera infancia y en la edad juvenil como HTA que se comporta como un pseudohiperaldosteronismo. El *origen* del cuadro es una mutación del gen de la 11 β hidroxisteroideshidrogenasa (11 β HSD), que cataliza el paso de cortisol a corticosterona. La enzima tiene 2 isoenzimas: la 11 β -HSD1 con 292 aminoácidos, que se expresa en tejidos diana de los glucocorticoides: hígado, gónadas, tejido adiposo y sistema nervioso central y cuyo papel fisiológico es la facilitación de la acción de los glucocorticoides: esteroidogénesis gonadal, neoglucogénesis hepática y diferenciación del tejido adiposo. La 11 β -HSD2, de 405 aminoácidos, que se expresa sobre todo en la placenta y en tejidos diana de los mineralocorticoides: túbulo renal, colon y glándulas salivales. La actividad deshidrogenasa de esta enzima hace que el cortisol se convierta en corticosterona en los tejidos diana de los mineralocorticoides, con lo que el receptor de mineralocorticoides (MC) capta aldosterona. La mutación origina la pérdida de la actividad deshidrogenasa de la isoenzima HSD2, con lo que el cortisol uniéndose al receptor actúa como un potente mineralocorticoide por su gran afinidad por los receptores de los mismos (7). El mal llamado "exceso de mineralocorticoides" (cuando es el cortisol el producto en exceso) cursa *clínicamente* con una *forma clásica* con HTA grave y la presencia, en ocasiones, de desmedro, hipocrecimiento, sed excesiva y poliuria por la posible nefrocalcinosis (10,12).

El perfil analítico lo conforma *renina y aldosterona bajas con cortisol normal o elevado e hipokaliemia*. La defectuosa conversión periférica del cortisol a cortisona origina un clásico perfil de los metabolitos esteroideos en la orina: mayoría de los metabolitos del cortisol -tetrahydrocortisol (THF) y allo-tetrahydrocortisol (Allo-THF)- predominando sobre los de la cortisona (tetrahydrocortisona, THE). La relación cortisol urinario libre /cortisona libre urinaria es anormal, medición posiblemente más sensible del déficit de 11 β HSD2.

Además de la forma clásica existe otra suave o "*variante de tipo II*" debida a una de las varias mutaciones en el gen de la 11 β HSD2 que disminuyen su actividad. Su presentación es más tardía pero sus características clínicas (hipertensión) y bioquímicas (renina, aldosterona y DOC) son similares. La tasa urinaria de sus metabolitos THF+ Allo THF/ THE y THF / allo-THF es solo moderadamente alta o normal.

El *tratamiento* se realiza con dexametasona para suprimir la secreción endógena del cortisol, que origina natriuresis, retención de potasio y disminución de la tensión arterial aunque no es efectiva en todos los casos. El tratamiento con amiloride disminuye la tensión, aumenta la kaliemia y mejora el crecimiento (8). El triamterene y la espironolactona (antagonistas de los receptores de aldosterona) son otras medidas terapéuticas, que intentan antagonizar la acción del cortisol en el receptor mineralocorticoide.

INGESTIÓN DE REGALÍZ

Producido por el ácido glicirrético y el ácido glicirretínico contenido en el regaliz y en muchas gomas de mascar es, en todo, un cuadro superponible al AME. Un compuesto similar a la carbenoxona actúa bloqueando competitivamente, la 11 β OHSD.

SÍNDROME DE LIDDLE (3) .

El defecto primario - el gen se localiza en el cromosoma 16- reside en la *alteración del transportador sodio-potasio* por una mutación en los canales epiteliales del sodio que determina la activación y contrarregulación de los citados canales. La mutación más frecuente, en descendientes de africanos, es la T594M que afecta al último exón de la subunidad β e impide la fosforilización de la proteína kinasa C inhibiendo la actividad de los canales.

La HTA es de presentación clínica muy variable, de suave a grave con renina y aldosterona disminuidas. Existe un aumento de la reabsorción del Na^{++} y agua con una secreción aumentada de K^{++} que es la responsable de la hipertensión. El triamterene, junto a una dieta baja en sodio, es el medicamento de elección por actuar en la zona proximal de la nefrona independiente del efecto mineralocorticoideo. En algunos pacientes el trasplante renal soluciona el problema.

2.3 HIPERTENSIÓN MEDIADA POR CATECOLAMINAS

FEOCROMOCITOMA (FC)(12,13)

Es el tumor por excelencia productor de catecolaminas y pese a su extraordinaria personalidad es muy infrecuente en la infancia con una *incidencia* aproximada de 2 por

millón (frente al 0,8-2 /100.000 en la edad adulta) y con clara predilección por los adolescentes, sin que el sexo sea determinante.

Clínicamente, dicho tumor manifiesta en la infancia sutiles diferencias con el del adulto como es su presentación frecuente de *hipertensión grave* y mantenida más que como *"crisis hipertensiva"*, la frecuente presencia de sudoración, poliuria-polidipsia, su asociación a otros síndromes, como facomatosis (enfermedad de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa etc.) neoplasias (síndrome de neoplasias múltiples endocrinas -MEN-, y otras neoplasias), o síndromes polimalformativos (Rubinstein-Taybi, etc). Igualmente existen diferencias no solo circunscritas a la clínica, sino también relativas a la localización del tumor, como es la mayor frecuencia de la bilateralidad (37,5 %) y multiplicidad del mismo, o, también, el origen, mas frecuente, extrasuprarrenal del mismo (30 %,-40 % en contraste con el 10-15 % en el adulto) lo cual, habida cuenta la amplia distribución de las células cromafines en todos los ganglios simpáticos, condiciona la mayor dificultad de su diagnóstico topográfico. Por contra, las tumoraciones malignas de este tipo, en la infancia, son raras (5-10%)

La mayoría de los feocromocitomas del 5 al 10 %, se diagnostican en las dos primeras décadas de la vida con el pico de máxima incidencia entre los 8 y los 14 años. Hasta el 85 % de todos los FC se originan en la médula suprarrenal, siendo el lado derecho, por causas que se ignoran, el más implicado (78%). Como demostración de la ubicua presencia del sistema simpático en el organismo el tumor puede aparecer en numerosas localizaciones extrasuprarrenales (vena cava inferior, aorta, vejiga etc..)

La presentación más frecuente del FC en la infancia es su forma aislada, (70-80 %) con localización suprarrenal en cerca del 70 % y la ya referida de 30% extrasuprarrenal. La segunda forma de presentación es la familiar(10 a 30%). El hallazgo de un feocromocitoma obliga a la búsqueda de asociaciones patológicas, sobre todo facomatosis o síndromes neurocutáneos (como neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel Lindau, S. de Sturge-Weber, etc.), o afectación del sistema APUD (siendo en este caso un componente del MEN tipo 2).

Síntomas y signos. El signo "princeps" del feocromocitoma es la hipertensión, presente casi en un 100 % de los casos y responsable de otro de los síntomas capitales, la cefalea. Esta hipertensión puede adquirir la modalidad de aguda y paroxística, ser mantenida -por su predominio de norepinefrina (NE)- o adoptar la combinación de ambas, y en general es más severa que en el adulto. Si no se trata y persiste en el tiempo, es responsable, de complicaciones neurológicas y psiquiátricas (convulsiones, depresiones y ataques de pánico) oculares (retinopatía y alteraciones visuales) y cardíacas (palpitaciones y miocardiopatía). El tercer signo de la tríada, que tampoco suele faltar, es la excesiva diaforesis. Acostumbra a ser el síntoma de comienzo en la mayoría de los casos y es independiente de la temperatura ambiental. Suele ser mantenida y se acompaña, en muchas ocasiones, de hipertermia e intolerancia al calor; tampoco son infrecuentes el enrojecimiento y /o cianosis de manos y partes acras. La excesiva pérdida acuosa por el sudor, es responsable, dada la extraordinaria avidez por los líquidos que tienen estos niños, de poliuria, polidipsia y enuresis.

DIAGNÓSTICO FISIOPATOLÓGICO

Ante la sospecha clínica, los pasos a seguir son:

1.- *DETERMINACIÓN DE CATECOLAMINAS.* Hay que tener en cuenta que los feocromocitomas constituyen un grupo heterogéneo de tumores productores de hormonas y por ello ningún análisis alcanza sensibilidad al ciento por ciento. Esto explica que se mantengan abiertas discusiones sobre la preferencia de medir las mismas en orina o en plasma. Las técnicas más sensibles para medirlas incluyen cromatografía líquida de alta presión, acoplada a la detección electroquímica (HPLC-ECD) (13,14) radioinmunoquantificación y cromatografía gaseosa/espectrofotometría de masa.

a) Determinación de catecolaminas en orina a ser posible, en la crisis hipertensiva o en las 24 horas posteriores y preferiblemente nocturna. Se miden NE y epinefrina (E), siendo el ácido vanilmándelico (AVM) el menos sensible de todos. Un FC suele deparar una eliminación urinaria de catecolaminas totales superior a 200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. La mayor correlación analítica en la infancia (95%), entre la presencia de un feocromocitoma y un metabolito determinado, se presenta con una excreción elevada de norepinefrina mayor de 170 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, o de epinefrina mayor de 35 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. La determinación de las metanefrinas en orina es un excelente screening.

b) Determinación de catecolaminas en plasma. Se pueden hallar tanto valores normales, si los analizamos en períodos asintomáticos, como aumentados. La medición de metanefrinas en plasma se ha revelado como el marcador más eficaz ya que son derivadas de las catecolaminas producidas y metabolizadas intratumoralmente. Las cifras aumentadas, sobre todo si se complementan con las determinaciones urinarias son las más demostrativas, mientras que las cifras borderline, al ser posibles también en otros tipos de tumores, son menos específicas. Valores superiores a 2000 pg/mL, (habitualmente son inferiores a 900 pg/mL) se consideran patognomónicos. Pero cuando el tumor, como es frecuente, libera catecolaminas intermitentemente, los falsos negativos son también frecuentes. La mayor parte de los pacientes, junto a la elevación de la E y la NE, tienen también elevados niveles plasmáticos de sus metabolitos, metanefrina, normetanefrina y AVM.

2.- *OTRAS DETERMINACIONES.* La cromogranina A es la que suele estar más elevada (90%). Como hallazgos analíticos asociados - expresión del efecto directo de las catecolaminas sobre determinados metabolismos- pueden existir: hiperglucemia, glucosuria y curva diabetoide, aumento de ácidos grasos y colesterol, acidosis láctica, hipercalcemia e hipercalcinuria (sobre todo si existe hiperparatiroidismo asociado, como en el MEN tipo 2) poliglobulia, hematuria (si la vejiga está afectada), proteinuria, cilindruria y aumento de renina. Este aumento parece deberse a estenosis de la arteria renal por el feocromocitoma; pero sobre todo a la isquemia secundaria a la depleción de volumen originado por el exceso de catecolaminas. Es obligado, asimismo, ante la sospecha clínica de un feocromocitoma, el investigar marcadores para carcinoma medular de tiroides (antígeno carcinoembrionario) y calcitonina, sobre todo para descartar MEN 2a o 2b.

3.- *TESTS DINAMICOS.* Ya no se utilizan desde la introducción de métodos fiables

para la determinación de catecolaminas y metanefrinas

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO DEL TUMOR

La localización del tumor es la clave del diagnóstico, siendo los métodos radiológicos -invasivos y no invasivos- los procedimientos más utilizados.

a) La *ecografía* es útil solo cuando el tumor es muy grande, o se localiza en zonas accesibles (suprarrenal, hilio renal o arco aórtico). Es más un método de screening y seguimiento.

b) La *tomografía axial computarizada* (TAC) es el método de elección para la mayoría de autores, con una positividad del 80 % en masas suprarrenales, incluidas las lesiones múltiples.

c) La *resonancia magnética nuclear* (RMN) es muy efectiva en distinguir la glándula del tumor -hiperintensidad en T2 e hipotensa en T1, lo que permite diferenciarlo de otros tumores suprarrenales- amén de no necesitar contraste, virtudes superiores a sus inconvenientes (necesidad de sedación, mayor coste). De hecho, y sobre todo en la infancia debido a la frecuencia de formas múltiples, se utiliza conjuntamente con el TAC.

Entre *los métodos radiológicos invasivos*:

a) La *venografía y arteriografía* selectivas son indiscutibles cuando el tamaño mínimo de algunos tumores los haría inaccesibles a las anteriores técnicas y sobre todo cuando el resto de pruebas son dudosas.

También la *Medicina nuclear* tiene su importancia en el diagnóstico de localización del tumor:

b) La *Escintigrafía con metaiodobencilguanidina* (MIBG) ha sido muy utilizada en la localización de feocromocitoma y otros tumores de la cresta neural pero existen discrepancias sobre su sensibilidad con respecto a otros métodos, entre otras cosas, porque las imágenes de distribución del MIBG- I^{123} en el niño son distintas de las descritas en adultos.

En los últimos años se ha avanzado en la utilización de nuevas técnicas: *In-111 pentetreotide*, *TC-99m(V) DMSA*, *MDP-Tc99m*, *PET* (*Proton-Emission-Computed-Tomografía*), *FIG* (*tomografía con emisión de positrones con deoxy-2 glucosa*) utilizados sobre todo en MIBG negativos o en sospecha de MEN.

TRATAMIENTO DEL FEOCROMOCITOMA

Tratamiento previo a la cirugía. Debe realizarse un bloqueo adrenérgico 15 o 20 días antes de la intervención. En la mayoría de casos infantiles se administra *fenoxibenzamina* (Dibencyline), un bloqueante α -adrenérgico no selectivo que produce un bloqueo estable, no competitivo y de larga duración sobre los receptores alfa, disminuyendo las resistencias periféricas e impidiendo la aparición de una crisis hipertensiva por excesiva estimulación α -adrenérgica. Está documentado su uso en niños desde hace largo tiempo, siendo una medicación segura, por vía oral y con escasos efectos secundarios (congestión nasal, trastornos gastrointestinales o hipotensión que debe ser vigilada para evitar problemas con la volemia plasmática). Se puede comenzar con dosis de 5 o 10 mg cada doce horas, según

del niño (0.25-1.0 mg /kg /día, en dos dosis), incrementándola, cada 2-3 días, según respuesta. Como bloqueante α -adrenérgico de efecto rápido y breve acción se ha utilizado la fentolamina (regitina) a dosis de 1 mg intramuscular o intravenoso, para el tratamiento rápido de las crisis hipertensivas, o para prevenirlas ante ciertas técnicas o prácticas quirúrgicas inevitables, que podrían desencadenarla.

Cuando aparecen taquiarritmias, por la liberación de epinefrina por el feocromocitoma, es necesario el uso de β -bloqueantes, de entre los cuales el más utilizado ha sido el propranolol (a la dosis de 1 mg. i.v. para el control rápido de la situación o de 10-30 mg tres o cuatro veces al día). El empleo de los antagonistas β -adrenérgicos no debería iniciarse hasta tener asegurado el bloqueo de los β -receptores, para evitar el estímulo α -adrenérgico sobre el corazón. De todas formas, el empleo de propranolol es controvertido, por sus posibles efectos colaterales severos en niños con graves crisis cardiovasculares, pudiendo obviarse su empleo en pacientes pediátricos. Los bloqueadores de los canales del calcio como el *nifepidino* tienen la triple acción de control de la tensión, menor tendencia a causar hipotensión ortostática y asociación a los bloqueadores α .

El paciente debe acudir a la mesa de operaciones con su tensión arterial controlada, sin hipotensión ortostática, sin signos electrocardiográficos de sufrimiento y con expansión normal de su volumen intravascular. Cuando las tasas de catecolaminas circulantes son tan elevadas que se hace imposible el control de sus efectos mediante el tratamiento descrito, se ha utilizado el bloqueo de la tirosina-hidroxilasa, enzima clave en la síntesis de dopamina, y consecuentemente de la epinefrina y norepinefrina, mediante la α -metil-p-tirosina, con dosis inicial de 5-10 mg /kg /día, cada 6 horas, y adaptación posterior de la misma, según resultados.

Tratamiento intraoperatorio. La manipulación del tumor puede originar crisis hipertensivas, hipoglucemia por privación del glucógeno y otras emergencias, que deben ser atendidas con las pautas habituales.

Los niños con FC suelen presentar un aumento de su masa de células rojas y una hipovolemia asociada a la vasoconstricción crónica. El tratamiento preoperatorio con bloqueantes alfa contribuye a una expansión gradual del volumen plasmático, pudiendo además administrarse cantidades de sangre para expandir el volumen un 10 % por encima de lo normal. Esto cubre que al eliminar quirúrgicamente la fuente productora de catecolaminas, puede originarse una expansión brusca del espacio intravascular y un shock hipovolémico, que requiera una terapéutica reexpansiva urgente con los fluidos apropiados, o la perfusión de norepinefrina para el control de la hipotensión. El nitroprusiato sódico es un hipotensor periférico de corta duración, que se ha utilizado para controlar las posibles crisis hipertensivas, con buenos resultados.

Del mismo modo el uso del propranolol puede ser necesario para el control de la crisis taquicárdicas. Todo lo dicho pone de manifiesto que la monitorización cardíaca y de la presión arterial es imprescindible durante todo el período operatorio y perioperatorio. Finalmente, es obvio que ante la necesidad de una adrenalectomía bilateral, se haría imprescindible la perfusión sustitutiva de *hidrocortisona* tres días antes de la cirugía.

Tratamiento postoperatorio. Las terminaciones nerviosas simpáticas liberan catecolaminas, almacenadas en sus abundantes gránulos por mecanismo de recaptación, hasta 24-48 h. después de la intervención, lo cual unido a la posible sobrecarga volumétrica por los líquidos de la perfusión, hace necesario continuar con la monitorización cardiocirculatoria, hasta que la tensión arterial queda estabilizada. La persistencia de unas cifras tensionales elevadas pueden indicar un exceso de fluidos en la perfusión, persistencia de tumor residual (si la tensión se controla con fentolamina es muy posible la existencia de tumor residual) o problemas renovasculares, lo que obligaría a la terapia correspondiente. Si la intervención ha sido eficiente, las cifras de catecolaminas retornan pronto a la normalidad, lo cual debe comprobarse antes del alta, que debe estar precedida de recogida de catecolaminas. Otra complicación frecuente en las pocas horas siguientes a la intervención es la hipoglucemia, probablemente, debida a un hiperinsulinismo que suele ser transitorio y que se corrige la mayoría de las veces con la correspondiente perfusión de glucosa.

Recurrencia del Feocromocitoma

Se ha enfatizado sobre la necesidad de no considerar curado a un paciente con un FC único dada la extraordinaria frecuencia con que posteriormente, entre el primer y sexto año después de la intervención, aparecen metástasis o nuevos tumores (posibilidad de metástasis en un 5 % /año durante los primeros 9 años, y en un 0,6 % /año para los subsiguientes). No existen pruebas bioquímicas ni signos de un futuro curso maligno aunque se han insinuado algunos (edad del paciente, forma de presentación, predominio de dopamina o AHV, criterios histológicos, sexo masculino, tamaño inicial del tumor..).

La recurrencia se cifra (13,14) en un 30 % entre 1-6 años después de la ablación del tumor inicial aunque posiblemente sea menor: sobre un 6 %. La vigilancia de estos enfermos durante un larguísimo tiempo –10 años o más- se hace pues, inevitable y la determinación repetida de catecolaminas es el screening de elección completándose con exámenes rutinarios ecográficos o de RMN.

TRATAMIENTO:

La meta del tratamiento es reducir la presión sanguínea por debajo de los límites citados(1). Las modificaciones en el "estilo de vida"(pérdida de peso en el niño obeso, con modificaciones dietéticas y ejercicio), unido a la limitación alimentaria de sodio y potasio, puede ser suficiente en aquellas formas de hipertensión primaria, pero en las secundarias y en hipertensiones importantes, se requiere el concurso de terapia farmacológica. En este sentido hay que señalar que se han realizado pocos ensayos clínicos controlados en la infancia, por ello la mayor parte de los preparados disponibles incluyen la frase *"la efectividad y seguridad no han sido establecidas en niños"*; aunque el arsenal terapéutico frecuentemente utilizado es muy amplio. A mayor abundamiento, los protocolos de ensayos clínicos en la infancia son adaptación de los realizados en adultos, encaminados por ello al tratamiento de la hipertensión esencial y en los que frecuentemente se consideran como circunstancia excluyente las hipertensiones secundarias. Esta problemática y estudios recientes acerca de

la efectividad de estas drogas en la infancia se incluyen en trabajos recientes (15). Podemos clasificar los fármacos utilizados en el tratamiento de la HTA según su mecanismo de acción (Tabla 2) o vía de administración (Tablas 3 y 4).

En la elección del fármaco hay que tener en cuenta:

- La facilidad y comodidad de administración
- Elegir fármacos con efectos predecibles sobre la TA
- Valorar si es necesario la monitorización cruenta de la TA
- Evitar la asociación de fármacos, sobre todo por vía parenteral, que puedan reducir bruscamente la TA
- Seleccionar fármacos que tengan efectos favorables sobre la autorregulación cerebral.

TABLA 2. MODO DE ACCIÓN Y DOSIS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS EN LA INFANCIA*

1. ANTAGONISTAS β ADRENÉRGICOS:

Propranolol: dosis inicial, 1 mg/kg/día. Dosis usuales: 2-4 mg/kg/día. Dosis máxima: 16 mg/Kg/día.
Atenolol, Bisoprolol y Metaprolol uso y efectividad no establecido en la infancia.

2. BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Nifepidino: 0,25 mg/kg/dosis, hasta 10 mg cada 4-6 horas. Dosis máxima: 60 mg/día.

3. AGONISTAS CENTRALES α ADRENÉRGICOS

Clonidina y guanfacina uso y efectividad no establecidos.

Metil-dopa dosis inicial 10 mg/kg/día. Máximo 65 mg/kg/día.

4. ANTAGONISTAS α ADRENÉRGICOS

Doxazosin, prazosin y teratosin cuyo uso y efectividad no han sido establecido.

5. ANTAGONISTA $\alpha\beta$ ADRENÉRGICOS

Labetalol: uso y efectividad no establecidos.

6. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

Captopril: 0,3-0,5 mg/kg/dosis; dosis máxima: 2 mg/kg/dosis, cada 6-8 horas. Dosis máxima día: 50 mg

7. VASODILATADORES

Diazóxido: indicado en las hipertensiones muy graves; dosis igual que en adultos

Hidralazina: dosis inicial: 0,75 mg/kg/día con un máximo 7,5 mg/kg /día hasta 200 mg/día

Minoxidil : dosis inicial 0,2 mg/kg/día. 0,25-1 mg/kg/día hasta 50 mg/día

8. DIURÉTICOS

Clorotiazida : 10-20 mg/kg/día hasta 30 mg/kg/día en < 6 meses

Furosemda: 2 mg/kg/día

Espironolactona: 3,3 mg /kg/ día.

(*) Salvo en edad neonatal.

TABLA 3. FÁRMACOS ORALES EN TTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVA.

Fármaco	Vía	Dosis (mg/kg)	Inicio	Máximo efecto	Duración	Efectos secundarios
Nifedipna	SL	0.25-0.50. 10 mg > 20 kg 5 mg, 10-20 kg 2.5 mg, 5-10 kg	5 min	30-60 min	4-6 horas	Cefalea, taquicardia, rash, hipotensión.
Captopril	SL	RN: 0.5-0.2 Niños: 0.25-1	5 min	30-60 min	4-6 horas	Exantema, fiebre, neutropenia, hipotensión
Prazosin	SL	0.01-0.1	15 min	30 min	2 horas	Hipotensión, síncope y coma, edema.
Minoxidil	Oral	0.2-1	2 horas	4 horas	12 horas	Cefalea, taquicardia, HTA de rebote
Clonidina	Oral IV	0.005-0.01 0.002-0.006	30 min	1-2 horas	8-12 horas	Sedación, somnolencia, HTA de rebote.

TABLA 4. FÁRMACOS INTRAVENOSOS EN EL TRATAMIENTO DE CRISIS HIPERTENSIVAS

Fármaco	Dosis	Inicio	Máximo	Duración	Efectos secundarios
Nitroprusiato	0.5-0.8 mcg/kg/min	Seg.	1-2 min.	3-5min.	Hipotensión, cefalea, vómitos.
Labetalol	0.25-2 mg/kg 0.2 mg/kg/h	5 min.	10 min.	3-6 horas.	Hipotensión, bradicardia, bloqueo A-V, broncoespas.
Diazóxido	1-2 mg/kg Repetir 10 min.	1-2 min.	3-5 min.	4-18 horas.	Hipotensión, parada CR, edema, vómito.
Trimetafan	10-15 mcg/kg	1-2 min.	3-5 min.	10 min.	Hipotensión, midriasis.
Fentolamina	0.1-0.2 mg/kg 1-7 mcg/kg/mi	<1 min.	1-2 min.	3-10 min.	Hipotensión, cefalea, taquicardia.
Hidralazina	0.15-0.8 mg/kg	10-20 min.	20-40 min.	3-8 horas.	Taquicardia, cefalea, hipotensión.

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649-58
2. Vogt BA. "Hypertension in children and adolescents: Definition, pathophysiology, risk factors, and long-term sequelae" *Current Therapeutic Research*, 2001;62:283-297.
3. Honour JW "Adrenal causes of hypertension" *Topical Endocrinology* 1999, n° 13:9-13.
4. Stewart PM "The cortisol-cortisone shuttle: physiological and clinical implications." *Topical Endocrinology* 1999; 13: 2-5.
5. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez, V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens* 2001; 9:1421-1427.
6. New MI, Wilson RC. "Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess" *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96: 12790-97
7. Gourmelen M, Saint-Jacques I, Morindru G, Soliman H, Julien R, Fiet J. "11 beta hydroxysteroid dehydrogenase deficit: a rare cause of arterial hypertension. Diagnosis and therapeutic approach in two young brothers" *Eur J Endocrinol* 1996;135:238-244.
8. White PC, Mune T, Agarwal AK "11 β hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess" *Endocr Rev* 1997;18:135-156.
9. Ulick S. "Cortisol as mineralocorticoid" *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1317-1318."
10. Quinkler M, Oelkers W, Diederich S. "Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in target tissues" *Eur J Endocrinol* 2001;144: 87-97.
11. Kater CE, Biglieri EG "Disorders of steroid 17 α -hydroxylase deficiency" *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:341-357.
12. Ciftci AO, Cahit Taniel F, Senocak ME, Büyükpamukcu N. "Pheochromocytoma in children" *J Pediatr Surg* 2001;36:447-452.
13. Hernández FC, Sánchez M, Álvarez A, et al, "A five year report on experience in the detection of pheochromocytoma" *Clin Biochem* 2000; 33:649-655
14. Borrajo Guadarrama E, Gutiérrez Macías A. "Feocromocitoma" en *Tratado de Endocrinología Pediátrica* 3ª ed, Pombo M (Ed.) Díaz de Santos Madrid 2001.
15. Labeling Antihypertensive Agents for Children *Current Therapeutic Research (Excerpta Medica, inc)* vol 62, n° 4, 2001.