



Capítulo 14

Hipertensión arterial secundaria

Francis Fernández Vega, José María Alcázar de la Osa,
Emilio Sánchez Álvarez

1. INTRODUCCIÓN

2. HIPERTENSIÓN NEFRÓGENA

3. HIPERTENSIÓN VASCULORRENAL

- 3.1. Etiología
- 3.2. Hallazgos clínicos sugestivos
- 3.3. Diagnóstico
- 3.4. Recomendaciones sobre las pruebas diagnósticas
- 3.5. Tratamiento

4. HIPERMINERALOCORTICISMOS

- 4.1. Hiperaldosteronismo primario
- 4.2. Hipерминералокортицизм no debido a aumento de la producción de aldosterona
- 4.3. Masa suprarrenal incidental (incidentaloma). Diagnóstico diferencial

5. FEOCROMOCITOMA

- 5.1. Definición
- 5.2. Sintomatología
- 5.3. Diagnóstico
- 5.4. Diagnóstico diferencial
- 5.5. Tratamiento
- 5.6. Feocromocitoma maligno

6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y DROGAS

- 6.1. Fármacos que pueden producir hipertensión arterial
- 6.2. Drogas que pueden producir hipertensión arterial

7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

Aunque la hipertensión arterial secundaria tiene una prevalencia baja sobre el total de pacientes hipertensos (5-15%), su importancia radica en la posibilidad de su erradicación, ya que se conocen sus mecanismos fisiopatológicos y las causas responsables. En las **tablas 1 y 2** se describen las causas etiológicas de la hipertensión arterial secundaria y su prevalencia, tanto en la población general como en centros de referencia.

2. HIPERTENSIÓN NEFRÓGENA

Es la más frecuente de las hipertensiones arteriales secundarias. Aunque la relación entre riñón e hipertensión arterial es conocida de antaño, muchos de los conceptos más novedosos de nefrología provienen de esta relación.

El riñón participa en la génesis de la hipertensión arterial y al mismo tiempo sufre sus consecuencias. Es víctima y verdugo. Dicho de otra manera, la enfermedad renal condiciona la elevación de la presión arterial y ésta, a su vez, potencia o produce por sí misma afectación renal que puede ser progresiva y abocar a la insuficiencia renal.

En pacientes con nefropatía establecida (glomerulonefritis, nefropatía diabética, etc.), la hipertensión arterial en uno de los mejores marcadores de la progresión de la enfermedad renal, y su control es una de las medidas más rentables que podemos tomar para frenar el deterioro de la función renal.

Esquemáticamente y atendiendo a su fisiopatología, los pacientes con hipertensión arterial nefrógena pueden dividirse en dos grandes grupos: los que presentan diversas enfermedades parenquimatosas sin disminución del filtrado glomerular y con volemia normal, y aquellos con insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 60 ml/min hasta diálisis) de cualquier etiología. La presencia de hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica es prácticamente constante y aumenta de forma lineal a medida que disminuye el filtrado glomerular.

En el primer grupo aparecen mecanismos fisiopatológicos específicos que se revisan más adelante, y el segundo se caracteriza por el dominio de un factor patogénico común: el aumento del volumen extracelular. En la **tabla 3** se enumeran los factores fisiopatológicos más importantes de la hipertensión arterial en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

El control de la hipertensión arterial nefrógena es vital para disminuir la morbilidad cardiovascular de estos enfermos (su principal causa de muerte), pues al clásico protagonismo de la hipertensión arterial en el riesgo car-

Tabla 1
Causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria

- **Renales**
 - Parenquimatosas primarias: glomerulonefritis, nefropatías intersticiales, poliquistosis renal
 - Sistémicas
 - Diabetes
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Panarteritis
 - Síndrome de Wegener
 - Esclerodermia
 - Síndrome hemolítico urémico
 - Parenquimatosa unilateral
 - Nefropatía por reflujo
 - Pielonefritis unilateral
 - Hidronefrosis
- **Vasculorrenales**
 - Fibrodisplasia
 - Arteriosclerosis
 - Arteritis de grandes vasos
 - Aneurisma de arterias renales
- **Tumor productor de renina**
- **Endocrinas**
 - Suprarrenal
 - Feocromocitoma
 - Aldosteronismo
 - Enfermedad de Cushing
 - Tiroides
 - Hipertiroidismo
 - Paratiroides
 - Hiperparatiroidismo
- **Embarazo**
- **Neurogénicas**
 - Incremento de la presión intracraneal
 - Apnea durante el sueño
 - Síndrome de Guillain-Barré
- **Coartación de aorta**
- **Secundarias a la ingesta de fármacos**
 - Anticonceptivos orales
 - Corticosteroides
 - Simpaticomiméticos
 - Antiinflamatorios no esteroideos
 - Antidepresivos

Tabla 2 <i>Prevalencia de distintas formas de hipertensión arterial en la población general y en centros de referencia</i>		
Etiología	Asistencia primaria (%)	Centros de referencia (%)
Hipertensión arterial nefrógena	2-3	4-5
Hipertensión vasculo-renal	1-2	4-16
Hiperaldosteronismo	0,3	0,5-12
Síndrome de Cushing	< 0,1	0,2
Feocromocitoma	< 0,1	0,2
Anticonceptivos orales	2-4	1-2

Tabla 3 <i>Factores relacionados con el desarrollo de hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica</i>
• Aumento del volumen del líquido extracelular • Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona • Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático • Disfunción endotelial (óxido nítrico/endotelina) • Resistencia a la insulina • Hiperparatiroidismo secundario con aumento del calcio intracelular e hipercalcemia • Aumento de la presión del pulso debido al incremento de la rigidez arterial • Administración inapropiada de eritropoyetina
<i>Modificada de Levey AS et al. Am J Kidney Dis 2002;39:S112-9.</i>

diovascular se añade la cuota de riesgo aportada por la insuficiencia renal, otro factor de riesgo firmemente establecido y con evidencia clínica creciente. Esta coexistencia de factores de riesgo no tiene efectos sumatorios sino multiplicativos.

3. HIPERTENSIÓN VASCULORRENAL

La hipertensión vascularrenal se produce por la disminución del calibre de una o varias de las arterias renales, lo que conlleva una reducción en el flujo renal de sangre y, en consonancia, de la presión de perfusión renal. Esta isquemia estimula el aparato yuxtaglomerular, que aumenta la síntesis y se-

creción de renina y desencadena vasoconstricción por acción de la angiotensina II y retención de sal y agua mediada por la aldosterona.

La enfermedad vascularrenal es una causa corregible de hipertensión arterial. Aunque se estima que ocasiona algo menos del 1% de los casos de hipertensión leve y moderada, es responsable de gran número de los casos de hipertensión que se inician de forma aguda, de la grave y de la refractaria.

Existen dos grandes tipos de enfermedad vascularrenal: la producida por displasia arterial, que afecta más a mujeres antes de los 30 años de edad, y las estenosis ateroscleróticas, que se ven, mayormente, en varones maduros e individuos con factores de riesgo vascular.

3.1. Etiología

3.1.1. Lesiones ateroscleróticas

Son la causa más frecuente de hipertensión arterial vascularrenal. Generalmente afectan a varones mayores de 60 años, en particular a aquellos con antecedentes de consumo de tabaco y lesiones isquémicas en distintos territorios vasculares (extremidades inferiores, corazón, carótidas, cerebro, etc.). La lesión estenótica suele localizarse en el orificio de salida de la arteria renal o en su porción proximal (**figura 1**).

3.1.2. Displasia fibromuscular

Ocupa el segundo lugar en frecuencia. Existen varios tipos de displasia, siendo la más frecuente la fibroplasia medial (70-80% de los casos). Afec-



Figura 1

Ateromatosis. Estenosis bilateral de arterias renales.

ta preferentemente a los dos tercios distales de ambas arterias renales. La imagen arteriográfica más característica es la lesión arrosariada debida a estenosis múltiples (**figura 2**). La enfermedad afecta a distintos territorios vasculares, y son las arterias renales las más implicadas (60%), pero también puede darse en las carótidas (30%) y con mucha menor frecuencia en las mesentéricas. No suele ser progresiva. Su causa es desconocida pero se implican factores genéticos (herencia autosómica en algunas familias), influencia hormonal (por la alta predominancia del sexo femenino), factores locales mecánicos o traumáticos y también isquemia de los *vasa vasorum*.

3.1.3. Otras causas

- Aneurismas en la bifurcación de la arteria renal.
- Embolismos de colesterol que aparecen como complicación de arteriografías o cirugía vascular y que provocan insuficiencia renal e hipertensión.
- Arteritis de Takayasu y vasculitis como la granulomatosis de Wegener, el lupus o el síndrome antifosfolípido.
- Disección de aorta (un 20% de los pacientes presentan hipertensión vascularrenal asociada).

3.2. Hallazgos clínicos sugestivos

Además de la forma abrupta de su inicio, otros datos clínicos pueden orientar hacia la enfermedad vascularrenal como causa de hipertensión arterial:

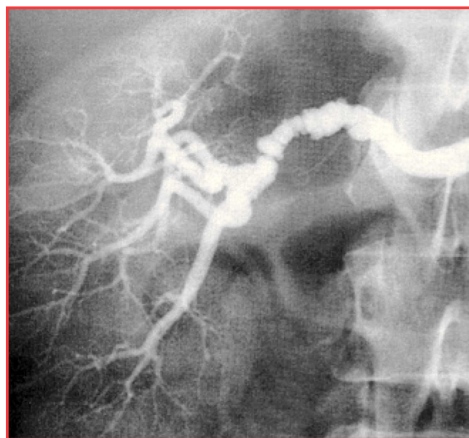


Figura 2

Displasia fibromuscular de la arteria renal.

- Aparición de la hipertensión arterial antes de los 30 años, especialmente en casos sin antecedentes personales ni otros factores de riesgo.
- Hipertensión arterial grave ($> 160/100$ mmHg) antes de los 55 años de edad.
- Elevación súbita de las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos previamente controlados.
- Hipertensión arterial maligna (hipertensión arterial grave y datos de afectación orgánica, como insuficiencia renal, hemorragias en retina o papiledema).
- Elevación súbita de las cifras de creatinina plasmática a los pocos días de iniciarse tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Hipertensión arterial moderada o grave en pacientes con atrofia renal unilateral de etiología poco clara o con asimetría en el tamaño renal superior a 1,5 cm; la asimetría renal, con un riñón pequeño (< 9 cm de diámetro longitudinal) tiene una correlación del 75% con la existencia de enfermedad de la arteria renal.
- Hipertensión arterial moderada o grave en pacientes mayores de 50 años con aterosclerosis conocida que ya ha afectado a otros órganos (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica o cerebral, etc.).
- Hipertensión arterial moderada o grave en pacientes con episodios recurrentes de edema agudo de pulmón sin otra causa conocida.

Otros datos clínicos que pueden encontrarse en estos pacientes son:

- Hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundarias a éste.
- Policitemia por aumento en la síntesis renal de eritropoyetina secundaria a la hipoperfusión.
- Dislipidemia (habitual en los pacientes con aterosclerosis).

Nefropatía isquémica (en caso de estenosis bilateral de ambas arterias renales).

3.3. Diagnóstico

Las guías de actuación clínica del American College of Cardiology y la American Heart Association recomienda la realización de pruebas de cribado de la enfermedad renovascular a aquellos pacientes susceptibles de tratamiento reparador de la lesión arterial.

Las pruebas que se pueden realizar son las siguientes:

- *Angiorresonancia magnética (angio-RM)*: es una técnica que se emplea cada vez más para el diagnóstico de enfermedad vascularrenal. Es especialmente útil en aquellos pacientes con lesiones ateroscleróticas, pero menos en los casos de displasia fibromuscular, sobre todo porque esta última suele afectar a los tercios medio y distal de la arteria renal y

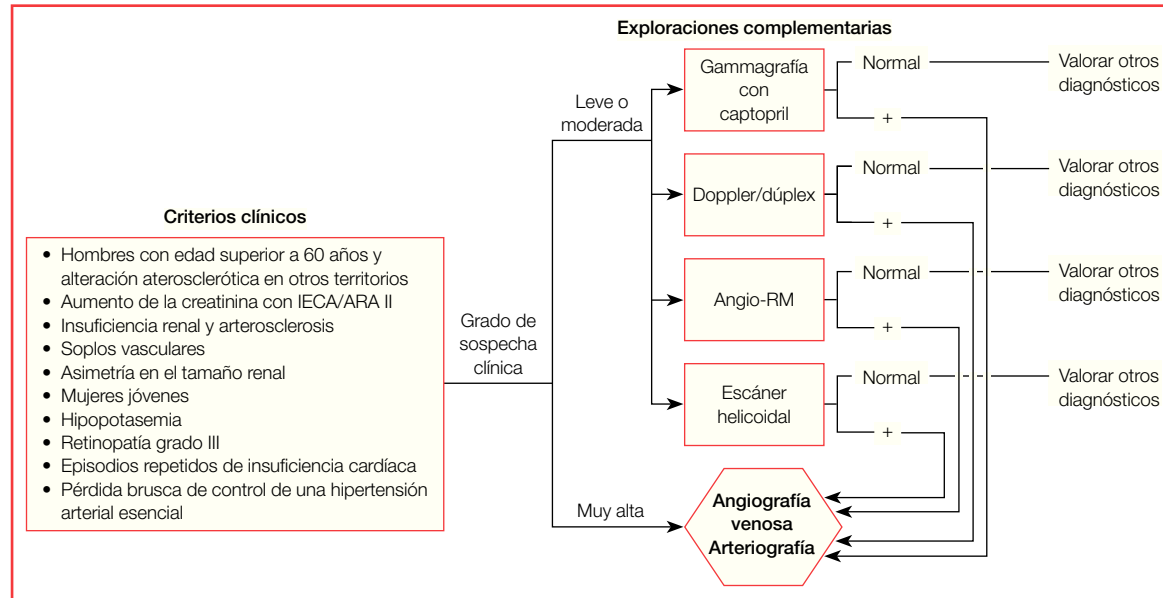
es más difícil su visualización. Debido a la rara, pero grave asociación entre la administración de gadolinio y la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con enfermedad renal avanzada, no se recomienda su uso en individuos con filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min. Últimamente estamos obteniendo buenos resultados con la nueva técnica de angio-RM sin gadolinio (*inphase inflow IR*).

- **Tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal (espiral) o angio-TAC:** comparada con la arteriografía, esta técnica tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94%, lo que hace que sea muy utilizada para el diagnóstico de enfermedad vascularrenal.
- **Ecografía Doppler:** tiene la ventaja de proporcionar datos anatómicos y funcionales de las arterias renales. La visualización vascular directa (modo B) se combina con la medida (a través del Doppler) de factores hemodinámicos. Es capaz de detectar estenosis unilaterales y bilaterales de las arterias renales y se emplea para valorar posibles reestenosis en pacientes tratados previamente con angioplastia o cirugía. Tiene el inconveniente de que precisa bastante tiempo para su realización, que es claramente dependiente del observador, y que se dificulta con la obesidad.
- **Actividad de renina plasmática (ARP):** está elevada en el 50-80% de los pacientes con hipertensión arterial renovascular. La necesidad de suprimir previamente la medicación que influya en el eje y el desarrollo de las otras técnicas diagnósticas hacen que esté cayendo en desuso.
- **Renograma con captopril:** la realización de una gammagrafía simple tiene una tasa de falsos negativos en torno al 25%. Sin embargo, el valor predictivo de esta técnica puede aumentar de forma considerable si se realiza 1 hora después de la administración de 25-50 mg de captopril por vía oral. La eficacia de esta prueba se basa en el descenso del filtrado glomerular en el riñón estenótico tras la administración del inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), lo que hace que la diferencia de captación del radiomarcador entre ambos riñones se acreciente. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba son superiores al 90%.
- **Arteriografía:** es la prueba fundamental (el estándar de referencia) para confirmar la existencia de alteraciones en la arteria renal. Su realización es inevitable si se aspira a recurrir a la dilatación transluminal o a la colocación de una endoprótesis vascular (*stent*).

El manejo diagnóstico de un enfermo con sospecha de hipertensión arterial vascularrenal se presenta en la **figura 3**.

3.4. Recomendaciones sobre las pruebas diagnósticas

En caso de sospecha alta de alteraciones de la arteria renal se recomienda pasar directamente a la arteriografía. La angio-RM, la angio-TAC o la ecografía Doppler son buenas alternativas mínimamente invasivas, por lo general reservadas para cuando la sospecha es menor. Las dos primeras detec-

**Figura 3**

Hipertensión arterial vascularrenal. Criterios clínicos y exploraciones complementarias. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

tan bien las lesiones proximales (ateromatosas), de manera que en caso de normalidad prácticamente se pueden excluir. En caso de sospecha de fibrodisplasia, una prueba negativa no descarta su presencia.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal importante (filtrado glomerular <30 ml/min) se prefiere el riesgo que supone la administración de contraste intravenoso que la administración de gadolinio. Por este motivo debe realizarse una angio-TAC o una arteriografía con sustracción digital tras tomar las medidas de prevención habituales.

Una novísima alternativa es la mencionada angio-RM sin gadolinio.

3.5. Tratamiento

Una vez se ha establecido el diagnóstico de estenosis de la arteria renal funcionante (estenosis > 75% del diámetro de la luz), se procede al tratamiento.

3.5.1. Tratamiento médico

El empleo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), generalmente asociados a diuréticos, se ha mostrado muy eficaz a la hora de reducir las cifras tensionales en estos pacientes. También puede resultar efectiva la administración de antagonistas del calcio y β -bloqueantes. Debe tenerse en cuenta, sobre todo en la lesión aterosclerótica, el riesgo de progresión de la estenosis con el tratamiento médico y la pérdida de masa renal consecuente. Además, en caso de lesión estenótica bilateral inadvertida, el empleo de inhibidores del sistema RAA puede ocasionar una insuficiencia renal aguda en relación con la pérdida de la vasoconstricción de la arteriola eferente, que es la que mantiene el filtrado en este tipo de pacientes. Al tratamiento antihipertensivo se deben asociar estatinas y antiagregantes plaquetarios (salvo contraindicación), que ayudarán a disminuir la tasa de progresión de las lesiones estenóticas.

3.5.2. Angioplastia transluminal percutánea (ATP)

Es una técnica adecuada para la solución de lesiones estenóticas sin necesidad de cirugía. Las tasas de éxito varían en función del lugar de la lesión. Las oclusiones completas y las situadas en el *ostium* se corrigen peor, y tiene más éxito en la oclusión incompleta de la arteria renal principal y en la fibrodisplasia. La máxima respuesta hipotensora se observa a las 48 horas del procedimiento. En caso de no detectarse reducción en las cifras de presión arterial en ese momento, probablemente la técnica reparadora haya fracasado. En general, la tasa de fracaso es del 20-30% y se produce reestenosis en un 8-30% de los casos en 2 años. Una posible solución para reducir la incidencia de reestenosis es la colocación de una endoprótesis vascular tras la realización de la angioplastia.

3.5.3. Cirugía

Se recomienda la cirugía en aquellos pacientes con estenosis de la arteria renal de origen aterosclerótico no candidatos a angioplastia, como en el caso de tener varias arterias afectas o que requieran reconstrucción de la aorta en la zona de salida de la arteria renal debido a aneurismas o enfermedad oclusiva aortoiliaca. La técnica consiste en la colocación de una derivación (*bypass*) para sobrepasar la zona estenótica; ocasionalmente se procede a la exéresis del riñón atrófico. Suele ser más efectiva para solucionar la enfermedad renovascular, aunque no hay que olvidar las posibles complicaciones que se derivan de la cirugía. En general, los resultados son mejores en pacientes menores de 65 años que no presentan trastornos vasculares en otros territorios.

En pacientes con estenosis bilaterales de las arterias renales, la revascularización quirúrgica está indicada si presentan hipertensión arterial resistente, hipertensión arterial maligna, hipertensión arterial de etiología no aclarada y un riñón de pequeño tamaño, o que sufran episodios repetidos de edema agudo de pulmón, angina inestable o deterioro progresivo de la función renal y una edad aproximada de entre 50 y 60 años.

En pacientes ancianos, y especialmente aquellos con riesgo quirúrgico alto o que rechacen maniobras intervencionistas, se recurre al tratamiento mé-

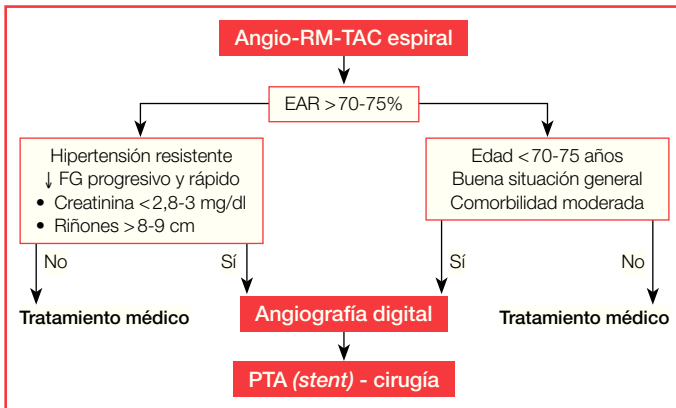


Figura 4

Tratamiento de la hipertensión arterial vascularrenal. EAR: estenosis de arteria renal; FG: filtrado glomerular; PTA: angioplastia transluminal percutánea. De Plouin, Rossignol P, Bobrie G. Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2190-6.

dico. Se comienza por administrar un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona y se añade un antagonista del calcio y un diurético si fuera preciso. La revascularización percutánea es el procedimiento de elección, con colocación de una endoprótesis vascular si la lesión está localizada en la zona del *ostium* o a nivel proximal en la arteria renal.

Una reciente e iconoclasta publicación (el estudio ASTRAL) comparó a 5 años los resultados de la realización de técnicas revascularizadoras más tratamiento médico con los del tratamiento médico solo en 806 pacientes con hipertensión renovascular. Los autores no encontraron diferencias en términos de conservación de la función renal, cifras de presión arterial, aparición de eventos cardiovasculares o mortalidad, y las técnicas revascularizadoras no están exentas de complicaciones graves. Según estos autores, el tratamiento médico sería de elección en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial vasculorrenal, reservando las técnicas revascularizadoras para aquellos con hipertensión arterial refractaria o maligna o asociada a edema agudo de pulmón o deterioro de la función renal (**figuras 4 y 5**).

3.5.4. Bibliografía recomendada

- Cheung CM, Wright JR, Shurrah AE, Mamtora H, Foley RN, O'Donoghue DJ, et al. Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:149-57.
- Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994;344:237-9.
- Kalra PA, Guo H, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, et al. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. *Kidney Int* 2010;77:37-43.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-42.
- Slovut D, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-71.
- The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.

4. HIPERMINERALOCORTICISMOS

El hipermineralocorticismismo supone el 0,5-2% de todas las causas de hipertensión arterial. Aparece entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, con igual incidencia entre hombres y mujeres. La hipertensión puede acompañarse de calambres, parestesias, poliuria o polidipsia. En la analítica aparece hipopotasemia y alcalosis metabólica, con eliminaciones urinarias altas de potasio y bajas de sodio.

Se clasifica en hiperaldosteronismo primario e hipermineralocorticismismo no debido al aumento de la producción de aldosterona.

4.1. Hiperaldosteronismo primario

4.1.1. Formas clínicas

Las formas más comunes del hiperaldosteronismo primario son:

- **Adenoma productor de aldosterona:** corresponde a la descripción original de Conn y comprende el 60-70% de los casos de esta forma de hipertensión. Suele ser unilateral y la anatomía patológica muestra un tumor con un diámetro medio de 2 cm, formado por la proliferación de células productoras de aldosterona.
- **Aldosteronismo idiopático:** es la segunda causa (20%) de hiperaldosteronismo. Su presencia sugiere una respuesta anómala por parte de la glándula a ciertos estímulos más que un crecimiento tumoral. Histológicamente se observa hiperplasia bilateral macronodular o micronodular. En ocasiones, tejido hiperplásico rodea a un adenoma, lo que hace que ambos trastornos se solapen.

Existen otras formas de presentación mucho menos frecuentes:

- **Hiperplasia suprarrenal primaria:** su incidencia es muy baja; morfológicamente se trata de una hiperplasia bilateral pero con las alteraciones metabólicas y hormonales más propias de un adenoma.
- **Hiperaldosteronismo sensible a dexametasona:** es una forma muy rara, de tipo familiar y con herencia autosómica dominante. Suele aparecer en edades jóvenes. La lesión es bilateral. Con la administración de dexametasona (0,5 mg/6 h) se normalizan los niveles de aldosterona gracias al efecto supresor que realiza sobre la secreción de corticotropina (ACTH).
- **Hiperaldosteronismo por carcinoma:** el tumor produce aldosterona, pero también un exceso de glucocorticoides y andrógenos.

4.1.2. Manifestaciones clínicas

La aldosterona actúa principalmente en el túbulo distal, aumentando la reabsorción de sodio y cloro y la excreción de potasio y protones. Las manifestaciones clínicas de los hipermineralocorticismos se derivan de las acciones del exceso de aldosterona:

- *Hipertensión arterial:* ocurre sobre todo por la hipervolemia derivada de la retención hidrosalina, pero también en relación con un aumento de las resistencias periféricas en respuesta a la hipervolemia. Las cifras de presión arterial están bastante elevadas, aunque no suele haber hipertensión arterial maligna. El cuadro mejora con la restricción de sal. Los hipermineralocorticismos suelen producir hipertensión arterial refractaria y rara vez cursan sin hipertensión arterial.
- *Ausencia de edema:* a pesar de la retención hidrosalina, los pacientes con hipermineralocorticismos no suelen presentar edemas, circunstancia conocida como «fenómeno de escape». Este hecho se produce

porque, aunque inicialmente ocurre una retención de agua y sal, a los pocos días se instaura un nuevo equilibrio o reajuste a otro nivel: la hipervolemia promueve un aumento en la secreción de péptido atrial natriurético (PNA) y disminuye el cotransporte de sodio/cloro en el túbulo distal. Además, la hipertensión produce un aumento de la presión de perfusión renal que condiciona un aumento en la excreción de sodio.

- *Hipopotasemia*: la aldosterona promueve la excreción de potasio en el túbulo distal. Puede no haber hipopotasemia. La existencia de hiperaldosteronismo con cifras de potasio normales es más frecuente de lo esperado debido a que, para que se produzca el intercambio de sodio/potasio, es preciso un aporte adecuado de sodio al túbulo distal. El hiperaldoronormopotasémico es frecuente en enfermos con dieta baja en sodio. Para establecer el diagnóstico correcto habría que administrar suplementos de sal en la dieta o tiazidas, que incrementan la llegada de sodio al túbulo distal.
- *Alcalosis metabólica*: cuando las cifras de potasio descienden peligrosamente, disminuye la secreción de potasio y, a cambio de la reabsorción de sodio, se produce una excreción de hidrogeniones (intercambio Na/H) y se origina una alcalosis plasmática, con descenso del pH urinario (aciduria paradójica).
- *Hipomagnesemia*: se produce un aumento en la pérdida urinaria de magnesio por un mecanismo hasta ahora desconocido.
- Otros: hipernatremia leve, ligero aumento del filtrado glomerular y la proteinuria por un mecanismo independiente de la hipertensión, y debilidad muscular (producida por la hipopotasemia).

4.1.3. ¿Cuándo sospechar un hiperaldosteronismo primario?

Sugerimos realizar pruebas de cribado de hiperaldosteronismo primario en los pacientes con los siguientes hallazgos:

- Hipertensión arterial e hipopotasemia basal o inducida con dosis bajas de diuréticos.
- Hipertensión arterial grave o refractaria.
- Hipertensión arterial con incidentaloma suprarrenal.
- Historia familiar de hipertensión grave que se inicia en edades tempranas (preadolescencia) y/o accidente vascular cerebral en menores de 40 años.
- Hipertensión arterial e historia de hiperaldosteronismo primario en familiares de primer grado.

4.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico es sencillo en aquellos pacientes que presentan el síndrome clínico completo. Sin embargo, en otros casos se necesita confirmación mediante pruebas de estimulación y supresión del sistema RAA.

4.1.4.1. Estudios iniciales

- *Determinación de potasio sérico:* un 80% de los pacientes con hiperaldosteronismo presentan cifras de potasio sérico inferiores a 3,5 mEq/l. Es fundamental descartar un tratamiento previo con diuréticos. La restricción de la sal en la dieta puede enmascarar la hipopotasemia, por lo que se recomienda realizar el estudio en condiciones de ingesta libre de sal.
- *Determinación de la eliminación de potasio en orina de 24 horas:* Una eliminación de potasio superior a 40 mEq/día en presencia de hipopotasemia apoyaría el diagnóstico. El patrón de hiperaldosteronismo se caracteriza por cifras de sodio en orina bajas (< 30 mEq/día) y eliminación de potasio superior a 60 mEq/día. Cuando la sospecha es alta y el nivel de potasio sérico es normal, puede administrarse una sobrecarga de cloruro sódico (10 g/día, 3 días), con lo que se facilita el intercambio de sodio/potasio en el túbulo distal, aumenta la eliminación urinaria de potasio y se desenmascara la hipopotasemia.
- *Determinación de la ARP y la aldosterona.* La ARP se encuentra inhibida en estos sujetos (generalmente alcanza valores inferiores a 1 ng/ml/h). La conjunción de hipopotasemia y ARP elevada en pacientes hipertensos obliga a sospechar tratamiento diurético previo o hipertensión renovascular o maligna (hiperaldosteronismo secundario). Las cifras de aldosterona plasmática se encuentran elevadas, pero en un rango muy variable. La relación aldosterona/ARP en individuos sanos se sitúa entre 4 y 10, muy por debajo de los valores que aparecen en la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario (> 30). La determinación de la ARP y del cociente aldosterona/ARP tiene una sensibilidad y una especificidad del 90% para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (**figura 5**). También pueden medirse las cifras de aldosterona en orina de 24 horas en pacientes con dieta alta en sodio. Valores superiores a 14 µg/día son sugestivos de hiperaldosteronismo primario.

Para una correcta interpretación de los resultados es imprescindible suspender la administración de aquellos fármacos capaces de modificar las concentraciones de aldosterona o la ARP, como son los antagonistas de los receptores de la aldosterona (espironolactona y eplerenona), los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), los inhibidores directos de la renina (IDR) y los β -bloqueantes.

Puede haber pacientes hipertensos y con cifras de potasio bajas en los que aparece una ARP suprimida y niveles plasmáticos (o en orina) bajos de aldosterona. Así ocurre en individuos con hiperplasia suprarrenal congénita, que toman regaliz de forma crónica o con tumores productores de desoxicorticosterona.

En la **figura 5** se presenta el diagnóstico diferencial de los hipermineralocorticismos.

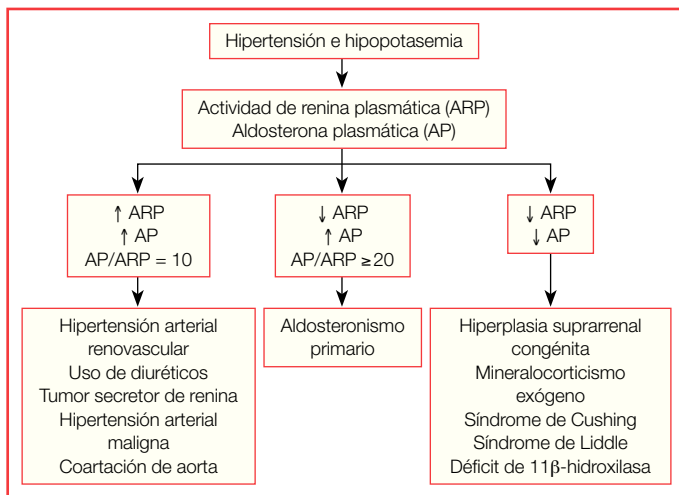


Figura 5

Diagnóstico diferencial del hipermineralocorticismo.

4.1.4.2. Estudios de confirmación

- **Supresión con solución salina:** las cifras de aldosterona plasmática se miden antes y después de la infusión de 2 l de solución salina al 0,9% durante 4 horas. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario debido a adenoma muestran niveles basales elevados que no descienden tras la administración del suero salino. Por el contrario, en individuos con hiperplasia suprarrenal se aprecia un decremento en los niveles de aldosterona después del suero salino. Hay autores que prefieren realizar la prueba de supresión midiendo la aldosterona en orina de 24 horas tras sobrecarga oral de sodio (6 g/día) durante 3 días. La permanencia de los valores por encima de 14 µg sugiere hiperaldosteronismo.
- **Prueba del captopril:** los niveles de aldosterona se reducen de forma significativa 3 horas después de la administración de 1 mg/kg de captopril en pacientes con hipertensión arterial esencial o renovascular. Sin embargo, los cambios en pacientes con hiperaldosteronismo son leves, no se modifican en aquellos individuos con adenoma y descienden levemente en los que presentan hiperplasia bilateral. Algunos autores prefieren medir la ARP 90 minutos después de la administración de 50 mg de captopril. Si el cociente aldosterona/ARP permanece > 30, la sospecha de hiperaldosteronismo es muy alta.
- **Test de estimulación postural:** se basa en la observación de que los pacientes con hiperplasia bilateral suprarrenal presentan una elevación

en los niveles plasmáticos de aldosterona al pasar del decúbito a la bipedestación. Esto no ocurre en los individuos con adenomas, ya que la producción de aldosterona es mucho más autónoma. Es una prueba sencilla de realizar, pero no demasiado útil.

4.1.4.3. Exploraciones de localización

- *TAC suprarrenal*: debe ser el estudio inicial para determinar el tipo de hiperaldosteronismo que presenta el paciente. Tiene mejor resolución para las glándulas suprarrenales que la RM. La presencia de un nódulo hipodenso solitario en una de las glándulas sugiere adenoma, mientras que la afectación de ambas glándulas suele aparecer en los casos de hiperplasia. Sin embargo, algunos pacientes con hiperplasia muestran unas glándulas suprarrenales de aspecto normal en la TAC.
- *Determinación de aldosterona en las venas renales*: se analiza el cociente aldosterona/cortisol en ambas venas suprarrenales con valores cuatro veces mayores en la suprarrenal patológica. Es el estándar de referencia para diferenciar el adenoma unilateral de la hiperplasia bilateral. Se recomienda la realización de esta prueba en pacientes con TAC normal, con lesión unilateral o bilateral pero que tengan más de 40 años, ya que es poco frecuente que individuos más jóvenes presenten un adenoma no funcionante.
- *Gammagrafía suprarrenal*: la administración del isótopo ^{131}I -yodocolesterol (NP-59) se ha usado para establecer el diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia, fundamentalmente después del aporte de dexametasona (0,5-1,0 mg/6 h). Actualmente no suele utilizarse debido a su escaso poder para discriminar nódulos de menos de 1,5 cm de diámetro. En la **tabla 4** se muestran otras técnicas de diferenciación entre los dos trastornos.

4.1.5. Tratamiento

4.1.5.1. Tratamiento quirúrgico

La adrenalectomía unilateral en los pacientes con adenomas productores de aldosterona o hiperplasia suprarrenal unilateral ocasiona una marcada reducción en la secreción de aldosterona y corrige la hipopotasemia en casi todos los pacientes. La hipertensión mejora en todos y se cura en un 35-60% de los casos. Se recomienda la realización de cirugía laparoscópica por tener pocas complicaciones y reducir la estancia hospitalaria.

4.1.5.2. Tratamiento farmacológico

Se emplea en aquellos pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral o con adenomas no subsidiarios de tratamiento quirúrgico (rechazo por el paciente o condicionantes asociados que desaconsejan la cirugía). Los fármacos utilizados habitualmente son:

Tabla 4
Técnicas para diferenciar el adenoma de la hiperplasia suprarrenal

Técnica	Adenoma	Hiperplasia	Valor discriminante
Aldosterona basal	Muy alta	Alta	Pobre
ARP	Muy baja	Baja	Pobre
18-OH-B	>65 ng/dl	<65 ng/dl	82%
Aldosterona en ortostatismo de 2 h	<30%	>30%	85%
Respuesta de la presión arterial a la espironolactona	<20 mmHg	>20 mmHg	Aceptable
Aldosterona en venas	Lateralización	Valores similares en ambas venas suprarrenales	95%
Gammagrafía con dexametasona	Unilateral	Bilateral	72%
TC y RM	Masa unilateral	Bilateral	73%

18-OH-B: 18-hidroxycorticosterona.

De Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA.. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990;65:96-110.

- *Antagonistas de los receptores de la aldosterona:* se trata de una alternativa razonable para los pacientes no candidatos a cirugía.
 - Espironolactona: se trata de un compuesto esteroideo que inhibe de forma competitiva la aldosterona, al ocupar sus receptores. La dosis diaria varía entre 100 y 400 mg, con intervalos de 12 horas. Aumenta la semivida de eliminación de la digoxina, por lo que sus niveles plasmáticos deben monitorizarse al inicio del tratamiento. Debido a que también es un antagonista de los receptores de la progesterona y andrógenos produce alteraciones menstruales en la mujer y ginecomastia y descenso de la libido en el hombre.
 - Eplerenona: es mucho más selectiva que la espironolactona, por lo que su uso se asocia con una menor incidencia de efectos adversos. Es un fármaco mucho más caro que la espironolactona, lo que unido a que en nuestro país sólo está indicado en la insuficiencia cardíaca ha hecho que su uso no se haya extendido. La dosis inicial es de 25 mg, dos veces al día, que puede aumentarse hasta 100 mg/día. Se usa en caso de que los efectos secundarios limiten la posibilidad de empleo de la espironolactona.

- *Triamtereno*: inhibe el transporte de sodio en el túbulo distal. La acción es independiente de los niveles de aldosterona y las dosis varían entre 100 y 200 mg/día.
- *Amilorida*: inhibe el aumento de proteínas transportadoras de sodio, y al bloquear la entrada de sodio en la célula tubular disminuye la eliminación de potasio. Se usa en dosis de 10-40 mg/día.
- *Antagonistas del calcio*: la producción de aldosterona necesita calcio extracelular, y la actividad esteroideogénica de la angiotensina II se bloquea con antagonistas del calcio, por lo que este grupo de fármacos podría ser efectivo.
- *IECA*: el hiperaldosteronismo idiopático presenta una alta sensibilidad a la angiotensina II, que se utiliza además como prueba de estimulación/supresión. El empleo de IECA en dosis altas se ha descrito como efectivo a corto plazo en las formas idiopáticas.

En aquellos pacientes con hiperaldosteronismo sensible a dexametasona, el tratamiento crónico con glucocorticoides normaliza la presión arterial y corrige la hipopotasemia. Deben evitarse dosis elevadas para no producir un síndrome de Cushing yatrogénico. Antes de iniciar el tratamiento debe confirmarse el diagnóstico con estudios genéticos.

En caso de carcinoma suprarrenal debe realizarse la exéresis de la masa tumoral y seguirse un tratamiento durante al menos 2 años con mitotano (fármaco adrenocorticolítico). Con todo, la supervivencia a los 5 años es del 38%.

4.2. Hipermineralocorticismo no debido a aumento de la producción de aldosterona

Es un cuadro debido a la acción de mineralocorticoides distintos de la aldosterona. Existe una forma congénita (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides) que ocurre por un déficit de la 11 α -hidroxilasa o de la 11 β -hidroxilasa y que condiciona un defecto en la síntesis de cortisol, lo que estimula la producción de ACTH e induce un aumento en la síntesis de mineralocorticoides (11-desoxicorticosterona).

También puede aparecer por un aporte exógeno de moléculas con acción similar a la aldosterona, como la 9 α -fluoprednisona, que forma parte de pomadas, carbenoxolona y derivados del ácido glicirrético, que contienen el regaliz o el tabaco de mascar.

Estas alteraciones se tratan eliminando el aporte exógeno o mediante la administración de ARA II y amilorida. Se utiliza dexametasona en los casos resistentes.

4.3. Masa suprarrenal incidental (incidentaloma).

Diagnóstico diferencial

En el estudio de un paciente hipertenso, en la TAC y/o la RM puede aparecer una masa suprarrenal. Todo paciente con un incidentaloma suprarrenal debe ser evaluado para descartar la presencia de formas subclínicas de hipersecreción hormonal y cáncer. En la evaluación deben tenerse en mente las siguientes alteraciones:

- Aldosteronismo primario: se sospecha por la conjunción de hipertensión arterial, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Debe determinarse el cociente aldosterona/ARP.
- Feocromocitoma: clínicamente suele presentarse la triada clásica de hipertensión arterial, diaforesis profusa y cefalea. Deben medirse las catecolaminas fraccionadas en orina de 24 horas y las metanefrinas tanto en plasma como en orina de 24 horas.
- Síndrome de Cushing: existe una hiperproducción de cortisol; clínicamente cursa con obesidad central, debilidad muscular, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y atrofia cutánea, entre otras anomalías. Para confirmar el diagnóstico debe medirse la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas o realizar la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona.
- Carcinoma corticosuprarrenal: las manifestaciones clínicas derivan de la hipersecreción hormonal. La imagen radiológica es sugestiva, de contorno irregular, heterogénea, con áreas de calcificación y diámetro superior a 4 cm.

Se recomienda el tratamiento de la causa etiológica, si es que se conoce, o el seguimiento en caso de que no sea así. En este caso se sugiere repetir los estudios de imagen a los 6, 12 y 24 meses, realizar la exéresis quirúrgica de la masa en caso de que su diámetro aumente más de 1 cm en este período, y repetir anualmente durante 4 años los estudios hormonales.

4.4. Bibliografía recomendada

- August JT, Nelson DH, Thorn GW. Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. *J Clin Invest* 1958;37:1549-55.
- Biglieri EG. Spectrum of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1991;17:251-61.
- Doppman JL, Gill JR Jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996;198:309-12.
- Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int* 1989;35:767-77.
- Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1994;344:240-3.
- Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:198-208.

- Young WF. Laparoscopic adrenalectomy. An endocrinologist's perspective. Curr Opin Endocrinol Diabetes 1999;6:199.

5. FEOCROMOCITOMA

5.1. Definición

Se denominan feocromocitomas aquellos tumores secretores de catecolaminas que tienen su origen en las células cromafines de la médula suprarrenal o en los ganglios simpáticos. El tejido cromafín interviene en el metabolismo de las catecolaminas (**figura 6**). La clínica y el tratamiento en ambos casos es similar, pero si su origen es ganglionar (denominados también paragangliomas) hay que tener en cuenta que se asocian a otros tumores, pueden malignizarse y requieren pruebas genéticas, que ayudan a conocer su evolución y pronóstico.

Su incidencia es baja; se calcula que suponen aproximadamente el 0,2% del total de casos de pacientes hipertensos.

La localización de los feocromocitomas es predominantemente abdominal (97-99% de los casos). En casi el 90% de las ocasiones el tumor está situado en una o ambas glándulas suprarrenales, aunque existen localizaciones

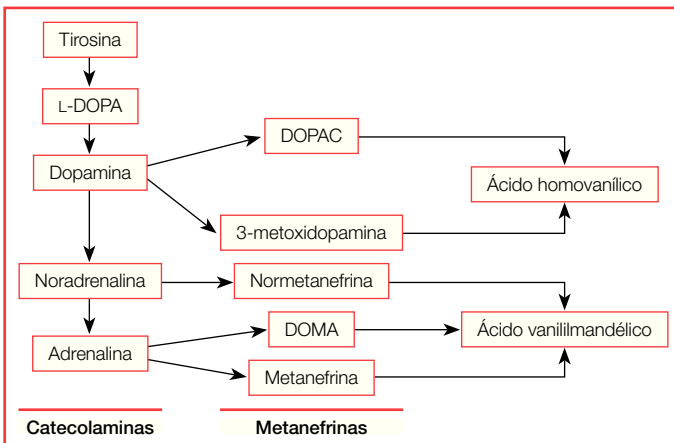


Figura 6

Metabolismo de las catecolaminas. DOMA: ácido dihidroximandélico; DOPAC: ácido dihidroxifenilacético.

extrasuprarrenales a lo largo de la cadena simpática y en sitios poco habituales (vejiga, próstata, etc.).

La hipersecreción de catecolaminas por parte del tejido tumoral da lugar a los diferentes síntomas.

5.2. Sintomatología

Aparecen **crisis paroxísticas** en más del 75% de los enfermos. La hipersecreción aguda de catecolaminas produce una brusca hipertensión grave acompañada de cefalea intensa, palpitaciones y abundante diaforesis como síntomas más frecuentes. Otros síntomas menos habituales son la ansiedad (angustia) con sensación de muerte inminente, hematuria dolorosa (en localización vesical) y pérdida de peso, que presentan el 75% de los pacientes. Las crisis paroxísticas están caracterizadas por:

- Hipertensión arterial, que puede desarrollarse de forma mantenida o sólo durante las crisis. Un 5-15% de los pacientes conserva cifras normales de presión arterial.
- Cefalea: es el síntoma más común (70-90% de los casos). Puede darse en cualquier parte de la cabeza, y suele ser muy intensa y de características pulsátiles durante las crisis.
- Diaforesis: aparece en el 60-65% de los casos; es generalizada e intensa.

La crisis suele ir seguida de una marcada debilidad y a veces poliuria. Se estima que la presentación de esta tríada sintomática completa en pacientes hipertensos alcanza una especificidad del 93%, con una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de feocromocitoma. La tríada de síntomas puede ser completa o aparecer éstos de forma asilada en proporción variable.

Otros síntomas menos comunes son:

- Alteraciones cardiovasculares: palpitaciones, bradicardia o miocardiopatía dilatada, reflejo del efecto tóxico que el exceso de catecolaminas tiene sobre el miocardio. Estos síntomas empeoran al iniciar tratamiento con β -bloqueantes (si previamente no se realizó α -bloqueo).
- Ansiedad y otros trastornos psiquiátricos: se observan en el 30-60% de los casos de crisis y son excepcionales fuera de ellas.
- Pérdida de peso, hiperglucemia e intolerancia hidrocarbonada: pueden producirse como consecuencia del aumento del metabolismo causado por el exceso de catecolaminas, aunque algunos pacientes con hipertensión paroxística pueden permanecer obesos.
- Hematuria dolorosa: suele encontrarse hasta en un 65% de los feocromocitomas de vejiga y con frecuencia se acompaña de nicturia y tetosmo.
- Dolor abdominal y/o lumbar: incidencia baja durante las crisis (10-30%).

- Otros: visión borrosa, eritrocitosis secundaria a un aumento en la producción de eritropoyetina, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular.
- En algunos pacientes se producen elevaciones paroxísticas de la presión arterial asociadas a taquicardia durante la realización de procedimientos diagnósticos como la colonoscopia o el sondaje vesical, y también en la inducción anestésica, en intervenciones quirúrgicas, al ingerir algunos alimentos ricos en tiramina o fármacos como los inhibidores de la monoaminoxidasa.

Este conjunto de síntomas se produce por la hipersecreción tumoral de adrenalina, noradrenalina y dopamina, lo que contribuye también el aumento de la actividad simpática central. Existen dos formas infrecuentes de presentación en pacientes con tumores que secretan únicamente adrenalina y que cursan con episodios de hipotensión o fluctuaciones frecuentes de hipotensión-hipertensión arterial.

Finalmente, un número importante de pacientes (entre un 10 y un 50% según las series) cursan de forma asintomática, y el feocromocitoma se descubre accidentalmente tras la realización de una prueba de imagen o en la autopsia.

Los **feocromocitomas familiares** suponen cerca del 10% del total y aparecen generalmente asociados a enfermedades familiares con herencia autosómica dominante, como la enfermedad de von Hippel-Lindau (hemangioblastoma cerebral), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2: carcinoma medular de tiroides, hiperplasia primaria de paratiroides y feocromocitoma) y hemangiomas múltiples. El feocromocitoma en estas circunstancias reflejaría una tendencia genética a formar tumores. En la MEN-2 existe un defecto en el protooncogén RET que regula el crecimiento celular y su diferenciación. En estos casos, es llamativo que sólo aproximadamente un tercio de los pacientes presentan manifestaciones clínicas relacionadas con el feocromocitoma.

Debemos **sospechar** la posibilidad de un **feocromocitoma** ante una o más de las siguientes situaciones:

- Crisis hiperadrenérgicas: episodios autolimitados de hipertensión, cefalea, sudoración profusa, palidez, temblor o palpitaciones.
- Hipertensión arterial resistente.
- Síndromes familiares que predisponen a la hipersecreción de catecolaminas.
- Historia familiar de feocromocitomas.
- Descubrimiento de una masa suprarrenal incidental.
- Hipertensión y diabetes.
- Respuesta presora a la anestesia, la cirugía o la angiografía.

- Aparición de hipertensión arterial en edades jóvenes (menores de 20 años).
- Miocardiopatía dilatada idiopática.
- Tumor estromal gástrico y condromas pulmonares (que junto con los paragangliomas definen la tríada de Carney).

5.3. Diagnóstico

El feocromocitoma se diagnostica en raras ocasiones, incluso entre los pacientes en los que se sospecha. En la **figura 7** se presenta el algoritmo diagnóstico y su tratamiento.

5.3.1. Pruebas bioquímicas

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en sangre y orina:

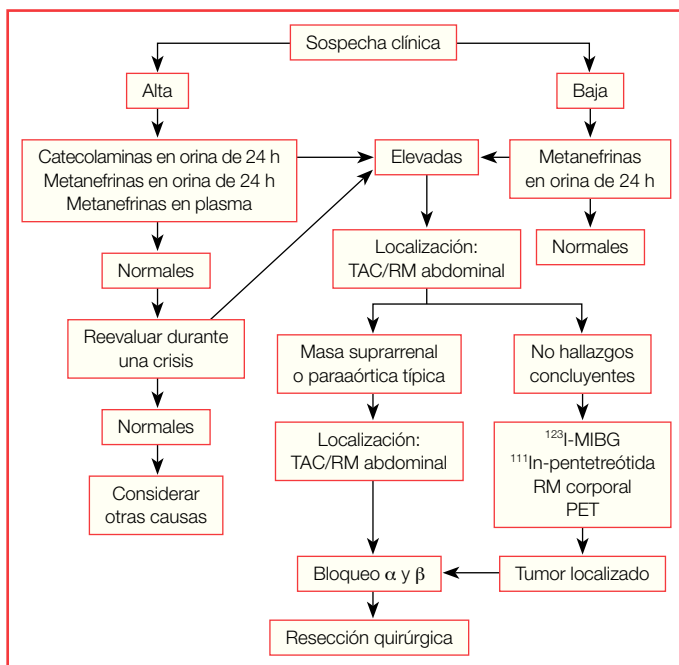


Figura 7

Algoritmo diagnóstico del feocromocitoma. PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada.

- *Catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas*: para la mayoría de los autores, ésta se considera la prueba más fiable para el diagnóstico de feocromocitoma por su alta sensibilidad (98%) y especificidad (98%). En la orina deben determinarse también los valores de creatinina para confirmar que la recogida ha sido adecuada. La prueba se considera positiva si los niveles están elevados dos veces sobre los valores normales.
- *Metanefrinas fraccionadas en plasma*: algunos grupos han propuesto esta prueba como la fundamental en el diagnóstico del feocromocitoma. Tiene una alta sensibilidad (96-100%), pero la especificidad es menor, sobre todo en ancianos (77%), lo que hace que un buen número de pacientes se someta a pruebas de imagen o cirugía innecesarias. Además, la determinación de metanefrinas en plasma no está al alcance de un gran número de laboratorios.

Existen ciertos fármacos que interfieren con la determinación de catecolaminas (tanto en orina como en plasma), lo que obliga a suspender su administración (si se puede) antes de su análisis. Algunos de estos fármacos son: antidepresivos tricíclicos, levodopa, descongestivos nasales (con agonistas adrenérgicos), reserpina, paracetamol y etanol. De no poder suspenderse la medicación, se realiza una prueba de imagen.

La *determinación de ácido vanililmandélico en orina de 24 horas* tiene una alta especificidad (95%), pero una baja sensibilidad.

En cuanto a la *prueba de supresión con clonidina*, debemos tener en cuenta que la clonidina es un agonista central de los receptores α -adrenérgicos. Su administración suprime la liberación de catecolaminas por las neuronas, pero no por la médula suprarrenal. Se utiliza para confirmar los casos positivos tras la determinación de las catecolaminas plasmáticas debido al importante número de falsos positivos. Se administran 0,3 mg de clonidina por vía oral y se determinan los valores de catecolaminas y metanefrinas antes y a las 3 horas de su ingesta. En caso de haber un feocromocitoma, sus niveles se mantendrán elevados.

Las recomendaciones actuales a la hora de elegir la prueba que se va a realizar sugieren que la mejor es la determinación de metanefrinas fraccionadas en plasma en los pacientes con alta sospecha de padecer un feocromocitoma, mientras que en aquellos con bajo riesgo, sería la determinación de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas.

5.3.2. Pruebas de imagen

Tras las determinaciones bioquímicas en las que se detectan valores elevados de catecolaminas y/o metanefrinas, debe localizarse la masa tumoral. Ésta es predominantemente abdominal en el 97-99% de los casos, aunque

puede encontrarse en cualquier otro nivel entre el cuello y la pelvis. En el 90% de las ocasiones el tumor está situado en una o ambas glándulas suprarrenales, aunque existen localizaciones extrarrenales a todo lo largo de la cadena simpática.

- *TAC o RM de abdomen y pelvis*: la TAC es el método inicial más ampliamente aceptado y utilizado para la localización de los feocromocitomas y debe incluir el abdomen y pelvis. Puede detectar tumores iguales a 1 cm en las glándulas suprarrenales y mayores o iguales a 2 cm en localizaciones extrasuprarrenales del abdomen. La sensibilidad en la localización del feocromocitoma es del 85-95%, ya que estos tumores tienen un tamaño medio de 5 cm en el momento del diagnóstico. La sensibilidad es de sólo el 70%, debido a la alta prevalencia de incidentomas, muchos de los cuales son adenomas corticales benignos de las glándulas suprarrenales. La RM permite diferenciar feocromocitomas de otras masas y su uso es imprescindible en tumores de tamaño más pequeño en pacientes con antecedentes de alergia al yodo o en mujeres embarazadas.
- *Gammaografía con metayodobencilguanidina (^{131}I -MIBG)*: debe realizar este tipo de gammaografía si no se encuentra una masa tumoral con la TAC o la RM en pacientes con evidencias bioquímicas de feocromocitoma. El radiofármaco empleado es un análogo estructural de la guanetidina que se concentra en los feocromocitomas y también en otros tumores de la cresta neural. La prueba tiene una sensibilidad del 80-90% y su especificidad es mayor o igual al 99%, con muy pocos falsos positivos. Presenta como ventaja el hecho de obtener un rastreo corporal completo, y es muy útil en el diagnóstico de feocromocitomas múltiples, extrasuprarrenales y malignos, cuando sólo un 50% de éstos concentran MIBG. Actualmente se utiliza ^{111}In -pentetreotide (Octreoscan), con resultados similares, que evita la radiación sobre la glándula tiroides.
- *Tomografía por emisión de positrones (PET)*: la exploración con PET y la administración de 2-fluor-2-desoxi-D-glucosa (FDG) tiene una sensibilidad muy elevada, fundamentalmente en la detección de feocromocitomas múltiples malignos.
- *Cistoscopia*: en los pacientes con sospecha de feocromocitoma y con todos los estudios previos negativos, la endoscopia vesical es la última prueba que se debe realizar para su localización. Sin embargo, en pacientes con hematuria dolorosa, tenesmo o crisis hipertensivas coincidentes con la micción y/o distensión vesical, la cistoscopia es parte obligada del estudio.

5.4. Diagnóstico diferencial

Puede producirse un aumento de la actividad simpática en otras situaciones distintas del feocromocitoma, como son:

- Interrupción brusca de la administración de antagonistas simpáticos de corta duración, como clonidina y propranolol.
- Disfunción autonómica, como ocurre en el síndrome de Guillain-Barré.
- Uso de agentes simpaticomiméticos: anfetaminas, adrenalina, fenilefrina, terbutalina o el empleo de inhibidores de la monoaminoxidasa junto a la ingesta de alimentos ricos en tiramina (quesos curados, champán, algunos vinos, plátanos, aguacates, pescados ahumados, etc.).
- Otros: hipertiroidismo, menopausia, hipoglucemia, síndrome carcinoide, mastocitosis, etc.

Deben investigarse todas ellas antes de la confirmación diagnóstica del feocromocitoma.

5.5. Tratamiento

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica de la masa tumoral. Previamente, el paciente debe recibir tratamiento farmacológico para controlar la hipertensión arterial, incluida la prevención de las crisis intraoperatorias, y debe realizarse un adecuado control de la volemia.

5.5.1. Tratamiento farmacológico

- *Bloqueo α -adrenérgico*: la fenoxibenzamina (Dybeniline[®]) es el fármaco de elección para el control del paciente antes de la exéresis del tumor. La dosis inicial es de 5-10 mg/día, que se puede aumentar hasta una dosis máxima de 50 mg/día para conseguir una reducción en la presión arterial hasta llegar a 120/80 mmHg. Es importante que el paciente ingiera abundantes líquidos y sal (>500 mg/día) debido a la contracción del volumen y al ortostatismo producido por el bloqueo α . Para el control de la presión arterial a largo plazo (tumores inoperables) se prefieren otros α -bloqueantes con mejor tolerabilidad, como la doxazosina (en dosis de 2 a 16 mg/día).
- *Bloqueo β -adrenérgico*: hay que administrarlo siempre después de haberse conseguido el bloqueo α . De lo contrario podría producirse una mayor elevación de las cifras de presión arterial. Puede empezarse por propranolol, 10 mg/6 h, o sustituirlo por algún fármaco con mayor tiempo de acción.
- *Antagonistas del calcio*: son fármacos de segunda línea para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes no controlados con los fármacos anteriores. En el feocromocitoma el más usado es el nicardipino, en dosis de 30 mg, dos veces al día.
- *α -metilparatirosina* (Demser[®]): inhibe la síntesis hormonal, y su administración se aconseja en casos de tumores malignos o feocromocitomas múltiples inoperables. La dosis inicial es de 250-500 mg/día.

Si el paciente precisa tratamiento de una crisis hipertensiva con taquicardia y arritmias, los fármacos de elección son la fentolamina en bolos de 5 mg

cada 5 minutos o en infusión continua (100 mg en 250 mg de suero glucosado al 5%) y el nitroprusiato sódico (1 ampolla de 50 mg diluida en 500 ml de suero glucosado al 5%; infusión continua de 0,5-10 $\mu\text{g/kg/min}$), que han demostrado su eficacia. Si existe taquicardia o arritmia se añade propranolol intravenoso (1-2 mg cada 5-10 min).

5.5.2. Tratamiento quirúrgico

Con el tratamiento farmacológico descrito previamente se controlan la hipertensión y todos sus síntomas. Es imprescindible, como paso previo a la preparación quirúrgica, la corrección de la volemia.

Durante la cirugía es fundamental contar con un equipo de anestesia con experiencia en el manejo de los fármacos α y β -bloqueantes por los episodios de hipertensión y arritmias que se pueden presentar durante la fase de inducción anestésica y en la disección del tumor. Actualmente la técnica quirúrgica de elección es la laparoscópica.

5.6. Feocromocitoma maligno

Alrededor del 10% de los tumores secretores de catecolaminas son malignos. Histológica y bioquímicamente son iguales a los benignos, pero se diferencian en su capacidad para invadir órganos vecinos o lejanos con metástasis. Los feocromocitomas de pacientes que presentan una mutación en el gen que codifica para la succinato deshidrogenasa B tienen un mayor riesgo de convertirse en malignos en aproximadamente 20 años tras su aparición. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica de la masa tumoral y radioterapia o crioablación de las dolorosas metástasis óseas. Ocasionalmente se han administrado distintas pautas de quimioterapia en las formas más agresivas. La supervivencia a los 5 años es inferior al 50%.

5.7. Bibliografía recomendada

- Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:681-6.
- Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40:544-56.
- Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533-9.
- Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *The Endocrinologist* 1999;9:77-80.

- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002;287:1427-34.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001;134:315-29.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical test for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:553-8.
- Sjöberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. Arch Intern Med 1992;152:1193-7.
- Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. Medicine (Baltimore) 1991;70:46-66.
- Young WF. Endocrine hypertension. In: Kronenberg, HM, Melmed, S, Polonsky, KS, Larsen, PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 505.

6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y DROGAS

6.1. Fármacos que pueden producir hipertensión arterial

6.1.1. Anticonceptivos

La presión arterial se puede elevar con la ingesta de anticonceptivos que contienen estrógenos. Se estima una incidencia de hipertensión arterial en el 5% de las mujeres que toman de anticonceptivos. Generalmente la hipertensión es leve y suele desaparecer con la suspensión del fármaco. En muy pocos casos, la hipertensión arterial sea hace grave y se convierte en maligna con lesión renal. El uso de anticonceptivos también está asociado al desarrollo de síndrome hemolítico urémico. Han sido varios los mecanismos implicados en el desarrollo de hipertensión arterial asociada a la ingesta de anticonceptivos: retención de sodio y agua, aumento de peso, aumento de la síntesis hepática de angiotensinógeno, con la consiguiente estimulación del sistema RAA o el desarrollo de resistencia a la insulina. La toma de anticonceptivos aumenta el riesgo de sufrir ictus, infarto de miocardio y tromboembolismos, sobre todo en mujeres fumadoras. Se recomienda la toma de dosis lo más bajas posibles de estrógenos/progesterona, el control periódico de la presión arterial (sobre todo si se prescriben anticonceptivos por otras indicaciones que no sean la anticoncepción a una mujer hipertensa) y la suspensión del tratamiento en caso de elevación significativa de la presión arterial.

6.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos

Todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluso a dosis adecuadas para reducir la inflamación y el dolor, producen elevación de las cifras tensionales, tanto en sujetos normotensos como en hipertensos. Además, su administración interfiere con el efecto antihipertensivo de fármacos como los antagonistas del calcio. El mecanismo por el que elevan las cifras de la presión arterial está relacionado con la inhibición renal de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que reduce la excreción de sodio y produce retención de volumen. Las dosis de ácido acetilsalicílico generalmente utilizadas no tienen efecto sobre la COX-2 y por ello no elevan la presión arterial.

6.1.3. Agentes simpaticomiméticos

Es bien sabido que los fármacos simpaticomiméticos elevan las cifras de presión arterial. Aunque en individuos sanos la elevación no es importante, puede llegar a serlo en pacientes hipertensos. La pseudoefedrina y la oximetazolina son broncodilatadores y vasoconstrictores nasales usados a menudo para tratar las rinitis. La fenilpropanolamina, la efedrina y la pseudoefedrina se emplean en compuestos anorexígenos y antigripales, y la fenilefrina en soluciones oftálmicas. Su empleo, especialmente en dosis elevadas, produce elevación de las cifras de la presión arterial diastólica y sistólica y aumento de la frecuencia cardíaca.

6.1.4. Corticosteroides

Todos los corticosteroides, incluida la prednisona, pueden producir hipertensión arterial principalmente debido a la retención de sodio y agua por la estimulación del receptor de los mineralocorticoides. Aquellos con mayor efecto mineralocorticoide, como la fludrocortisona y la hidrocortisona, son más hipertensinógenos. Esto hace que la fludrocortisona se emplee en el tratamiento de la hipotensión postural.

6.1.5. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Son fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión y otros trastornos del estado de ánimo. Algunas veces también se utilizan para tratar trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por déficit de atención con hiperactividad y neuralgias crónicas. La venlafaxina y la sibutramina son fármacos que pertenecen a este grupo. La hipertensión se produce por aumento de los niveles de noradrenalina.

6.1.6. Anticalcineúricos

El tacrolimus, pero sobre todo la ciclosporina, producen hipertensión. El hecho fisiopatológico más impotante es la vasoconstricción de la arteriola aferente relacionada con cambios locales en la síntesis de prostaglandinas y el estímulo del eje RAA. Estos fármacos también producen retención de agua y sal. Debe monitorizarse la presión arterial en los pacientes que los reciben.

Los antihipertensivos especialmente indicados en este contexto son los diuréticos, los inhibidores del sistema RAA y los antagonistas del calcio debido a su efecto vasodilatador sobre la arteriola aferente y sus propiedades natriuréticas.

6.1.7. Eritropoyetina

La eritropoyetina recombinante humana produce hipertensión fundamentalmente debido a un aumento de las resistencias periféricas secundario a un incremento de la viscosidad sanguínea. La hipertensión arterial aparece en los tres primeros meses de su administración y su presentación y gravedad suele estar relacionada con la dosis empleada. Es excepcional que nos veamos obligados a la retirada del fármaco por este efecto secundario.

6.1.8. Cafeína

La cafeína posee efectos cardiovasculares importantes: es inotrópica positiva, y favorece la aparición de arritmias (incluida la fibrilación auricular) y taquicardia supraventricular y ectópica. Puede producir un aumento de la presión arterial de hasta 10 mmHg por su efecto vasoconstrictor. Estos efectos son más destacados en los sujetos metabolizadores lentos de la cafeína y en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular de base. El mecanismo de acción está relacionado con un efecto de antagonismo de la adenosina endógena, que promueve vasoconstricción y aumento de las resistencias periféricas.

Los efectos del consumo de café sobre la hipertensión arterial son ambivalentes: su consumo a largo plazo (hasta 5 tazas) no se asoció a hipertensión en metaanálisis realizados en amplias cohortes. Sin embargo, otros muestran que en períodos cortos y administrado en dosis suficientes (5 tazas/día) produce un aumento de la presión sistólica. Así, parece que el desarrollo de taquifilaxia podría explicar estos hallazgos contradictorios. Se necesita un gran volumen (sobre los 700 ml/día) para producir un aumento agudo y notable de la presión arterial.

6.1.9. Bebidas energéticas

El consumo de bebidas energéticas está en boga no sólo en el ámbito deportivo. Muchas personas las utilizan para compensar la falta de horas de sueño o el simple cansancio. Sin embargo, su consumo excesivo, por su alto contenido en taurina y cafeína, puede producir alteraciones cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial.

La taurina es un aminoácido esencial muy abundante, con una importante función plástica. Participa en el metabolismo de las grasas facilitando la absorción, transporte y utilización de los ácidos grasos con el fin de obtener energía. Su uso moderado produce el descenso de la presión arterial, pero

no se conocen bien sus efectos cuando se ingiere de forma abusiva tanto aislada como combinada con cafeína. La taurina tiene, además, un efecto inhibidor de la hormona antidiurética, por lo que puede ocasionar deshidratación en situaciones extremas.

6.1.10. Otras sustancias

En los últimos años se ha generalizado en Occidente el uso de ginseng como energizante. Se ha descrito un síndrome de abuso que, debido al efecto estimulante de esta sustancia, consiste en diarrea, hipertensión arterial, ansiedad, erupciones cutáneas e insomnio. Otras sustancias que producen hipertensión tomadas de forma abusiva y crónica son la regaliz natural (como ya se ha comentado en el apartado 4. Hipermineralocorticismos) y la yohimbina. La yohimbina antagoniza los receptores α_2 -adrenérgicos, por lo que produce activación del sistema nervioso simpático y anula el efecto antihipertensivo de agonistas de estos receptores como la clonidina o la alfametildopa.

6.2. Drogas que pueden producir hipertensión arterial

6.2.1. Anfetaminas

Son los agentes adrenérgicos sintéticos estimulantes del sistema nervioso central más utilizados. Se emplean para disminuir la fatiga y el sueño y para aumentar la actividad psíquica y física, así como por sus propiedades inhibitoras del apetito.

La intoxicación aguda se manifiesta como inquietud, irritabilidad, temblores, insomnio, confusión mental y alucinaciones. En dosis muy elevadas las anfetaminas pueden producir rápidamente la muerte.

En la intoxicación crónica estas sustancias producen tolerancia y dependencia psicológica, pero no dependencia física.

El consumo de anfetamina causa hipertensión, taquicardia, hiperglucemia, midriasis, vasodilatación periférica, hipertermia, hiponatremia e hiporexia, entre otros síntomas.

El éxtasis o MDMA (metilendioximetanfetamina) es una anfetamina simpaticomimética que produce un aumento en la secreción de catecolaminas (sobre todo noradrenalina y dopamina) y que bloquea su recaptación presináptica. Sus efectos son similares a los del resto de las anfetaminas.

6.2.2. Cocaína

Es una droga estimulante del sistema nervioso central que afecta principalmente al sistema dopaminérgico. Generalmente se consume inhalada, aunque también se puede fumar (crac) o inyectar. Su efecto es breve y las

sensaciones que produce temporalmente consisten en bienestar, falta de apetito, excitación sexual y euforia. Los efectos físicos del consumo de cocaína incluyen constricción de los vasos sanguíneos, dilatación de las pupilas y aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, y el cuadro puede derivar hacia el infarto agudo de miocardio. Su consumo es una pesquisa obligada en los servicios de urgencias ante un sujeto joven con hipertensión grave y síntomas coronarios.

6.2.3. Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)

Es una droga psicodélica semisintética de la familia de la ergotina. Es una de las sustancias psicodélicas más conocidas y potentes. Induce estados alterados de conciencia, comparados en ocasiones con los de la esquizofrenia o la experiencia mística. Entre los efectos que produce su consumo están: contracciones uterinas, hipotermia, fiebre, niveles elevados de glucemia, erizamiento del vello, aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, transpiración, dilatación de las pupilas, ansiedad, insomnio, parestesias, euforia, hiperreflexia, temblores, sinestesias, hiperestesias, cambios en la percepción del tiempo y de la identidad y cambios en el estado de ánimo.

6.2.4. Marihuana y hachís

El cannabis es una sustancia psicoactiva tomada del cáñamo (*Cannabis sativa* o cáñamo cultivado). Sus flores son la marihuana, y en su forma resinosa se conoce como hachís. Se trata de una sustancia psicoactiva que suele consumirse por vía respiratoria, en forma de cigarrillo, aunque también es posible su consumo por vía oral. Es un activador dopaminérgico tras su unión a los receptores cannabinoides del sistema nervioso central.

La marihuana produce hipertensión arterial junto con taquicardia, diaforesis y el resto de efectos adrenérgicos y psíquicos propios de la droga.

6.3. Bibliografía recomendada

- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry 2001;178:101-6.
- Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3863-70.
- Blaho K, Merigian K, Winbery S, Geraci SA, Smartt C. Clinical pharmacology of lysergic acid diethylamide: case reports and review of the treatment of intoxication. Am J Ther 1997;4:211-21.
- Cami J, Farre M. Drug addiction. N Engl J Med 2003;349:975-86.

- Hendrickson RG, Cloutier R, McConnell KJ. Methamphetamine-related emergency department utilization and cost. *Acad Emerg Med* 2008;15: 23-31.
- Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:519-25.
- Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.