

Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse

Rafael Santamaría¹, Manuel Gorostidi²

¹ Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Red de Investigación Renal REDinREN. Córdoba

² Área de Gestión de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Red de Investigación Renal REDinREN. Oviedo, Asturias

NefroPlus 2015;7(1):11-21

doi:10.3265/NefroPlus.pre2015.Jan.12946

RESUMEN

La hipertensión arterial debida a una causa identificable (hipertensión arterial secundaria) afecta aproximadamente al 5-10 % de los pacientes hipertensos. Las causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria son la enfermedad renal parenquimatosa, la enfermedad renovascular, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de apnea del sueño. Otras causas menos frecuentes son el feocromocitoma, los hipercortisolismos, las alteraciones tiroideas, el hiperparatiroidismo primario, la coartación aórtica y el consumo de fármacos. En principio, se sospechará hipertensión arterial secundaria cuando exista elevación brusca de la presión arterial en pacientes jóvenes o mayores, en casos de hipertensión arterial resistente al tratamiento y en ausencia de antecedentes familiares de hipertensión arterial esencial. El diagnóstico debe ir orientado por la sospecha clínica y se confirmará mediante la realización de las exploraciones complementarias oportunas. La relevancia de la detección de hipertensión arterial secundaria reside en que es una situación potencialmente reversible con tratamiento específico.

Palabras clave: Hipertensión arterial secundaria. Hipertensión arterial renovascular. Enfermedad renal. Hiperaldosteronismo. Hipercortisolismo. Feocromocitoma. Hipertiroidismo. Hipotiroidismo.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tales como la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular periférica¹.

Se estima que su prevalencia oscila entre un 20 y un 40 % de la población, dependiendo de los países². En la gran mayoría de los casos la HTA es esencial y se relaciona con un origen multifactorial, incluyendo la edad, factores genéticos y hábitos de vida. En un porcentaje menor de casos la HTA es secundaria o de causa identificable y puede tener un tratamiento específico. Por este motivo, el protocolo de estudio inicial del paciente con HTA con-

templa tres aspectos fundamentales: 1) la confirmación del diagnóstico de HTA; 2) la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular del paciente; y 3) descartar HTA secundaria.

El diagnóstico de HTA se realiza mediante la medida adecuada de la presión arterial (PA) en la consulta y se confirma con medidas fuera de la consulta, ya sea con autome medida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial^{3,4}.

Los objetivos de la valoración del riesgo cardiovascular son predecir la probabilidad de fallecer o de sufrir un evento cardiovascular en un intervalo de tiempo definido e instaurar el tratamiento preventivo correspondiente. Para ello se han desarrollado diferentes modelos predictivos, tales como las tablas de riesgo cardiovascular del estudio de Framingham⁵, las tablas SCORE^{6,7} y las tablas de la guía para el manejo de la HTA de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología⁴. Estos sistemas de clasificación del riesgo cardiovascular son básicos en la práctica clínica para la toma de decisiones en pacientes hipertensos.

Correspondencia: Rafael Santamaría

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Red de Investigación Renal REDinREN. Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14005, Córdoba.
rsantamariao@gmail.com

Por último, el tercer objetivo de la evaluación inicial del paciente con HTA es establecer la causa. En el 90-95 % de ellos no se detectará una causa concreta y el diagnóstico será HTA esencial o primaria. En un 5-10 % de los pacientes hipertensos se detectará una causa potencialmente corregible y el diagnóstico será HTA secundaria⁸. Aunque clásicamente se ha asociado la HTA secundaria como una situación curable, en un porcentaje importante de casos la HTA se perpetúa aunque se corrija la causa de HTA secundaria bien por la elevada prevalencia de HTA esencial subyacente o por un proceso establecido de daño vascular. Las causas más frecuentes de HTA secundaria se exponen en la tabla 1.

¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA?

La HTA secundaria es una patología relativamente poco frecuente, por lo que será necesario un alto índice de sospecha para detectarla. Las situaciones clínicas clásicas que orientan hacia ella se exponen en la tabla 2, aunque conviene tener presente que, dada la elevada prevalencia de HTA esencial, este será con frecuencia el diagnóstico final aun en circunstancias de sospecha de HTA secundaria.

La orientación diagnóstica de la HTA secundaria se dirigirá hacia una determinada causa o grupo de causas en función del contexto y las características clínicas de cada caso (tabla 3). El estudio del paciente con sospecha de HTA secundaria puede ser costoso y requerir pruebas diagnósticas invasivas no exentas de riesgos, por lo que se valorará de manera individual cada caso

Tabla 1. Causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria

- De origen renal:
 - Enfermedad renal parenquimatosa
 - HTA renovascular
- De origen endocrinológico:
 - Hiperaldosteronismo primario
 - Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)
 - Feocromocitoma
 - Hipertiroidismo
 - Hipotiroidismo
 - Hiperparatiroidismo
 - Acromegalia
- Otras causas:
 - Síndrome de apnea/hipopnea del sueño
 - Coartación de aorta
 - HTA inducida por fármacos

HTA: hipertensión arterial.

para realizar una búsqueda etiológica lo más selectiva posible y siempre que el diagnóstico pueda conllevar cambios en el manejo terapéutico. En la tabla 3 se exponen los datos clínicos de sospecha de las causas más frecuentes de HTA secundaria y en la tabla 4 las exploraciones complementarias para el diagnóstico y las principales opciones terapéuticas.

ENFERMEDAD PARENQUIMATOSA RENAL

La HTA es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad renal aguda o crónica⁹. Las principales manifestaciones de la enfermedad renal son el descenso del filtrado glomerular, excreción elevada de albúmina o proteínas en orina o la presencia de un sedimento urinario patológico. La patogénesis y tratamiento de la HTA puede variar con el tipo de afectación renal y su duración. Los pacientes con enfermedad renal aguda suelen tener expansión de volumen por retención de sodio y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con enfermedad renal crónica suelen jugar un papel relevante la retención de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la activación del sistema nervioso simpático, el hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis y la alteración de la función endotelial y modificaciones en la pared vascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RENOVASCULAR

El término de HTA renovascular o vásculo-renal hace referencia a la elevación de la PA atribuible a la reducción de la perfusión renal. La mayoría de los casos es debida a la obstrucción de la arteria renal principal ya sea por una lesión aterosclerótica o por una displasia fibromuscular. En la población general probablemente es causa de menos de un 1 % de la HTA¹⁰, mientras que en pacientes con HTA grave y otras manifestaciones de aterosclerosis puede estar presente hasta en un 35 % de los casos¹¹.

Las situaciones clínicas en las que está indicado descartar HTA renovascular son las siguientes^{12,13}: 1) debut de HTA grave o grado 3 (PA sistólica \geq 180 mmHg o PA diastólica \geq 110 mmHg); 2) deterioro de la función renal relacionado con el tratamiento antihipertensivo, especialmente si se ha observado una elevación aguda y mantenida de la creatinina sérica > 50 % tras el inicio de tratamiento con un fármaco inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II); 3) HTA grado 3 en pacientes con aterosclerosis generalizada, especialmente en casos por encima de los 50 años de edad y con antecedentes de tabaquismo; 4) HTA grado 3 en pacientes con un riñón atrófico o con asimetría renal > 1,5 cm sin causa aparente; 5) HTA grado 3 en pacientes con episodios de edema

Tabla 2. Situaciones clínicas de sospecha de hipertensión arterial secundaria

- Edad de comienzo de la HTA antes de la pubertad
- Edad de comienzo < 30 años en pacientes no obesos, sin historia familiar de HTA ni otros factores de riesgo cardiovascular
- Edad de comienzo > 60 años
- Elevación aguda de la PA en pacientes con PA previa normal o con HTA esencial bien controlada
- HTA resistente (HTA no controlada con tres fármacos antihipertensivos sinérgicos en dosis adecuadas, uno de ellos un diurético)
- HTA acelerada o maligna (retinopatía hipertensiva grado III o IV de Keith Wagener, respectivamente)
- Presencia de síntomas o signos que orienten hacia una enfermedad subyacente
- Toma de fármacos capaces de inducir HTA (con frecuencia un fármaco de este tipo ocasiona un empeoramiento en el control de una HTA esencial o induce resistencia al tratamiento)

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca refractaria con deterioro de la función renal¹⁴; y 6) HTA y soplo abdominal lateralizado (este hallazgo tiene una sensibilidad del 40 % pero una especificidad del 99 %)¹⁵.

La técnica de referencia para el diagnóstico de la HTA renovascular es la arteriografía renal. Sin embargo, debido a su carácter invasivo, existen otras modalidades diagnósticas no invasivas utilizadas para el despistaje inicial. Las ventajas y desventajas de cada técnica quedan recogidas en la tabla 5. La ecografía Doppler proporciona una evaluación funcional y morfológica de las arterias renales. Además de la existencia de asimetría renal, la velocidad picosistólica en la arteria renal y el índice de resistencia en el parénquima renal orientan hacia la presencia de una estenosis significativa. Una velocidad picosistólica por encima de 200 cm/seg sugiere la presencia de una estenosis superior al 60 %, aunque en algunos estudios se sugiere que una velocidad picosistólica superior a 300 cm/seg representa el límite de significación hemodinámica¹⁶. Se estima que la velocidad picosistólica tiene una sensibilidad y especificidad del 85 % y 92 % para la detección de la estenosis¹⁷. Asimismo, el cálculo del índice de resistencia [$1 - (\text{velocidad telediastólica} / \text{velocidad pico sistólica})$] informa sobre la presencia de daño renal permanente, de manera que un índice de resistencia superior a 0,9 puede indicar la existencia de afectación vascular intrarrenal irreversible^{18,19}. Sin embargo, un estudio Doppler negativo no excluye la estenosis de la arteria renal, por lo que en pacientes con alta sospecha de HTA renovascular se debe valorar la posibilidad de una angiografía mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN) de las arterias renales. La TC y la RMN de las arterias renales son métodos no invasivos con elevada exactitud para el diagnóstico de la enfermedad renovascular, aunque pue-

den aparecer complicaciones relacionadas con el empleo de contrastes iónicos en la TC (nefropatía por contraste) y gadolinio en la RMN (fibrosis sistémica nefrogénica asociada con gadolinio). En ambas técnicas una imagen de estenosis superior al 75 % en una o ambas arterias o una estenosis superior al 50 % con dilatación postestenótica sugiere que el paciente puede tener una HTA renovascular. Sin embargo, puede resultar complicado cuantificar el grado de estenosis hemodinámicamente significativa. Estudios experimentales sugieren que una estenosis menor del 60 % no suele producir alteración hemodinámica, por lo que el efecto beneficioso de la revascularización no está garantizado. La elección de la técnica se individualizará teniendo en cuenta las características del paciente y las disponibilidades técnicas del medio. En casos de sospecha clínica y resultados no concluyentes de las técnicas no invasivas se indicará el estudio arteriográfico. Debido al riesgo de los procedimientos diagnósticos invasivos, se aconseja realizarlos solo en aquellos pacientes en los que se espera un beneficio terapéutico subsiguiente¹¹. Otras técnicas como la gammagrafía poscaptopril, la toma selectiva de renina y la actividad de renina plasmática (ARP) no están indicadas en la evaluación inicial, aunque podrían tener su papel para confirmar el diagnóstico.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por la inadecuada secreción de aldosterona en ausencia de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sus principales formas son: 1) el adenoma productor de aldosterona (secreción inapropiada de aldosterona secundaria a un tumor unilateral o bilateral de la corteza suprarrenal), que constituye el 35 % de los casos de hiperaldosteronismo primario; 2) la hiperplasia

Tabla 3. Datos clínicos de sospecha de las causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria

Causa	Datos orientativos
Enfermedad renal parenquimatosa	– Datos analíticos de ERC, como aumento de la excreción urinaria de albúmina o proteínas, alteraciones en el sedimento urinario o descenso del filtrado glomerular
HTA renovascular (fibrodisplasia)	– HTA en mujeres jóvenes sin otros factores de riesgo de HTA esencial o de riesgo cardiovascular – HTA en mujeres jóvenes con soplo abdominal
HTA renovascular (aterosclerótica)	– HTA <i>de novo</i> o empeoramiento en el control de HTA previa en pacientes con aterosclerosis a otros niveles, asimetría renal > 1,5 cm o con soplo abdominal – Deterioro agudo de la función renal (elevación de la creatinina sérica > 50 %) tras inicio de tratamiento con un fármaco bloqueante del sistema renina-angiotensina – Episodios de crisis hipertensivas con edema agudo de pulmón no justificable por otra causa
Hiperaldosteronismo primario	– Hipopotasemia no explicable con pérdidas urinarias de potasio
Síndrome de Cushing	– Cambios corporales sugestivos, como ganancia de peso sin otra causa aparente, obesidad central, cara de luna llena, acúmulo graso cervical o joroba de búfalo, estrías purpúreas, hirsutismo, debilidad muscular, hiperglucemia
Feocromocitoma	– Crisis hipertensivas acompañadas de cefalea, palpitaciones y sudoración
Hipertiroidismo o hipotiroidismo	– Síntomas de hipertiroidismo – Síntomas de hipotiroidismo – Alteración analítica de la TSH
Hiperparatiroidismo	– Hipercalcemia
Síndrome de apnea/hipopnea del sueño	– Obesidad y ronquido – Pausas de apnea durante el sueño – Somnolencia diurna, fatigabilidad aumentada, confusión matutina
Coartación de aorta	– HTA en miembros superiores y PA normal o baja en miembros inferiores – Soplo interescapular
Acromegalia	– Fenotipo correspondiente
Fármacos	– Relación cronológica entre el uso de un fármaco y el desarrollo de HTA – Ver lista de fármacos que pueden inducir HTA en la tabla 7 – Con frecuencia un fármaco de este tipo ocasiona un empeoramiento en el control de una HTA esencial o induce resistencia al tratamiento

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

suprarrenal bilateral (ambas glándulas adrenales secretan excesivas cantidades de aldosterona), que constituye el 60 % de los casos; y 3) otras formas menos frecuentes, como el hiperaldosteronismo primario remediable por glucocorticoides (< 1 %), la hiperplasia suprarrenal primaria unilateral (2 %) y el carcinoma adrenal (< 1 %).

El hiperaldosteronismo primario era considerado como una causa infrecuente de HTA, pero la utilización del cociente concentración de aldosterona plasmática/ARP como test de despistaje ha incrementado su prevalencia hasta un 10 %²⁰. En

líneas generales, se aconseja descartar el hiperaldosteronismo primario en los siguientes casos²¹: 1) PA > 160/100 mmHg; 2) HTA resistente; 3) HTA con hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos; 4) HTA e incidentaloma suprarrenal; 5) HTA con historia familiar de HTA en edades jóvenes o enfermedad cerebrovascular en jóvenes (< 40 años); y 6) pacientes hipertensos con familiares de primer grado con hiperaldosteronismo primario.

La determinación del cociente aldosterona plasmática/ARP se considera el método de elección para el despistaje del hiper-

Tabla 4. Exploraciones complementarias para el diagnóstico de las causas de hipertensión arterial secundaria y opciones terapéuticas

Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Opciones terapéuticas
Enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> - Filtrado glomerular - Sistemático y sedimento urinario - Ecografía abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la enfermedad primaria
HTA renovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografía Doppler de arterias renales - Angio-TC - Angio-RMN - Arteriografía arterias renales 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento médico - Angioplastia transluminal percutánea - Angioplastia transluminal percutánea + <i>stent</i> - Cirugía de <i>bypass</i>
Hiperaldosteronismo primario	<ul style="list-style-type: none"> - Cociente aldosterona/actividad de renina plasmática - Test de supresión - Toma selectiva de aldosterona en venas suprarrenales - TC suprarrenal 	<ul style="list-style-type: none"> - Antagonistas de aldosterona - Suprarrenalectomía
Hipercortisolismo	<ul style="list-style-type: none"> - Ritmo de cortisol - Cortisol en orina de 24 horas - Cortisol en saliva - Test de Nuggent - TC suprarrenal - TC hipófisis 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la enfermedad primaria
Feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none"> - Metanefrinas en orina o en plasma - TC/RMN abdominal - Gammagrafía con ¹²³I-metaiodobencilguanidina 	<ul style="list-style-type: none"> - Suprarrenalectomía
Alteraciones tiroideas	<ul style="list-style-type: none"> - T4 y TSH 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la enfermedad primaria
Hiperparatiroidismo primario	<ul style="list-style-type: none"> - Calcio, fósforo, PTHi, vitamina D - Gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI) - Ecografía de glándulas paratiroides 	<ul style="list-style-type: none"> - Paratiroidectomía
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de Epworth - Cuestionario de Berlín - Polisomnografía 	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas generales - Evaluación de ORL - CPAP
Coartación de aorta	<ul style="list-style-type: none"> - Ecocardiograma - Angio-TC aórtica 	<ul style="list-style-type: none"> - Angioplastia - Cirugía
Acromegalia	<ul style="list-style-type: none"> - IGF-I - Sobrecarga de glucosa con niveles de GH - RMN de hipófisis 	<ul style="list-style-type: none"> - Resección del tumor

CPAP: *continuous positive airway pressure* (presión positiva continua en la vía aérea); GH: hormona del crecimiento; HTA: hipertensión arterial; I: yodo; IGF-I, *insulin-like growth factor 1* (factor de crecimiento insulínico 1); ORL: otorrinolaringología; PTHi: paratohormona intacta; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada; Tc: tecnecio.

aldosteronismo primario. Los niveles elevados de aldosterona plasmática (> 15 ng/dl o > 150 pg/ml) acompañados de ARP suprimida (< 1 ng/ml/h) o un cociente aldosterona plasmática/ARP elevado con una ARP suprimida sugieren la presencia de un hiperaldosteronismo primario^{22,23}. Sin embargo, es preciso tener en cuenta varios factores que pueden afectar a su sensibilidad y especificidad²⁴. El tratamiento con

betabloqueantes, alfametildopa y clonidina puede causar falsos positivos, y los diuréticos (incluidos la espirolactona y el amiloride), los calcioantagonistas dihidropiridínicos, los IECA y los ARA II falsos negativos²⁵⁻²⁷. Por ello, para la determinación de la ratio se aconseja: 1) suspender los diuréticos al menos cuatro semanas antes de la determinación; 2) suspender betabloquean-

Tabla 5. Ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos de la hipertensión arterial-vascular

Técnica	Ventajas	Inconvenientes
Ecografía Doppler de arterias renales	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica barata - No invasiva - Alta sensibilidad y especificidad - Permite medidas seriadas para evaluar la progresión de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> - Alta dependencia de la experiencia del observador - Interferencia con grasa y gas
Angio-TC	<ul style="list-style-type: none"> - No invasiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición a radiación y a contraste nefrotóxico
Angio-RMN	<ul style="list-style-type: none"> - No invasiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición a gadolinio - Riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m²
Arteriografía	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica de referencia para el diagnóstico y evaluación de la severidad de la estenosis - Posibilidad de valorar repercusión hemodinámica - Posibilidad diagnóstica y terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica invasiva - Riesgo de complicaciones - Exposición a contrastes - Exposición a radiación - Coste

RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada.

tes, alfametildopa, clonidina, calcioantagonistas dihidropiridínicos, IECA o ARA II al menos dos semanas antes de la determinación^{25,26}. Para el manejo de la PA pueden utilizarse otros fármacos que no interfieren con el test, tales como verapamilo, alfabloqueantes o hidralacina^{21,25}; y 3) corregir la hipopotasemia, debido a que esta alteración puede estar asociada con falsos negativos en pacientes con hiperaldosteronismo primario. El valor umbral para considerar el cociente aldosterona plasmática/ARP como sugestivo de hiperaldosteronismo primario es 30 ng/dl/ng/ml/h (o 750 pmol/l/ng/ml/h)²¹. En ocasiones una ARP muy suprimida conlleva un cociente aldosterona plasmática/ARP elevado aun con una concentración de aldosterona en rango normal. En los casos dudosos se realizará un test confirmatorio basado en la supresión de la secreción de aldosterona mediante sobrecarga de sal o volumen. Los test más utilizados se exponen en la tabla 6. No existen datos concluyentes para recomendar uno u otro. La indicación de estas pruebas en pacientes con alteración de la función ventricular izquierda se individualizará especialmente y, en caso de llevarse a cabo, se hará con la monitorización apropiada. Una vez realizado el diagnóstico de secreción inadecuada de aldosterona, será preciso diferenciar el tipo de afectación suprarrenal utilizando técnicas de imagen o, incluso, la toma selectiva de muestras en venas suprarrenales. La prueba de imagen de elección es la TC con cortes finos (2-3 mm), aunque la TC o la RMN pueden no detectar adenomas milimétricos, o detectar nódulos no funcionantes o nódulos unilaterales en el contexto de una hiperplasia bilateral. Si

solo se utilizan TC o RMN para el diagnóstico de lateralización, aproximadamente un 15 % de las cirugías podrían ser inadecuadas y un 4 % en el lado no adecuado²⁸. La toma de muestras selectivas de venas suprarrenales es la técnica de referencia para diferenciar si se trata de una afectación unilateral o bilateral²⁹. Sin embargo, es una técnica difícil, particularmente la cateterización de la vena adrenal derecha por su menor calibre. La toma de muestras suprarrenales debe ser realizada en casos de hiperaldosteronismo primario confirmado en los que se persigue un tratamiento quirúrgico²¹. Existen tres protocolos diferentes para la toma de las muestras y los criterios usados para detectar lateralización de hipersecreción de aldosterona dependerán del protocolo seguido²¹. Los pacientes en los que existe lateralización en la toma selectiva de venas adrenales son candidatos para adrenalectomía, que cura la HTA en un 50-60 % de los casos y mejora el control en el resto³⁰. El tratamiento médico con espironolactona, eplerenona o amiloride se reserva para los pacientes con hiperplasia bilateral de glándulas suprarrenales y aquellos pacientes con hiperaldosteronismo primario unilateral que no son candidatos a cirugía o rehúsan el tratamiento quirúrgico. La dosis necesaria de espironolactona puede oscilar entre 50-300 mg/día.

HIPERCORTISOLISMO

El síndrome de Cushing es una condición caracterizada por la exposición crónica e inadecuada a corticoides. Su causa más

Tabla 6. Pruebas de confirmación del hiperaldosteronismo primario

Test	Método	Confirmación del hiperaldosteronismo primario
Supresión con fludrocortisona	Administración de fludrocortisona (Astonin®) 0,1 mg cada 6 horas durante 4 días y aporte de sal para mantener una excreción de al menos 3 mmol/kg/día y suplementación con potasio para mantener normocalemia	Aldosterona plasmática en bipedestación > 6 ng/dl a las 10 horas del día 4, con actividad de renina plasmática < 1 ng/ml/h, cortisol plasmático más bajo a las 10 horas que a las 7 horas y potasio plasmático normal
Infusión de suero salino	Infusión endovenosa de 2 litros de suero fisiológico durante 4 horas (500 ml/hora)	Aldosterona plasmática > 10 ng/dl
Aporte de sal oral	Aporte de sodio > 200 mmol/día (aproximadamente 6 g/día) durante tres días con monitorización de presión arterial y potasemia, por riesgo de incrementar las pérdidas urinarias de potasio	Aldosterona urinaria en el tercer día > 12 µg/24 horas y sodio urinario > 200 mmol/24 horas
Supresión con captopril	Medida de la actividad de renina plasmática 2 horas después de administrar captopril 25-50 mg	Normalmente captopril suprime la aldosterona plasmática > 30 %. Con hiperaldosteronismo la aldosterona sigue alta y la renina suprimida. Ofrece muchos falsos negativos o resultados equívocos

frecuente es la administración exógena de glucocorticoides. El síndrome de Cushing por corticoides endógenos es debido a la secreción excesiva de ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) en el 80 % de los casos, y menos frecuentemente por secreción ectópica de ACTH o raramente por secreción de CRF (*corticotrophin-releasing factor*). El síndrome de Cushing independiente de la secreción de ACTH suele representar un 20 % y ser debido en la mayoría de los casos a un tumor adrenal o más raramente a una hiperplasia macronodular adrenal.

El diagnóstico de este síndrome normalmente se basa en la sospecha clínica al detectar facies de luna llena, obesidad central, estrías abdominales de color púrpureo, debilidad muscular proximal y equimosis. Además, el síndrome de Cushing debe descartarse en los casos de HTA resistente y en presencia de un incidentaloma. Asimismo, se recomienda hacer despistaje de este síndrome en pacientes jóvenes con HTA y osteoporosis³¹. Tras excluir las causas exógenas de hipercortisolismo, se aconseja realizar un despistaje de Cushing endógeno utilizando la medida del cortisol libre urinario, la medida del cortisol en saliva nocturna, el test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona o el test de supresión con dexametasona 2 mg/día durante dos días³¹. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico, se debe realizar el diagnóstico de localización. Para el síndrome de Cushing independiente de ACTH se recomienda TC o RMN de glándulas suprarrenales, y para las formas dependientes de ACTH RMN del área hipofisaria. Aunque los adenomas hipofisarios son visibles en el 60 % de los casos, una RMN normal no descarta la enfermedad.

FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino derivado de las células cromafines de la médula adrenal en un 80-85 % de los casos o de ganglios extraadrenales (paragangliomas) en un 15-20 % de los casos y se caracteriza por secreción excesiva de catecolaminas produciendo elevación de la PA. El feocromocitoma es una causa poco frecuente de HTA secundaria, responsable de menos del 1 % de los casos. La tríada clásica del feocromocitoma consiste en episodios de sudoración, palpitaciones y cefalea acompañados de elevación de la PA. El patrón de elevación de la PA arterial en el feocromocitoma es variable, pudiendo aparecer elevación mantenida de la PA, elevación mantenida con crisis hipertensivas intermitentes o PA normal con elevaciones puntuales. En aproximadamente el 50 % de los pacientes puede darse hipotensión ortostática. El primer paso en el diagnóstico del feocromocitoma consiste en evidenciar la excesiva producción de catecolaminas, para lo que se utiliza la determinación urinaria y plasmática de catecolaminas, metanefrinas urinarias (normetanefrina y metanefrina) y la concentración urinaria de ácido vanilmandélico. En los últimos años, la medida de las metanefrinas plasmáticas o las metanefrinas fraccionadas en orina es considerada como la más sensible para el despistaje³². Es conveniente tener en cuenta que determinados fármacos pueden interferir con la medida de catecolaminas y metanefrinas³³. El test de supresión con clonidina proporciona una evaluación dinámica de la secreción de catecolaminas que permite diferenciar en-

tre aumento de su liberación por activación simpática o por feocromocitoma. La ausencia de supresión de noradrenalina plasmática es altamente predictiva de feocromocitoma. El despistaje bioquímico del feocromocitoma está indicado no solo en pacientes sintomáticos, sino también en aquellos con incidentalomas suprarrenales o con predisposición genética, tales como personas con neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de von-Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y mutaciones de los genes de la succinato dehidrogenasa.

El diagnóstico de localización del tumor debe realizarse mediante TC o RMN en personas con características clínicas y bioquímicas compatibles con la presencia de feocromocitoma. La TC completa abdominal es la técnica más utilizada para la localización inicial de feocromocitomas adrenales o extraadrenales. Debido a la limitada especificidad de la TC y la RMN, una masa detectada por estas técnicas puede ser identificada posteriormente con gammagrafía con ¹²³I-metaiodobencilguanidina (95-100 % de especificidad).

OTRAS ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

Otras alteraciones endocrinológicas relacionadas con el desarrollo de HTA secundaria son las alteraciones tiroideas (hipertiroidismo e hipotiroidismo), el hiperparatiroidismo primario y la acromegalia.

El hipotiroidismo se asocia con HTA, aunque los mecanismos no están bien explicados. El hipertiroidismo puede ser también causa de HTA en relación con el efecto estimulador directo sobre la frecuencia y contractilidad miocárdica. Aunque la PA media no está habitualmente elevada, la PA sistólica y el gasto cardíaco pueden estar elevados significativamente. El despistaje debe realizarse mediante la determinación de TSH y hormonas tiroideas³⁴.

El hiperparatiroidismo primario ha sido relacionado con HTA incluso en pacientes asintomáticos. En aquellos con hiperparatiroidismo primario como parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple, la HTA suele estar en relación con la presencia de un feocromocitoma. En aquellos con hiperparatiroidismo primario esporádico, algunos estudios han mostrado reducción de la PA tras la paratiroidectomía³⁵, aunque estas observaciones no son universales³⁶. El despistaje debe realizarse mediante la determinación de calcio y fósforo plasmático, parathormona intacta, niveles de vitamina D, y el diagnóstico de localización mediante ecografía y gammagrafía de paratiroides.

La HTA es una complicación relevante en la acromegalia, afectando a un 18-60 % de los pacientes. Los mecanismos

no están bien definidos, aunque se postula que el aumento de la reabsorción de sodio y la activación del sistema nervioso simpático mediados por resistencia a la insulina podrían tener un papel importante³⁷.

SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es frecuente en la población general³⁸ y se relaciona con el desarrollo de HTA y enfermedad cardiovascular^{39,40}. Clínicamente se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción completa o parcial de la vía respiratoria alta, dando lugar al ronquido. Otros síntomas que suelen estar presentes son la cefalea, la somnolencia diurna, la fatiga, la confusión matutina con dificultad en la concentración, los cambios en la personalidad, la depresión y las arritmias cardíacas. El método diagnóstico de elección es la polisomnografía nocturna⁴¹, aunque su uso puede estar limitado por los recursos disponibles en cada centro. El despistaje del SAHS se realiza habitualmente mediante cuestionarios específicos^{42,43}, aunque aún no se ha definido el método de despistaje ideal debido a la alta tasa de falsos negativos⁴⁴.

COARTACIÓN DE AORTA

La coartación de aorta es una de las principales causas de HTA secundaria en niños y consiste en un estrechamiento de la aorta descendente típicamente localizada a nivel de la inserción del ductus arterioso distal a la arteria subclavia izquierda. Los hallazgos clásicos son HTA en miembros superiores, pulsos femorales disminuidos o retrasados y PA baja en miembros inferiores. También suele auscultarse un soplo continuo en la pared posterior del tórax. El diagnóstico se realiza mediante técnicas de imagen no invasivas (ecocardiografía y RMN o TC aórticas) que permiten reservar el cateterismo cardíaco para la intervención terapéutica⁴⁵.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

La HTA arterial inducida por fármacos es una causa frecuente de HTA secundaria⁴⁶. Con frecuencia, los fármacos capaces de inducir HTA desenmascaran una HTA esencial o dificultan el control de una HTA esencial, llegando a ocasionar incluso HTA resistente⁴⁷. Los fármacos relacionados tradicionalmente con elevación de la PA han sido los antiinflamatorios no esteroideos, antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa 2, los analgésicos incluido el paracetamol, los anticonceptivos orales, los esteroides anabolizantes, los glucocorticoides, los mineralcorticoides, los antidepresivos, inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus, la eritropoyetina, algunos antirretrovirales y determinados fármacos antineoplásicos antiangiogénicos (inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial). Los fármacos que se

han relacionado con el desarrollo de HTA se exponen en la tabla 7⁴⁷. Con frecuencia no será posible suspender muchos de ellos, por lo que será necesario emprender o aumentar el tratamiento antihipertensivo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Tabla 7. Fármacos relacionados con el desarrollo de hipertensión arterial secundaria^a

Grupo farmacológico	Fármacos
AINE	Todos los AINE pueden inducir HTA
Inhibidores de la COX 2	Rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
Corticoides	Glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides anabolizantes
Sustancias con propiedades mineralocorticoides	Regaliz, carbenoxolona
Anticonceptivos orales	Particularmente con preparados clásicos de dosis altas
Inmunosupresores anticalcineurínicos	Ciclosporina, tacrolimus
Estimulantes de la eritropoyesis	Eritropoyetina
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, clorambucil, procarbazona, bendamustina, busulfán, mecloretamina, melfalán
Anti-VEGF	Bevacizumab, sorafenib, sunitinib, lapatinib, axitinib, pazopanib
Antidepresivos y ansiolíticos	Antidepresivos tricíclicos (fluoxetina, venlafaxina, buspirona)
Neurolepticos	Clozapina, metilfenidato
Psicoestimulantes	Anfetaminas, cocaína
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Fenelzina, moclobemida, nialamida, toloxatona, tranilcipromina
Antirretrovirales	Lopinavir, ritonavir, atazanavir, otros
Descongestionantes nasales	Pseudoefedrina

^a Con frecuencia estos fármacos desenmascaran una HTA esencial, dificultan el control de la HTA esencial y ocasionan HTA resistente. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa; HTA: hipertensión arterial; VEGF: *vascular endothelial growth factor*.

Conceptos clave

1. La HTA secundaria suele detectarse en un 5-10 % de los pacientes hipertensos.
2. La anamnesis, la exploración física y el protocolo inicial de estudio del paciente hipertenso constituyen los métodos básicos para descartarla.
3. Las causas más frecuentes de HTA secundaria son las enfermedades renales (parenquimatosas o renovasculares), el hiperaldosteronismo primario, la HTA inducida por fármacos y el SAHS.
4. Con cierta frecuencia el tratamiento de la causa de una HTA secundaria no lleva a la normalización de la PA debido a la alta prevalencia de HTA subyacente o a un daño vascular endotelial ya establecido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
3. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
8. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139:761-76.
9. Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4 Suppl 2):S30-7.
10. Lewin A, Blaufox MD, Castle H, Entwisle G, Langford H. Apparent prevalence of curable hypertension in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1985;145:424-7.
11. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23:1159-69.
12. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.
13. Oliveras A. Hipertensión arterial vascularrenal de origen aterosclerótico. Diagnóstico y manejo terapéutico. *NefroPlus* 2009;2:34-44.
14. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:813-20.
15. Turnbull JM. The rational clinical examination. Is listening for abdominal bruits useful in the evaluation of hypertension? *JAMA* 1995;274:1299-301.
16. Chi Y-W, White CJ, Thornton S, Milani RV. Ultrasound velocity criteria for renal in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 2009;50:119-23.
17. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *Am J Roentgenol* 2007;188:798-811.
18. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:410-7.
19. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005;46:603-9.
20. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-300.
21. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
22. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:607-18.
23. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:805-12.
24. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res* 2012;44:170-6.
25. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:156-69.
26. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995;18:495-511.
27. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-902.
28. Kempers MJ, Lenders JWM, van Outhousden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009;151:329-37.

29. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1083-90.
30. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, Gordon RD. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg* 1998;22:1243-5.
31. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
32. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
33. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
34. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:513-20.
35. Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TY. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:303-6.
36. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA, et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:174-80.
37. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:239-49.
38. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
39. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
40. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
41. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2012;30:633-46.
42. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30-6.
43. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
44. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2009;110:928-39.
45. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:e714-833.
46. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012;125:14-22.
47. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011;29:2295-309.