

Hipertensión Arterial Secundaria ¿por dónde empezar?

M^a ESPERANZA SELAMÉ ROMERO^{1,2}, TATIANA COLLANTES VALENCIA²,
GONZALO DÍAZ PINO¹

Secondary Arterial Hypertension, where to start?

Abstract

30 to 40% of the adult population worldwide has been diagnosed with hypertension, among these patients 5 to 10% of them could have a possibly curable condition. In order to recognize this special population, the clinician must perform a complete work up and be aware of the main underlying causes of secondary hypertension. Often this could be a goal difficult to accomplish.

The purpose of this article is to discuss the most frequent causes of secondary hypertension and offer a diagnostic approach for these patients. Clinicians should never forget that drug-related hypertension is a common cause that is discovered only with the help of a good medical history.

Keywords: *Secondary hipertensión, hiperaldosteronismo, renovascular hipertensión, sleep apneas, pheochromocytoma.*

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una patología muy frecuente en el mundo, presente entre el 20 al 40% de la población mundial. En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud del 2017, el 27,6% de la población es hipertensa, situación que aumenta con la edad, y en los mayores de 65 años la prevalencia es del 73,3%.¹ De ellos, el 5 a 10% tienen una etiología subyacente, siendo más frecuente a menor edad del debut de hipertensión. Clásicamente se intenta identificar esta causa con la idea de que sería potencialmente reversible. Sin embargo, en un porcentaje importante de casos, la HTA se perpetúa aunque se corrija la causa de HTA secundaria, ya sea por la elevada prevalencia de HTA

esencial subyacente o por un proceso donde ya está establecido el daño vascular.¹⁹

El abordaje de estos pacientes y la sospecha clínica inicial son fundamentales para el manejo a largo plazo. Siendo imprescindible una buena historia clínica y examen físico, para optimizar el estudio, pues el rendimiento de los exámenes depende del valor diagnóstico pre test.

El propósito de esta revisión, es recordar en quiénes se debe sospechar una hipertensión secundaria y proponer un esquema de abordaje de estudio de estos pacientes.

Etiologías

Las causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria son la enfermedad renal pa-

1. Médico Internista, Nefrólogo, Hospital de Talca

2. Universidad Católica del Maule, 2Hospital Regional de Talca.

Correspondencia:

M^a Esperanza Selamé

Dirección: 2 Norte 4754 dpto 52.

Teléfono: 9 78885426

Email: mesperanzas@gmail.com

renquimatosa, 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, el consumo de fármacos² y la Acromegalia.

Se debe sospechar en hipertensos severos, si el inicio de la hipertensión es súbito, refractario a tratamientos, o de curso acelerado con compromiso de órgano blanco. Si el debut es en menores de 30 años o mayores de 50 años, o si presentan un cambio de perfil de HTA. Otro motivo que debe hacer indagar una etiología, es en aquellos pacientes que carecen del descenso fisiológico de la presión en la noche o DIP nocturno.²

Enfrentamiento

El abordaje inicial dependerá de la exhaustiva historia clínica y examen físico, que debe incluir historia previa de HTA, y el grado de esta. Síntomas como cefalea, palpitaciones, sudoración, ronquidos, somnolencia diurna. Uso de medicamentos y drogas (Tabla 1).³ Antecedentes Familiares de HTA y la edad de inicio de ellos. Peso y talla al nacer, Índice de masa corporal, y de cintura, presión arterial de ambos brazos, y la búsqueda activa de Soplos abdominales.

Hipertensión secundaria a enfermedad parenquimatosa renal

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una enfermedad de alta prevalencia. Representa el 5% de los hipertensos en una población adulta no seleccionada. El 85% de los paciente con ERC terminal son hipertensos y ésta aumenta linealmente con la disminución de velocidad de filtración glomerular (VFG). La HTA se asocia a aumento de la velocidad de daño parenquimatoso renal y aumento de

riesgo cardiovascular. La pesquisa y adecuado tratamiento de HTA asociada a ERC es fundamental para la disminución de morbimortalidad cardiovascular y el control de progresión de ERC.⁴

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 (SRAA), 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. El objetivo del tratamiento es lograr cifras de PA menor a 130/80 mmHg y en presencia de proteinuria mayor a 1 gramo en 24 horas el objetivo será 125/75 mmHg. Considerando los mecanismos patogénicos en general se requieren dos a tres fármacos.⁵⁻⁷

Hipertensión Renovascular

Se encuentra en el 13% de los hipertensos secundarios en que se logra distinguir una causa. El 85% de los casos es producto de enfermedad aterosclerótica, 14% displasia fibromuscular y 1% otras causas, como embolismo, disección o trombosis de arteria renal, o daño post traumático.⁶

El mecanismo patogénico corresponde a activación de SRAA o retención de sodio, el primero dos riñones un clip (2K-1C), el segundo: 2 riñones 2 clip (2K-2C) o riñón único un clip (1K-1C) este último modelo puede debutar como EPA flash.²¹ También están presentes otros mecanismos de HTA como activación del sistema nervioso autónomo, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo.

Si está presente alguno de los elemento de la

tabla 3, el diagnóstico requiere una ecografía doppler de vasos renales, o un AngioTC si la función renal es normal. La angiografía es de indicación del especialista ya que se reserva para casos con alta sospecha clínica en que podrían ser susceptibles de angioplastia en el mismo momento. El estudio CORAL muestra que la angioplastia de arteria renal no presentaba beneficio significativo para los pacientes con lesiones ateroscleróticas más hipertensión y/o enfermedad renal crónica respecto a la prevención de eventos clínicos cuando se compara con terapia médica óptima.⁸

El tratamiento es lograr el adecuado control de la presión arterial con inhibidores del eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) como losartán y enalapril, bloqueadores de canales de calcio, y la disminución global del riesgo cardiovascular con medidas como la suspensión del tabaquismo, estatinas y aspirina, así como hábitos de vida sana, bajar de peso y ejercicio físico. En caso de hipertensión no controlada, deterioro de función renal al iniciar IECAs o ARA², riñón único, estenosis de arteria renal mayor a 70% bilateral se debe considerar revascularización renal.⁶⁻⁸⁻²³

Hiperaldosteronismo Primario

Descrito en 1955 como síndrome de Conn, que corresponde a un adenoma secretor de aldosterona, independiente del eje RAA, que no se inhibe ante la carga de sodio. Sin embargo, el adenoma es sólo un tipo de hiperaldosteronismo, de 7 descritos, donde los más frecuentes son el adenoma y la hiperplasia idiopática bilateral. Su importancia radica en lo deletéreo que resulta el exceso de aldosterona en los tejidos, induciendo fibrosis, daño vascular, disfunción adipositaria, inmunitaria y glicémica, como consecuencia estos paciente presentan alto riesgo de evento cardiovascular o cerebro vascular como daño de órgano blanco (corazón y riñón)⁹.

Dependiendo del examen diagnóstico utiliza-

do, corresponde al 5 al 13% de casos de HTA secundaria.²

En el túbulo renal distal la aldosterona aumenta la resorción de sodio y agua y promueve la eliminación de potasio e hidrógeno, provocando hipertensión. El Potasio se encuentra alterado solo en el 20% de los pacientes portadores y corresponden en general a casos graves.

Se sospecha en los siguientes casos:

- Hipertensión arterial < 40 años
- Hipertensión refractaria (que requiere 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético para controlarse)
- Episodios de parálisis
- Hipokalemia (que puede ser inducida por diuréticos)
- Alcalosis metabólica
- Incidentaloma adrenal
- HTA y apneas del sueño
- Historia familiar de HTA de inicio precoz, o ACV en < 40 años
- Familiar de primer grado con hiperaldosteronismo primario

El diagnóstico está orientado a confirmar la autonomía de la secreción de aldosterona de eje RASS. Se realiza screening en sujetos con sospecha y en los positivos se realiza el test de confirmación. El screening se realiza con aldosterona y renina plasmática que deben tomarse sin uso concomitante de fármacos que supriman eje RAA, con dieta libre de sodio, y si hay hipokalemia, esta debe corregirse previamente. La prueba de screening más común es relación aldosterona/renina y se considera positivo si la relación es mayor a 30 ng/dL per ng/mL/h con una medición de aldosterona mayor a 15 ng/dL. Por décadas, la forma más habitual de medir renina era actividad renina plasmática. Pero existe una tendencia de reemplazar actividad renina plasmática con mediciones de concentración plasmática de renina. A medida que ocurre este cambio se tendrá que redefinir los límites diagnósticos.⁸

Si este screening es positivo, se realizan test confirmatorios como la supresión de aldosterona la cual se puede realizar con cloruro de sodio administrado por vía oral y medición de aldosterona urinaria o con carga de cloruro de sodio intravenoso y medición de Aldosterona plasmática.¹⁰

El tratamiento depende del subtipo de hiperaldosteronismo primario, principalmente en la diferenciación de un hiperaldosteronismo unilateral o bilateral. En las formas suprarrenales bilaterales de aldosteronismo primario, la adrenalectomía unilateral o bilateral rara vez corrige la hipertensión y deben tratarse médicamente con un antagonista del receptor de mineralocorticoides.¹¹

Hasta el año 2000 solo se consideraba el tratamiento quirúrgico con adrenalectomía cuando el adenoma suprarrenal excedía 8 cm de diámetro, incluidos los aldosteronomas; ahora, ante un adenoma suprarrenal se plantea resección endoscópica retroperitoneal.⁶

La adrenalectomía unilateral en pacientes con adenoma o hiperplasia suprarrenal unilateral da como resultado la normalización de la hipopotasemia en todos estos pacientes; la hipertensión mejora en todos y se cura en aproximadamente un 30-60% de ellos.⁵

Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS)

Es frecuente en la población general, afecta 2 a 4 % de la población adulta. Varios estudios epidemiológicos lo han identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita. Como mecanismo hipertensor se culpa la activación de quimiorreceptores del cuerpo carotideo por hipoxia, hiperactividad simpática sostenida y desregulación de agentes vasoactivos que regulan la presión arterial, tales como endotelinas y angiotensina II. 11 y se relaciona con el desarrollo de HTA y enferme-

dad cardiovascular.¹²

Clínicamente se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción completa o parcial de la vía respiratoria alta, dando lugar al ronquido. Otros síntomas presentes son cefalea, somnolencia diurna, fatiga, confusión matutina con dificultad en la concentración, cambios en la personalidad, la depresión y arritmias cardíacas.¹⁹

El diagnóstico se realiza con circunferencia cuello, cuestionarios específicos, y se confirma con polisomnografía nocturna y/o poligrafía respiratoria. El tratamiento consiste en cambio de hábitos, baja de peso y dispositivos que dan presión positiva continua en la vía aérea superior.¹³

Feocromocitoma

Es un tumor secretor de catecolaminas que procede de las células neurocromafines de la médula adrenal. El 80-85% son adrenales y el resto, se localiza en el tejido cromafín extraadrenal, llamados paraganglioma. Los feocromocitomas son el 6,5% de los incidentalomas suprarrenales. Y corresponde a 0,2 a 0,6% de los HTA secundarios.²⁰

La tríada clásica de palpaciones sudoración y cefalea se ve en pocos pacientes, pero tiene 89% sensibilidad con especificidad de 67%, y en la presencia de hipertensión 91 y 94% respectivamente.¹⁴

El screening se realiza con metanefrinas plasmáticas o fraccionadas en orina. Y el diagnóstico con Catecolaminas, metanefrinas plasmáticas y urinarias (normetanefrina y metanefrina).

Luego, es necesario localizar el tumor, lo cual se realiza con TC o RMN abdominal y Gammagrafía con 123I-metaiodobencilguanidina, la cual tiene un 95-100 % de especificidad.

La existencia de estos tumores adrenales (feocromocitoma) o extra adrenales (paragangliomas) se asocian a mutaciones genéticas y, en algunos casos, a síndromes genéticos, tales

como neurofibromatosis, enfermedad de von Hippel-Lindau y MEN-2. Dado estas asociaciones, todos los pacientes con feocromocitoma o paraganglioma podrían ser sometidos a análisis genético.¹⁵

Manejo

Si bien la hipertensión secundaria no es más allá de un 15% de todos los hipertensos se debe sospechar en los casos mencionados y una propuesta de estudio se muestra en la tabla 5. Lo que permite acercarse razonablemente a las causas más frecuentes encontradas en nuestra población. La prevalencia varía según la edad y es más común en personas jóvenes, alcanzando prevalencia de hasta un 30% en el tramo de edad entre 18-40 años.¹⁶ En casos especiales, por ejemplo debut en menores de 18 años, se debe sospechar causas más raras como desórdenes monogénicos o defectos de canales en nefrón distal como lo son el síndrome de Liddle, Gordon, el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides y la Hipertensión exacerbada por el embarazo, de inicio precoz.

Discusión

Se debe mantener una alta sospecha clínica en los pacientes que son susceptibles de estudio de hipertensión secundaria, llevando un orden lógico según la sospecha etiológica, para optimizar el estudio. Sin embargo, se debe saber que en el mejor escenario y con todos los recursos disponibles, solo en un 30% de los pacientes en que se sospecha hipertensión secundaria se llegará a un diagnóstico etiológico, y de ellos, solo en un 60% serán susceptibles de tratamiento. Es importante revisar la dieta y medicamentos del paciente buscando causas potenciales de hipertensión (Revisar tabla 1).

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 SAHOS.
 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

1. Encuesta Nacional de Salud 2017. Disponible en www.minsal.cl
2. Santamaría R, Gorostidi M. (2015) Hipertensión Arterial secundaria: cuando y cómo debe investigarse. Vol 7 Num 1, 11-21.
3. Grossman E. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012;125:14-22.
4. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR. Prevalence of Hypertension in 1795 subjects with chronic renal disease MDRD Study Group *Am J Kidney Disease* 1996;28:811.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic renal disease and the risk of death cardiovascular event and hospitalization. *NEJM* 2004;351:1296.
6. Textor S. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy: 2018. Mayo Clinic.
7. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQUI clinical Practice guidelines on hypertension and hypertensive agents in CKD. *Am J Kidney Disease* 2004; 43 (5 suppl I)
8. Morris A. *N Engl J Med*. Jan 2;370(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1310753.
9. Gregory L, Hundemer et al. Primary Aldosteronism Diagnosis and Management *A Clin-*

- cal Approach. *Endocrinol Metab Clin N Am* 48.(2019) 681–700.
10. Fardella CE, Mosso LM, Carvajal CA. Primary aldosteronism. *Rev Med Chil.* 2008; 136 (7): 905.
11. 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.
12. Rey S, Valdés G, Iturriaga R. Fisiopatología de la hipertensión asociada al síndrome de apnea obstructiva del sueño: Evidencia de estudios clínicos y modelos animales de hipoxia crónica intermitente. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1333-1342.
13. Virend K Somers 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.
14. Farrugia F, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul.* 2019 Jul 1;53(3):191-212.
15. Neumann H, Young W, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381:552-65. DOI: 10.1056/NEJMra1806651.
16. Charles M, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician.* 2017;96(7):453-461.
17. Young W. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 May;66(5):607-18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
18. Cooper C et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan 2;370(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1310753.
19. Tagle R, Acevedo M. Las preguntas que el clínico debe hacerse en un paciente hipertenso al sospechar una Hipertensión Secundaria. *Rev Chil Cardiol v.28 n.2 Santiago ago. 2009.*
20. Anderson G, Blakeman N, Streeten D. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-15.
21. Goldblatt H, Lynch J, Hazal F, Summerville W. Studies On Experimental Hypertension : I. The Production Of Persistent Elevation Of Systolic Blood Pressure By Means Of Renal Ischemia. *J Exp Med* 1934 Feb 28;59(3):347-79. doi: 10.1084/jem.59.3.347.
22. Quiroga M. Arterial hypertension – Genetics, *An. Fac. med.* v.71 n.4 Lima dic. 2010
23. Tagle R, Acevedo M, Xu M, Pohl M, Vidt D. Use of endovascular stents in atherosclerotic renovascular stenosis: blood pressure and renal function changes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9:608-14.
24. Cooper C et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan 2;370(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1310753. Epub 2013 Nov 18.
25. Hai T et al. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J.* 2016 May; 57(5): 228–232.doi: 10.11622/smedj.2016087.

AINEs, Inhibidores COX-2 Corticoides Estrógenos Sibutramina Antiparkinsonianos Pseudoefedrina, Antigripales Cocaína Ketoconazol	Simpaticomiméticos Eritropoyetina Anticalcineurínicos Suplementos dieta, ginseng Alcohol Ergotaminas Anfetaminas Carbamazepina, buspirona, litio
--	---

Tabla 1. Medicamentos que pueden causar hipertensión arterial³
³Am J Med 2012;125:14-22

<ul style="list-style-type: none"> • Comienzo de HTA a edades temprana o tardía • Historia de ITU alta a repetición • Proteinuria y/o sedimento urinario patológico • Uso prolongado de AINES • Historia familiar de primer grado con nefropatía

Tabla 2. Sospecha de ERC como causa HTA

<ul style="list-style-type: none"> • Inicio súbito de Hipertensión arterial • Debut con PAS \geq 180 mmHg o PAD \geq 110 mmHg • HTA acelerada a cualquier edad • Asimetría del tamaño renal (diferencia > 1,5 cm sin causa aparente) • EPA flash con función ventricular Normal • EPA o IC refractaria con deterioro de la función renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Alza de creatinina inexplicado con uso de IECA o ARA II (>25%) • Elevación de creatinina en HTA severa o refractaria • Pacientes de alto riesgo: aterosclerosis generalizada, > 50 años, fumadores • Soplo abdominal lateralizado (sensibilidad 40 %; especificidad 99%)
---	---

Tabla 3. Sospecha HTA renovascular

<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial < 40 años • Hipertensión refractaria (que requiere 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético para controlarse) • Episodios de parálisis • Hipokalemia (que puede ser inducida por diuréticos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcalosis metabólica • Incidentaloma adrenal • HTA y apneas del sueño • Historia familiar de HTA de inicio precoz, o ACV en < 40 años • Familiar de primer grado con hiperaldosteronismo primario
---	--

Tabla 4. Sospecha clínica de Hiperaldosteronismo primario

<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de Ojo, electrocardiograma, Ecocardiograma • Índice tobillo/brazo o ambos brazos • Ecografía renal y doppler de vasos renales • Hemograma + VHS • Creatinina 	<ul style="list-style-type: none"> • Orina completa, MAU/Crea, Proteinuria • Pruebas tiroideas • Perfil bioquímico à buscar insulinorresistencia • Perfil Lipídico • MAPA/Holter PA
--	--

Tabla 5. Estudio Recomendado