

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA EN CASOS CLÍNICOS

PROBLEMAS REALES, SOLUCIONES PRÁCTICAS

Grupo de Trabajo de Hipertensión Secundaria
de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial



HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA EN CASOS CLÍNICOS

Problemas reales, soluciones prácticas



Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial Secundaria de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Aparicio, Lucas
Barontini, Marta
Castellaro, Carlos
Cianfagna, Daniela
De Miguel, Valeria
Díaz, María Alicia
Harnaiz, María
Lupi, Susana
Marín, Marcos
Márquez, Diego
Sabio, Rodrigo

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o la de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a GADOR S.A. de toda responsabilidad al respecto.

Autores del Grupo de Trabajo de Hipertensión Secundaria

Aparicio, Lucas

Médico clínico.

Médico de planta de la sección Hipertensión Arterial del Hospital Italiano de Buenos Aires.
Coordinador del Grupo de Trabajo de Hipertensión Secundaria de Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

Barontini, Marta

Médica endocrinóloga.

CEDE. Centro de Endocrinología y Metabolismo “Dr. Bergadá”. Htal. de Niños R. Gutiérrez”. CABA.

Castellaro, Carlos

Médico nefrólogo.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). CABA.

Cianfagna, Daniela

Médica clínica.

Medica especialista en Medicina Interna.

Servicio de Clínica Médica. Hospital Juan A. Fernández. CABA.

De Miguel, Valeria

Médica clínica endocrinóloga.

Médica del servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Díaz, María Alicia

Médica clínica.

Médica especialista en Medicina Interna.

Servicio de Clínica Médica. Hospital Gral. de Agudos Ignacio Pirovano. CABA.

Lupi, Susana

Médica endocrinóloga.

Jefa de Sección, División Endocrinología del Hospital. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Marín, Marcos

Médico cardiólogo.

Coordinador de la sección Hipertensión del Hospital Italiano de San Justo.
Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

Márquez, Diego

Médico nefrólogo.

Staff Sector Nefrología - Staff Unidad HTA. Hospital San Bernardo. Salta.
Director Médico de INNUS - Instituto de Nefrología y Nutrición de Salta.

Sabio, Rodrigo

Médico clínico.

Especialista en Medicina Interna. Jefe departamento de Docencia Hospital SAMIC de Alta Complejidad de El Calafate, Santa Cruz.

Autores invitados

Caruso, Gustavo

Médico clínico.

Jefe de la sección Hipertensión Arterial del Hospital J. M. Ramos Mejía.

Espeche, Walter

Médico clínico.

Jefe de Sala de Clínica Médica, Hospital San Martín de La Plata.

Prof. Adjunto de Medicina Interna, Cátedra D, FCM, UNLP.

Iturzaeta, Adriana

Médica pediatra, nefróloga infantil, especialista en hipertensión arterial.

Médica de planta de Consultorios Externos de Pediatría del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. CABA.

Orfanos, Romina

Médica endocrinóloga.

Miembro del Departamento de Suprarrenal de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM).

Palacios, Karina

Médica cardióloga. Especialista en Hipertensión Arterial y Ecocardiografía.

Médica de planta del Servicio de Cardiología y Consultorio de Cardio-oncología Hospital Teodoro Álvarez. Staff del Departamento de Cardio-oncología Instituto Alexander Fleming

Salazar, Martín

Médico clínico.

Profesor de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

Jefe de Docencia e Investigación y Ex Jefe de Servicio de Clínica Médica Hospital San Martín, La Plata.

Vaccari, Marina

Médica pediatra, cardióloga infantil, especialista en hipertensión arterial.

Médica del área de Hipertensión Arterial del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. CABA.

PRÓLOGO

La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) reiterando su compromiso con la comunidad y los profesionales de la salud ha generado un nuevo material educativo, en forma de libro, con el título “*Hipertensión Arterial Secundaria en casos clínicos*”, y me ha concedido el honor de escribir su prólogo.

La hipertensión arterial continúa siendo uno de los principales problemas médico-sanitarios con metas incumplidas, caracterizado por la persistencia de un índice de control alarmantemente bajo. Las estrategias para mejorar este indicador deben abarcar un amplio abanico de herramientas que tenga en cuenta múltiples enfoques. Acorde a lo propuesto por las entidades sanitarias nacionales e internacionales, estas estrategias deben ser renovadas continuamente. Fiel a ese desafío, la SAHA ha producido este trabajo, con la expectativa de contribuir de manera concreta a enfrentar este serio problema.

La hipertensión arterial secundaria existe, siempre y cuando la pensemos y la busquemos de manera sistemática en las situaciones clínicas indicadas. Son un porcentaje minoritario, pero significativo, los pacientes hipertensos que la padecen. Sin embargo, la importancia de encontrarla radica en que, en la mayoría de las situaciones, el manejo y tratamiento necesario para enfrentarla es distinto al de la hipertensión arterial esencial. Esa diferencia es fundamental, no solo por la posibilidad de facilitar el control de la hipertensión arterial, sino esencialmente para reducir los riesgos y la alta tasa de eventos graves que sufren estos pacientes.

El enfoque que el libro le da al tema queda plasmado en el subtítulo “*Problemas reales, soluciones prácticas*”. Partiendo de situaciones clínicas, a las que frecuentemente nos enfrentamos los profesionales de la salud en la atención de pacientes hipertensos, y usando el conocimiento especializado basado en evidencias, se plantean estrategias fundamentadas con el mejor conocimiento disponible. El foco está puesto en lograr, en cada caso particular, el pensamiento que nos acerque a conseguir el objetivo de control de la presión arterial y de reducir eventos de una manera práctica y costo/efectiva.

El Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial Secundaria de la SAHA, estuvo a cargo de la elaboración de este proyecto, con la dedicación y el compromiso de los miembros que integran los distintos subgrupos. El mismo muestra con claridad, simpleza y enfoque práctico la mayor parte de los aspectos relevantes a tener en cuenta según los variados orígenes de esta condición clínica. Han hecho un trabajo minucioso, complementario e integrado que brinda al lector la posibilidad de pensar de una manera racional a sus pacientes, y potenciales portadores de las situaciones referidas, orientándolos en la sospecha clínica, cómo estudiarlos y, eventualmente, de qué manera tratarlos de una forma específica y acorde a cada situación.

Es así que ante un paciente que, por las condiciones clínicas que se describen en el libro, se sospeche pueda ser portador de una forma secundaria de hipertensión arterial, ya sea de origen renal o de las arterias renales, de alguna causa endocrina, inducida por consumo fármacos o favorecida por la obesidad, o por el síndrome de la apnea obstructiva del sueño, implicará para cada una de estas situaciones conocer cómo aproximarse al diagnóstico, qué estudios específicos realizar para confirmarlo, y de ser así decidir cuáles son las mejores alternativas terapéuticas. De eso se trata el libro.

Felicitaciones a los autores por el logro y a la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, por brindar el marco y soporte que esta obra requiere.

Felipe Inserra
Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial
Período 2013 - 2015

GLOSARIO

A: Adrenalina

ACTH: Adrenocorticotrofina

ACV: Accidente cerebrovascular

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AIT: Accidente isquémico transitorio

Angio-RMN: Angio resonancia magnética nuclear

Angio-TC: Angio tomografía computada

AP: Aldosterona plasmática

APA: Adenoma productor de aldosterona

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

ARM: Antagonista del receptor mineralocorticoide

ARP: Actividad renina plasmática

ARP: Actividad de renina plasmática

AVM: Ácido vainillin-mandélico

CA: Catecolaminas

CAVS: Cateterismo adrenal venoso selectivo

COAO: Coartación de aorta

CR: Concentración de renina plasmática

CV: Cardiovascular

DBO: Daño de órgano blanco

DBT: Diabetes mellitus

ECG: Electrocardiograma

ERC: Enfermedad renal crónica

Feo: Feocromocitoma

FRVC: Factores de riesgo cardiovascular

HAP: Hiperaldosteronismo primario

Hb: Hemoglobina

HTA: Hipertensión arterial

Hto: Hematocrito

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IAM: Infarto agudo de miocardio

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

MAPA: Monitoreo ambulatorio de presión arterial

MDPA: Monitoreo domiciliario de presión arterial

MNs: Metanefrinas

NA: Noradrenalina

NEM: Neoplasia endócrina múltiple

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PGL: Paraganglioma

PQR: Poliquistosis renal autosómica dominante

RAAR: Relación aldosterona / ARP

RACR: Relación aldosterona / CR

SDH: Succinato deshidrogenasa

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAC: Tomografía axial computada

UH: Unidades Hounsfield

VHL: Von Hippel Lindau

VI: Ventrículo izquierdo

VR: Valores de referencia

ÍNDICE

Prólogo	V
Glosario.....	VII
Índice.....	IX
1. Introducción	1
<i>Marcos Marín</i>	
2. Enfermedad renal crónica	4
<i>Carlos Castellaro - María Alicia Díaz</i>	
3. Estenosis de la arteria renal aterosclerótica	13
<i>Diego Márquez</i>	
4. Displasia fibromuscular	21
<i>Lucas S. Aparicio</i>	
5. Hiperaldosteronismo primario	30
<i>Susana Lupi - Marcos Marín - Romina Orphanos</i>	
6. Feocromocitomas y paragangliomas	44
<i>Marta Barontini - Valeria De Miguel</i>	
7. Hipertensión inducida por fármacos	58
<i>Karina Palacios - Rodrigo Sabio</i>	
8. Desórdenes respiratorios del sueño	67
<i>Gustavo Caruso - Daniela Cianfagna</i>	
9. Hipertensión arterial y obesidad	78
<i>Walter Espeche - Martín Salazar</i>	
10. Hipertensión arterial en pediatría	86
<i>Adriana Iturzaeta - Marina Vaccari</i>	
Anexo	97

1. Introducción

Marcos Marín

La HTA sigue siendo la primera causa de muerte prematura en el mundo y esto se debe fundamentalmente a tres motivos. El primero, su alta prevalencia; el segundo, su alto impacto cardiovascular, y el último, y quizás el más importante, su bajo grado de control. Se estima que en nuestro país la prevalencia de HTA se acerca al 50% de la población adulta ⁽¹⁾.

Si bien la inmensa mayoría de los pacientes padecen de HTA primaria, esencial o idiopática, hay un porcentaje no despreciable de éstos que padecen alguna causa secundaria de HTA. Desde hace mucho tiempo está en discusión la verdadera prevalencia de HTA secundaria, que puede oscilar entre un 5 y 15%, dependiendo básicamente si se trata de prevalencias en centros de atención primaria o en centros especializados ⁽²⁾. Distinguir en forma precoz estas formas secundarias de HTA es importante, fundamentalmente porque disponemos de un tratamiento médico o quirúrgico específico, y que, en muchos casos, de modo especial en jóvenes, podemos hablar de curación de la enfermedad.

A pesar de haber encontrado y tratado adecuadamente una causa secundaria, la presión arterial no siempre vuelve a la normalidad. Esto indica que algunos pacientes con hipertensión secundaria tienen HTA esencial concomitante o que la remodelación vascular ha tenido lugar hasta el punto de no retorno. Por lo tanto, en pacientes con una causa potencialmente reversible de HTA, la detección y el tratamiento temprano son importantes para minimizar y evitar cambios irreversibles en la vasculatura sistémica que pueda agravar la hipertensión persistente.

En cada consulta médica que nos enfrentamos a un paciente con probable HTA nos debemos plantear 3 grandes objetivos ⁽³⁾.

1. Confirmar que el paciente tiene HTA a través de una correcta medición de la presión arterial en el consultorio y muchas veces fuera del consultorio.
2. Estratificar el riesgo cardiovascular global de nuestro paciente, valorando los factores de riesgo, el daño de órgano blanco y las condiciones clínicas asociadas.
3. Por último, sospechar o identificar alguna causa posible de hipertensión arterial secundaria.

La primera reflexión, en relación con la HTA secundaria, sería encontrar el equilibrio entre aquellos que realizan la búsqueda sistemática en todos nuestros pacientes y aquellos que descartan el hacerlo. Definitivamente, la primera opción no

es costo-efectiva y podría quebrar el sistema de salud; mientras que la segunda opción es privarle a un paciente la posibilidad de curar su enfermedad o de tener un tratamiento más específico. Ambas posturas deberíamos dejarlas de lado y sospechar alguna causa secundaria en:

- Hipertensos jóvenes, menores de 40 años
- Hipertensos severos y resistentes
- Hipertensos con un alto índice de sospecha clínica

Los índices de alta sospecha clínica surgen del trípole diagnóstico universal que consta de: anamnesis, examen físico y rutina de laboratorio.

En la anamnesis, vamos a interrogar entre otros, dos antecedentes vinculados a la sospecha de HTA secundaria. En primer lugar, drogas que puedan aumentar la presión arterial, que será abordado en un capítulo especial y síntomas que nos puedan orientar:

- Crisis de cefalea, sudoración y palpitaciones
- Episodios de calambres musculares, debilidad muscular y tetania,
- Ronquidos, somnolencia diurna
- Historia familiar de enfermedad renal (riñón poliúístico)
- Abrupta falla de control de la HTA previamente controlada
- Edema agudo de pulmón recurrente
- Antecedentes de NEM-2A, NEM-2B, enfermedad de Von Hippel Lindau.

En el examen físico, prestaremos atención a signos sugestivos de HTA secundaria:

- Hallazgos del síndrome de Cushing (facies, estrías, giba, obesidad central, acantosis)
- Facies del hipotiroideo o hipertiroideo
- Estigmas en piel de neurofibromatosis
- Disminución de los pulsos periféricos y de la presión arterial en tobillo
- Cuello corto y ancho, retrognatia, escala de Mallampati III-IV
- Patrón *non-dipper*

En la rutina del laboratorio, algunos índices nos obligan a descartar alguna causa secundaria:

- Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos
- Anemia
- Aumento de la creatinina plasmática
- Hipercalcemia
- Hipo o hipertiroidismo
- Hematuria
- Proteinuria
- Infecciones urinarias

A su vez, a los pacientes menores de 40 años, los podemos dividir en 3 segmentos etarios ⁽⁴⁾.

Los niños menores de 12 años donde la prevalencia de HTA secundaria puede ser de hasta un 70-85%, siendo las más frecuentes, la enfermedad renal parenquimatosa, la coartación de la aorta y las causas monogénicas.

En los adolescentes entre 12 y 18 años, la prevalencia baja a 10-15% con las mismas causas que los niños.

En los adultos jóvenes entre 19 y 40 años, la prevalencia sigue en baja, entre un 5-10% y a las causas anteriores se suma la displasia fibromuscular, especialmente en las mujeres.

Aunque la proporción de pacientes con HTA secundaria puede ser pequeña, en términos absolutos, no es para desestimar, si se tiene en cuenta la alta prevalencia de HTA. El desafío clínico es optimizar los recursos, evaluar costo-efectividad, teniendo en cuenta, la epidemia de la HTA y el beneficio que pueden tener algunos pacientes si se logra curar o controlar mejor su HTA.

El rol fundamental del médico clínico o de atención primaria es sospechar una causa secundaria, una vez confirmado el diagnóstico de HTA, valorando la estratificación del riesgo cardiovascular y el daño de órgano blanco. Luego, y teniendo en cuenta los índices de sospecha clínica, podrá efectuar el primer paso en la búsqueda de alguna causa secundaria de HTA. En el caso que el primer paso en la cascada del algoritmo siga siendo positivo; dada la complejidad en la confirmación diagnóstica y las alternativas terapéuticas en varias causas identificables de HTA, las guías nacionales e internacionales en HTA, recomiendan derivar a un médico especialista para su mejor manejo ⁽³⁻⁴⁾.

Bibliografía

1. Lamelas P, Díaz R, Orlandini A, Avezum A, Oliveira G, Mattos A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in Latin American countries. *J of Hypertension*. 2019; 37: 1813-1821
2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245-1254.
3. Marin M, Bendersky M, Páez O y col *Rev Arg Cardiol* 2018; 86(2): 1-53.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2018; 36: 1953-2041.

2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Carlos Castellaro - María Alicia Díaz

Caso clínico

Mujer de 42 años concurre a la consulta por HTA no controlada, medicada con valsartán 160 mg/día, amlodipina 5 mg/día y atorvastatina 10 mg/día. Adjunta MPA con valores de PA sistólica > 140 mmHg y PA diastólica < 90 mmHg (promedio de 14 tomas 149/87 mmHg), MAPA 6 meses previo a la consulta con HTA sostenida sin descenso nocturno (promedio 24 hs 145/85 mmHg, diurno 152/89 mmHg y nocturno 139/82 mmHg). Sedentaria, presenta obesidad con IMC 30,9, circunferencia abdominal 121 cm y ascenso progresivo de urea y creatinina en los últimos años. Niega tabaco y eventos CV previos. Refiere madre con IRC e HTA, fallecida a los 68 años por arritmia fatal en contexto de internación por insuficiencia cardíaca, estando en plan de tratamiento sustitutivo renal y padre con HTA. Laboratorio: urea 97 mg/dl, creatinina 1,79 mg/dl, (MDRD 33 ml/min/1,73 m², CKD-EPI 34 ml/min/1,73 m²), proteinuria 150 mg/día, Hto 35%, Hb 11,5 g/dl, ferritina 450 ng/ml, glucemia 106 mg/dl, calcemia total 8,4 mg/dl, fosfatemia 4,8 mg/dl, parathormona 84 pg/ml, colesterol total 169 mg/dl

a. *¿Cuál es su sospecha diagnóstica?*

.....

b. *¿Cómo define a los pacientes con ERC?*

.....

c. *¿Cómo enfocaría a un paciente con deterioro de la función renal?*

.....

d. *¿Cuál es el rol de los estudios diagnósticos incluida una biopsia renal, si se justificara en este escenario?*

.....

e. *¿Cuál sería el tratamiento antihipertensivo para un paciente con daño renal?*

.....

En este caso la paciente tiene HTA no controlada pese al tratamiento con dos drogas, detectándose disfunción renal, con un filtrado glomerular de 34 ml/min/1,73 m² por CKD-EPI. Deberíamos preguntarnos en primer lugar por qué tiene disfunción

renal y luego si podríamos tratar específicamente la causa o si no hay tratamiento específico y también cómo ofrecemos nefroprotección.

Para contestar la primera pregunta, se deben confirmar las cifras de creatinina, medir y/o calcular el filtrado glomerular y la proteinuria, y solicitar una ecografía renal para evaluar morfología renal, el tamaño del riñón, el espesor cortical y la presencia de quistes y tumores. Nuestra paciente presenta múltiples quistes en ambos parénquimas renales y en el hígado. Este dato asociado al antecedente materno de disfunción renal e HTA nos orienta a una poliquistosis renal autosómica dominante.

Diagnosticada la causa probable de IRC, y sin tratamientos curativos a la vista, debemos controlar la PA para evitar la progresión de la nefropatía, sobretodo lo no relacionado con la enfermedad específica y los eventos CV. Actualmente, la paciente se encuentra con 2 vasodilatadores y en el caso del ARAII, se suma un conocido efecto nefroprotector. O sea, una parte del mecanismo está tratado, pero en los pacientes con filtrado glomerular bajo, otro mecanismo hipertensivo toma relevancia; la retención hidrosalina por la disminución de unidades funcionales renales.

Se decide iniciar tratamiento con furosemida por el bajo filtrado glomerular, si bien en estos valores aún no hay contraindicación en el uso de tiazidas, y sólo se necesita ajustar la dosis para lograr la diuresis-natriuresis deseada. Otra opción sería el uso de antialdosterónicos, que son una buena opción terapéutica por su reconocido efecto antifibrótico. Un ejemplo es la finerenona, que en el estudio FIDELIO en nefropatía diabética logró el objetivo de alcanzar un deterioro $\geq 40\%$, y un descenso de PA sistólica de 2,8 mmHg versus 0,08 mmHg del grupo placebo ⁽¹⁾.

Luego de aumentar a valsartan 320 mg + amlodipina 10 mg + furosemida 60 mg por día se logra la normotensión. Si los valores de PA persistieran $> 140/90$, estaríamos ante una HTA resistente, que nos obligaría a continuar el algoritmo terapéutico. Antialdosterónicos como cuarta droga o en su defecto bloqueadores simpáticos centrales como clonidina o alfametildopa (los pacientes con IRC presentan una importante hiperactividad simpática) o vasodilatadores como hidralazina, minoxidil o doxazosina (bloqueador alfa-1 periférico) podrían ser también una buena opción en este escenario. Finalmente, el MAPA control a 6 meses mostró una PA promedio de 24 hs de 123/73 mmHg, diurno de 120/75 mmHg y nocturno de 119/58 mmHg con patrón dipper.

Actualización del tema

Es importante discernir si la HTA no controlada genera daño renal o, si es la enfermedad renal primaria o secundaria la que genera HTA.

Respecto a lo primero, raramente un hipertenso esencial genera un daño renal significativo. Para que esto suceda, se requieren condiciones adquiridas que dañen el parénquima renal. La llamada nefropatía hipertensiva no tiene un patrón

histológico definido y comparte características con la DBT, la obesidad y/o el envejecimiento. Dicho de otro modo, las comorbilidades alteran los mecanismos de autorregulación pre, intra y post-glomerulares, permitiendo la acción directa de la pulsatilidad y la carga hipertensiva sobre el parénquima, favoreciendo su destrucción.

Desde el punto de vista genético, hay asociaciones vinculadas al daño renal. Por ejemplo, los afroamericanos tienen el doble de riesgo de desarrollar daño renal que los no afroamericanos ⁽²⁾ y en el estudio AASK se identificó al gen APOL-1 para el desarrollo de nefropatía ⁽³⁾. Es decir que, ante un paciente con HTA y daño renal, la entidad menos probable es la disfunción renal secundaria a HTA leve a moderada, con excepción de portadores de APOL-1.

Punto clave

- La HTA leve a moderada difícilmente genere un daño renal significativo

Con respecto a que el daño renal sea el causante de HTA, es importante discutir los mecanismos involucrados. La ERC y la IRC son estados de elevado estrés oxidativo e inflamación, responsables entre otras cosas del remodelado arterial y no son más que la respuesta protectora del organismo en el intento de controlar la causa. Esta respuesta inflamatoria altera la función endotelial y las propiedades mecánicas de la arteria ^(4,5), favoreciendo la rigidez arterial, disminuyendo la producción de óxido nítrico y aumentando la endotelina-1, que a su vez altera aún más al endotelio, generando un círculo vicioso responsable de eventos ulteriores ^(6,7). Esto se conoce como envejecimiento vascular acelerado (EVA). El endotelio activado es proinflamatorio y favorece la aterosclerosis y eventos CV. Además, esto aumenta el tono vascular y la fibrosis ⁽⁸⁾, y la pérdida concomitante de nefronas funcionantes favorece la retención de agua y sal. En el registro CRIC, con pacientes con IRC estadios 3-5, se describe una prevalencia de HTA que aumenta con el deterioro funcional hasta el 91% en el último estadio. Otros autores refieren una prevalencia de HTA resistente > 50% en una población similar ⁽⁹⁾.

Punto clave

- La ERC/IRC genera HTA y, eventualmente, HTA de difícil control por remodelación vascular con aumento de la resistencia periférica y del volumen intravascular.

Podemos definir a la ERC como una alteración de la función renal o evidencia de daño renal > 3 meses de evolución. La ERC engloba a la IRC, que se define como un

filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ de superficie corporal. El concepto de ERC es independiente de la causa que la genera y requiere biopsia renal. La proteinuria, hematuria y aumento de la creatinina plasmática son marcadores de ERC, aún con filtrados glomerulares conservados. Para identificar hematuria microscópica, un análisis de sedimento de orina es suficiente, y para identificar proteinuria las dos formas validadas son la determinación cualitativa por tira reactiva y la cuantitativa a través de orina de 24 hs o en su defecto la relación de albúmina/creatinina en muestra de orina aislada.

Punto clave

- La ERC implica alteraciones de origen renal y no necesariamente deterioro funcional.

El filtrado glomerular puede medirse por clearance de creatinina, pero suele tener un margen de error ante la dificultad de medir adecuadamente la creatinina plasmática, la urinaria y el volumen recolectado durante las 24 hs. Para corregir esta dificultad se utilizan fórmulas con factores de corrección como sexo, edad y raza, siendo MDRD y CKD-EPI las más utilizadas y desarrolladas para pacientes con filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min}$ y en condición clínica estable. No son extrapolables a obesos, asiáticos, amputados o caquéticos.

Punto clave

- La IRC se define como filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ y/o proteinuria $> 300 \text{ mg/día}$ por más de 3 meses de duración.

Pese a que mucho se discute sobre el objetivo de PA, es poca la evidencia en ERC ya que la mayoría de los ensayos clínicos con evaluación de riesgo de eventos CV excluyen a pacientes con deterioro moderado a severo de la función renal. La recomendación hoy, para pacientes con nefropatía crónica derivan de los resultados de los estudios MDRD, AASK y REIN₂^(10,3,11):

- La organización KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (organización no gubernamental sin fines de lucro y responsable de las recomendaciones en pacientes con enfermedad renal) publicó en 2012:
 - Pacientes NO proteinúricos $< 140/90 \text{ mmHg}$.
 - Pacientes proteinúricos $< 130/80 \text{ mmHg}$.

En septiembre de 2017, luego del estudio SPRINT, que con objetivos intensivos de PA mostró beneficios no significativos sobre la mortalidad y protección de eventos

CV, la organización KDIGO cambió las recomendaciones a PA sistólica < 120 mmHg, dejando en claro la importancia del criterio médico, el cuidado de poblaciones especiales y la importancia de considerar tomas de PA estandarizadas ⁽¹²⁾.

- La Sociedad Europea de Hipertensión Arterial en 2018 recomendó inicio farmacológico por encima de 140/90 mmHg y con objetivos de PA sistólica entre 130-139 mmHg, sugiriendo objetivos más bajos en pacientes individuales y a criterio médico. En caso de nefropatía no diabética y proteinuria > 1 g/día, se pueden plantear objetivos de PA sistólica entre 110-120 mmHg ⁽¹³⁾.

Con respecto al tipo de drogas, lo importante es reducir la PA a objetivos con la/s droga/s que así lo permitan. En el caso particular de los pacientes con proteinuria > 300 mg/g se sugiere utilizar bloqueadores del SRAA. La misma sugerencia para pacientes con DBT e HTA. Disminuir la PA, desactivar los mecanismos proinflamatorios, optimizar la hemodinamia glomerular son razones de elección del bloqueo del SRAA como primera opción terapéutica.

Puntos clave

- Objetivo de PA sistólica \leq 130-139 mmHg en proteinúricos y/o diabéticos y PA diastólica > 70 mmHg para protección CV y renal en pacientes con nefropatía (ESH 2018).
- Objetivo de PA sistólica < 120 mmHg (KDIGO 2020).
- Bloqueo del SRAA como tratamiento en pacientes proteinúricos y/o diabéticos.

Como vimos, la ERC y en particular la IRC generan una cascada inflamatoria vascular responsable de la alta prevalencia de HTA, así como de resistencia al tratamiento

Este aumento de la postcarga, junto a la acción directa de la IRC sobre el miocardio es responsable de la disfunción del VI, sobre todo diastólica ^(14,15). En la evolución de esta disfunción cardíaca, la hipotensión y no la HTA pasa a ser la situación clínica más ligada al mal pronóstico CV ⁽¹⁶⁾. El descenso progresivo de la PA en contexto de mayor rigidez arterial solo es explicado por la caída del gasto cardíaco. Por ello es fundamental el reconocimiento fisiopatológico del daño y generar acciones farmacológicas y no farmacológicas anti remodelado. Una de ellas es el temprano control de la PA.

Punto clave

- El control de la PA en etapas iniciales del daño renal es fundamental para retardar la progresión de la misma y las complicaciones CV.

Poliquistosis renal (PQR) autosómica dominante

La PQR autosómica dominante es una enfermedad hereditaria, crónica, multiorgánica y progresiva caracterizada principalmente por el desarrollo y progresivo crecimiento de múltiples quistes llenos de líquido en ambos riñones y otros órganos ⁽¹⁷⁾. Su prevalencia estimada oscila entre 1/500 a 1/2.000 personas. Constituyen entre un 6 y un 10% aproximadamente de la población en diálisis o trasplante renal, siendo una enfermedad de gran impacto social ⁽¹⁸⁾. La tasa de mortalidad es casi 3 veces superior a la población general ⁽¹⁷⁾.

Dos mutaciones genéticas se relacionan con la fisiopatología del daño renal (genes PKD1 o PKD2). El desarrollo de los quistes comienza cuando estos genes sufren una mutación, que reduce la entrada de calcio a las células, lo que conlleva a un aumento en la proliferación celular, cambios en la morfología de las células y entrada de líquido en los quistes. Con el tiempo, los quistes se desprenden de la nefrona donde se originaron, modificando la estructura del órgano y produciendo un deterioro de la función renal ^(17,19).

La PQR se diagnostica por las manifestaciones clínicas, que suelen aparecer en la tercera o cuarta década de la vida ⁽²⁰⁾. Más allá de la oportunidad clínica para el diagnóstico, la ecografía abdominal es la primera herramienta diagnóstica ⁽¹⁸⁾ tanto para el diagnóstico como para hacer el cribado en familias de afectados y en el seguimiento de pacientes con enfermedad conocida ⁽²¹⁾. Los criterios ecográficos diagnósticos para PQR son la presencia de menos de 2 quistes renales, lo cual ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo > 40 años. La HTA es la presentación inicial más frecuente, apareciendo en el 50-75% de los casos y usualmente precede al comienzo de la ERC. Es más frecuente en hombres, comenzando en forma temprana y se diagnostica alrededor de los 40 años ⁽²²⁾.

El aumento del tamaño renal desempeña un papel importante en el desarrollo de la HTA en los pacientes con PQR autosómica dominante con función renal normal ⁽²³⁾. La HTA es multifactorial, pero la activación del SRAA juega el papel más importante y sería debido al progresivo agrandamiento de los quistes que causan disminución del flujo arteriolar renal e isquemia secundaria por los efectos compresivos. Además, han sido implicados también la secreción ectópica de los componentes del SRAA en los riñones poliquísticos, por lo cual la renina, angiotensinógeno, la enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II y los receptores de angiotensina II serían producidos en el epitelio de los quistes y de los túbulos dilatados del riñón poliquístico y causarían la retención de sodio y agua en los túbulos distales. Esto último podría ser responsable de la HTA en las etapas iniciales. Por otro lado, la activación del SRAA incrementa el tono simpático ⁽²²⁾. Algunos autores sostienen que la disfunción endotelial podría ser el defecto primario, previo a la HTA y a la IRC

y que luego esta disfunción se acentúa a medida que la HTA avanza ⁽²⁴⁾. Otros mecanismos implicados son elevadas concentraciones de eritropoyetina, alteraciones del manejo tubular de sodio e incremento de los niveles de vasopresina ⁽¹⁸⁾.

La utilización del MAPA o MDPA son diagnósticas en esta población, en especial para detectar HTA enmascarada. La prevalencia de HTA enmascarada es mayor que en la población general hipertensa y si ésta no es tratada conlleva a DOB ⁽²³⁾. La aparición de HTA es más precoz en los pacientes con mutaciones en PKD₁ que en PKD₂ ⁽¹⁸⁾.

Punto clave

- El MAPA como herramienta diagnóstica en PQR es importante por la mayor prevalencia de HTA enmascarada que en la población general hipertensa.

El estudio HALT-PKD-A en pacientes < 50 años, poliquísticos en fases muy precoces de la enfermedad con función renal conservada demostró que el control intensivo de la PA ambulatoria de 95-110/60-75 mmHg proporciona beneficios evidentes con respecto al control estándar de la PA < 130/80 mmHg en relación con una menor velocidad de crecimiento renal y una mejoría del perfil CV ⁽²⁵⁾. Por lo tanto, parece razonable buscar este objetivo más estricto de PA teniendo en cuenta la tolerancia individual.

Punto clave

- Dado que el principal mecanismo etiológico en la génesis de la HTA parece ser la activación del SRAA, los IECA y ARA II son los antihipertensivos de primera línea.

Con respecto al tratamiento en la PQR, es razonable pensar que la progresión de la enfermedad se va a demorar con un tratamiento más específico. El tolvaptán es el primer fármaco aprobado dirigido a retrasar el desarrollo y crecimiento de los quistes en esta enfermedad. Es un antagonista de los receptores de vasopresina V₂ que reduce la secreción de fluidos al interior del quiste y la proliferación celular ⁽²⁶⁾.

Conclusiones

Un paciente con HTA y daño renal tiene en esta condición la principal causa de su HTA. La prevalencia de HTA y eventos CV tienen una relación directa con el deterioro funcional renal, así como una mayor tasa de resistencia al tratamiento. Más allá del control de la PA, es fundamental disminuir la progresión de la nefropatía ya que allí radica el principal factor del estado hipertensivo. El inadecuado control de la

PA en las etapas iniciales generará trastornos funcionales miocárdicos que estarán implicados en el desarrollo de los eventos CV de los pacientes en etapas terminales de su IRC y/o tratamiento sustitutivo. En el caso específico de la PQR autosómica dominante, no existe un tratamiento preventivo y/o curativo de la misma, aunque el uso de Tolvaptán puede ser una alternativa para disminuir la progresión de la nefropatía.

Bibliografía

- George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., et al. for the FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219-2229
- MRFIT trial: Multiple Risk Factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982. Sept 24; 248 (82). 1465-1477.
- Wright JT et al. AASK Trial: The African American Study of kidney disease and hypertension. *J Clin Hypertension* 2003; (2) 159-167.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
- Drechsler M, Megens RTA, Van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010;122:1837-1845.
- Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31:1267-1276.
- Avolio A, Butlin M, Liu YY, Viegas K, Avadhanam B, Lindsay G. Regulation of arterial stiffness: cellular, molecular and neurogenic mechanisms. *Artery Res*. 2011; 5:122-127.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92: 26-36.
- Thomas G. Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: A report from the CRIC study. *Hypertension* 2016. Feb; 67 (2): 387-396.
- Klahr S. et al. MDRD trial. Modification of Diet in Renal Disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877 - 84.
- Ruggenti P et al. Rein-2 Trial: Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939 - 46
- Cheung A., Chang T et al. Blood pressure in chronic kidney disease: Conclusions from a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019; 95: 1027-1936.
- Williams B, Mancia G. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Europ. Heart J*. 2018 Vol 39, Issue 33. 3021-3104
- Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH: Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(Suppl 1):S79- S91.
- Tyralla K, Amann K: Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int*. 2003; Suppl 63(84):S80-S83,
- Barberato SH, Bucharles SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R: Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:457-462.
- Libro Blanco de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) en España. Alianza frente a la PQRAD. Edición 2016. ISBN: 978-84-945753-0-3.
- Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Revisión 2020.
- Torra R. Tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med Clin (Barc)*. 2013.
- P. Fraile Gómez, P. García-Cosmes, L. Corbacho Becerra, J.M. Tabernero Romo. Análisis clínico de una población con poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* 2010;30(1):87-94.
- Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Jo-hnson J-AM. Diagnóstico por ecografía. 3a ed. Madrid: El Sevier; 2006; p.372-373.
- Vinod Krishnappa, MBBS, Poornima Vinod, MD, Divya Deverakonda, and Rupesh Raina. Autosomal dominant polycystic kidney disease and the heart and brain. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* June 2017, 84 (6) 471-481;

23. L. Sans Atxe, A. Roca-Cusachs, R. Torra, F. Calero, P. Arias, J. Ballarin, P. Fernández-Llama. Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure. *Nefrología* 2010;30(5):567-72.
24. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2003 Oct; 64(4):1381-8.
25. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255-2266.
26. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Vicente E. Torres. *N Engl J Med* 2017;377:1930-42.

3. ESTENOSIS DE LA ARTERIAL RENAL ATEROESCLERÓTICA

Diego Márquez

Caso clínico

Mujer de 61 años, derivada al consultorio de HTA por presentar registros de hipertensión en domicilio. Medicada con enalapril 10 mg, amlodipina 5 mg, indapamida 1,5 mg por la mañana desde 1 año antes. Refiere haber presentado en los últimos 2 meses cifras tensionales elevadas y haber consultado en 2 oportunidades a guardia por disnea a mínimos esfuerzos. En dichas oportunidades refiere haberse constatado una PA sistólica > 180 mmHg que se interpretó como crisis hipertensivas, recibiendo medicación antihipertensiva endovenosa y dada de alta.

Trae un MAPA basal con PA promedio de 139/88 dipper. En la consulta se constata 150/80 mmHg, se le aumenta la dosis de amlodipina a 10 mg, y se le solicita un ecodoppler de arterias renales. Se la recita a la semana, persistiendo hipertensa y se solicita nuevo MAPA control.

Antecedentes personales: enfermedad de Graves hace 30 años, tratada con yodo radioactivo. Actualmente hipotiroidea con levotiroxina 150 mcg/día. Además, DBT tipo 2 de 12 años de evolución, con insulina glargina 30 U/día y menopausia desde hace 4 años, habiendo recibido los dos primeros años terapia de reemplazo hormonal. Madre hipertensa desde los 70 años.

Examen físico: peso 71,5 kg, talla 163 cm, examen respiratorio y cardíaco sin particularidades, PA 156/85 mmHg, frecuencia cardíaca 65 lpm. Exoftalmos bilateral, sin edemas. Laboratorio: Hb 10,9 g/dl, creatinina 1,1 mg/dl, natremia 142 mEq/L, kalemia 4,6 mEq/L, colesterol total 201 mg/dl, LDL 131 mg/dl, HDL 35 mg/dl, triglicéridos 175 mg/dl, glucemia 135 mg/dl, Hb glicosilada 7,3%, TSH 1,7 mcg/dl, natriuria de 24 hs de 175 mEq, Kaluria de 24 hs de 69 mEq, proteinuria de 211 mg/24 hs. Volumen urinario 2700 ml/24 hs, MDRD 54 ml/min/1,73 m².

Ecocardiograma: hipertrofia del septum ventricular y disfunción diastólica leve. Ecodoppler de arterias renales: riñón derecho 9,83 cm, riñón izquierdo 10,4 cm. Velocidad pico sistólica en arteria renal derecha de 182 cm/seg (índice de resistencia 0,92) y arteria renal izquierda de 132 cm/seg (índice de resistencia 0,6).

a. *¿Cuál es su impresión diagnóstica?*

.....

b. *¿Los hallazgos del eco-doppler de arterias renales pueden justificar las crisis hipertensas de esta paciente?*

.....

c. *¿Ante un hallazgo de ecografía doppler renal normal descartaría usted la posibilidad de HTA renovascular?*

.....

d. *¿Qué estudios le solicitaría?*

.....

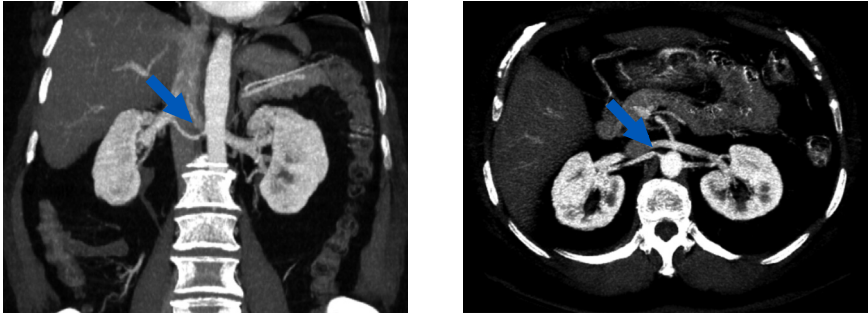
e. *¿Modificaría el tratamiento?*

.....

Se trata de una paciente con HTA no controlada con 3 drogas, DBT y DOB (hipertrofia cardíaca y microalbuminuria) con crisis hipertensivas recientes. La presencia de DBT de más de 10 años de diagnóstico y dislipidemia son entidades que podrían acelerar el proceso aterosclerótico y dificultar el control de su HTA. Si bien se encontraba con tratamiento en dosis submáximas, si consideramos sus dos episodios de disnea y una caída del filtrado glomerular podemos sospechar la posibilidad de una HTA secundaria y el inicio del algoritmo de estudio por posible HTA renovascular. Para iniciar la pesquisa, el ecodoppler de arterias renales es el método de screening de elección por su bajo costo, repetibilidad y ausencia de radiación. El aumento en la velocidad pico sistólica aumentaría la sospecha diagnóstica con valores de corte patológicos de > 180 cm/seg con un índice renal-aórtico $> 3,6$ (sensibilidad y especificidad de 62 y 91% respectivamente) ^(1,2).

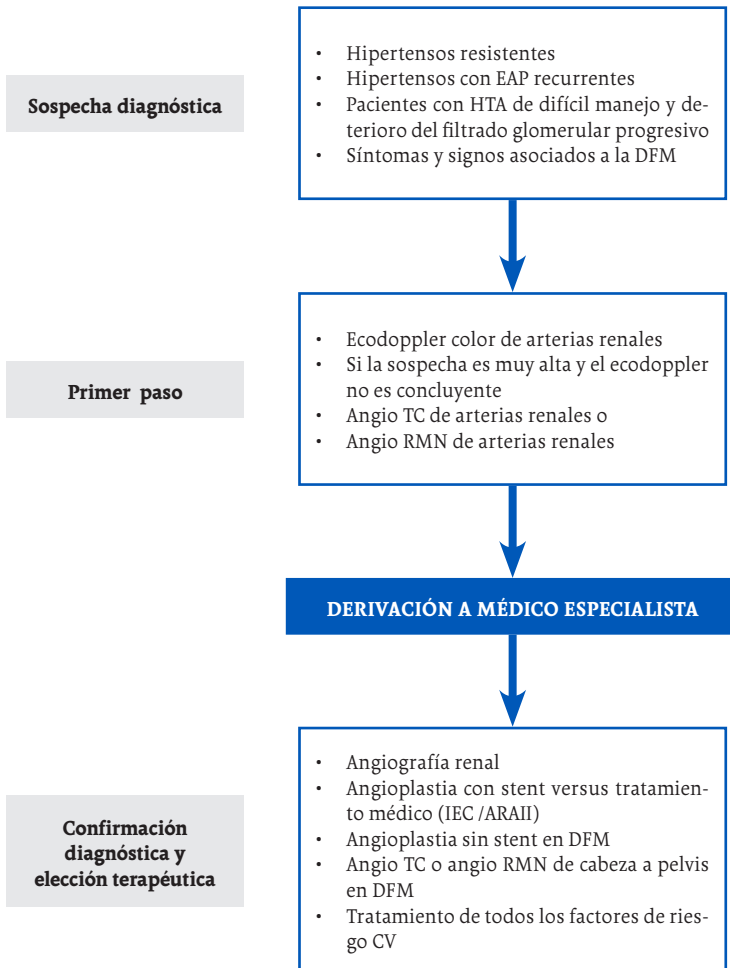
Por otro lado, la ausencia de lesiones no descarta el diagnóstico si el grado de sospecha clínica es alto, ya que es un método operador dependiente. En ese caso necesitaremos una angio-TC o angio-RMN para caracterizar anatomía y extensión de la lesión. En el caso de esta paciente se realizó una angio-TC (Figuras 1 y 2). En dicho estudio objetivamos estenosis en la arteria renal derecha. La angio-TC tiene una sensibilidad del 90-100% y especificidad del 97% en estenosis mayores al 50% ⁽³⁾. Similar tasa de sensibilidad y especificidad fueron reportados para la angio-RMN (90 y 94%, respectivamente) ⁽⁴⁾.

Retomando el caso clínico, a raíz de los resultados se agregó rosuvastatina 20 mg/día y ácido acetilsalicílico 100 mg/día y se aguardó el resultado del MAPA, que trae a los 30 días presentando PA controlada. Se le solicitó un ecodoppler de vasos de cuello que informó placas fibrocálcicas en bulbo carotídeo derecho no significativas y una ergometría graduada de esfuerzo en la que no presentó aumento excesivo de PA ni alteraciones en ECG, resultando una prueba suficiente para la edad y negativa para isquemia. La paciente no repitió crisis de HTA hasta la actualidad ni disnea y persiste con función renal estabilizada.



Figuras 1 y 2. Angio-TAC que evidencia arteria renal derecha con estenosis de 2,3 mm y dilatación postestenótica. Ambos riñones presentan perfusión conservada.

Algoritmo diagnóstico de HTA renovascular



Actualización del tema

Distintos estudios clínicos intentaron determinar si la revascularización de estos lechos vasculares podría mejorar tanto la PA como la isquemia que genera sobre los órganos afectados. Es importante destacar que la HTA renovascular puede ser generada por distintas etiologías (estenosis por aterosclerosis, displasia fibromuscular, trauma renal, disección aórtica, embolias, entre otras), siendo la más frecuente la aterosclerótica ⁽⁵⁾, y constituye una de las principales causas de HTA resistente ⁽⁶⁾. Considerando la causa aterosclerótica, las lesiones inicialmente suelen presentarse en el ostium al ser áreas de mayor turbulencia, y en general aparecen después de los 50 años. Estudios epidemiológicos con eco-doppler demostraron que 6,8% de los > 65 años tenían enfermedad renal vascular con tasas de oclusión mayor al 60%, llegando al 25% en mayores de 70 años ⁽⁷⁾. Independientemente de la prevalencia descrita, es importante destacar que estas lesiones generalmente producen mínimas alteraciones hemodinámicas y son silentes. Cuando las lesiones ocupan la luz vascular y además producen síndromes clínicos de alto riesgo con deterioro renal, insuficiencia cardíaca o una HTA resistente se suelen considerar significativas, es decir, con relevancia clínica hemodinámica, generando una disminución en la presión de perfusión renal con isquemia ⁽⁸⁾. La isquemia renal activa el SRAA produciendo vasoconstricción periférica, aumento de reabsorción de sodio, remodelado vascular y activación del sistema nervioso simpático ⁽⁹⁾. Dado que, en muchos casos a pesar de la reducción en el flujo plasmático renal, la oxigenación del parénquima renal se encuentra preservada, el tratamiento antihipertensivo en pacientes sin deterioro progresivo de la función renal puede ser bien tolerado, sin producir repercusión clínica ni de laboratorio ⁽¹⁰⁾. Cuando la estenosis es unilateral el riñón afectado sufre hipoflujo y el contralateral sufre las consecuencias de la HTA sistémica, generando hiperfiltración y barotrauma producto de la activación neurohumoral ⁽¹¹⁾. Cuando esto se mantiene en el tiempo llega la injuria renal, proteinuria y lesión renal de tipo focal y segmentaria ⁽¹²⁾. La presentación clínica de la HTA renovascular varía desde asintomática, con alto grado de subdiagnóstico a HTA de difícil manejo, insuficiencia cardíaca, ACV o deterioro renal progresivo ^(3,4).

Punto clave

- La HTA renovascular puede ser multicausal. Es más frecuente la aterosclerótica.

Diagnóstico

Sospecha clínica

En pacientes con HTA de difícil manejo que presenten insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón tipo “flashing” o fallo renal evolutivo, considerar la po-

sibilidad de estenosis de arteria renal. El “gold standard” para el diagnóstico es la angiografía por sustracción digital ⁽¹³⁾, que es un método costoso e invasivo, y por ello se aconseja utilizar otros métodos no invasivos primero. ⁽¹⁴⁾.

Un estudio ecográfico normal no descarta la posibilidad de que el paciente tenga efectivamente una estenosis, por lo que estudios no invasivos como la angio-TC y angio-RMN de arterias renales son una excelente opción que muestra localización anatómica, extensión y tipo de lesión ^(4,13). Las principales limitaciones de la angio-TC son la nefrotoxicidad por contraste y la radiación, y en el caso de la angio-RMN con gadolinio, la fibrosis nefrogénica sistémica en pacientes con fallo renal (filtrado glomerular < 30 ml/m²/min) ⁽¹³⁾.

Puntos clave

- La HTA renovascular se sospecha con HTA de difícil manejo, insuficiencia renal progresiva o insuficiencia cardíaca congestiva.
- El screening puede iniciarse con un ecodoppler de arterias renales.
- Un doppler normal no la descarta, por lo que angio-TC o angio-RMN pueden confirmar el diagnóstico. El estándar de oro es la angiografía.

Tratamiento de la HTA renovascular

El tratamiento antihipertensivo consiste en normalizar la PA reduciendo la mortalidad CV y preservar la función renal. En los años 60 comenzaron los reportes de tratamiento quirúrgico en estenosis de arteria renal para restablecer el flujo. Si bien en algunos pacientes el resultado fue favorable en el manejo de la PA y la función renal, hubo alta morbimortalidad en pacientes añosos ateroscleróticos ⁽¹⁴⁾. Con la introducción de los inhibidores del SRAA el manejo cambió drásticamente. Hasta hace unos años su uso estaba contraindicado en pacientes con estenosis de la arteria renal por el riesgo de fallo renal agudo e hiperkalemia. En la actualidad, constituyen el tratamiento de elección, incluso en pacientes con estenosis bilateral ⁽¹⁵⁾, ya que en esta patología la isquemia renal mantiene activado el SRAA ⁽¹⁶⁾. Considerando que la estenosis de la arteria renal suele ser causa de HTA resistente, esta población suele requerir combinaciones farmacológicas, por lo que la adición de un calcio antagonista y un diurético suelen ser efectivos en la mayoría de los pacientes sin necesidad de realizar nuevos estudios o métodos invasivos ⁽¹⁷⁾. El abordaje terapéutico debe incluir una estatina y antiagregantes plaquetarios. Asimismo, se debe indicar cesación tabáquica y optimizar el control glucémico en los pacientes con DBT. Una vez instaurado el tratamiento médico es muy importante lograr adherencia por un riesgo de progresión en las estenosis del 30-50% en 3-5 años ⁽¹⁷⁾. Con el

desarrollo de los procedimientos hemodinámicos, esta patología recobró interés y diversos ensayos clínicos fueron desarrollados para valorar si la revascularización podía restablecer por un lado la función renal y asimismo mejorar el control de PA.

Estudios más importantes sobre HTA renovascular

El estudio STAR no evidenció diferencias entre el tratamiento médico comparado con tratamiento médico + angioplastia con stent para progresión de enfermedad renal. Sin embargo, el 30% de los pacientes incluidos en el grupo revascularización tuvieron una estenosis < 50% y en definitiva no eran candidatos a revascularizar ⁽¹⁸⁾. Posteriormente el ASTRAL no evidenció diferencias significativas para ningún punto final, aunque los pacientes sometidos a revascularización necesitaron menos antihipertensivos. La principal limitación de este estudio es que sólo el 60% de los pacientes incluidos tenían una estenosis > 70% ⁽¹⁹⁾. Finalmente, en el estudio CORAL ⁽²⁰⁾, luego de 43 meses no se observaron diferencias entre el grupo revascularización versus el grupo con terapia farmacológica, y en cuanto a control de PA evidenció una modesta diferencia en los pacientes revascularizados (-2,3 mmHg; 95% CI, -4,4 a -0,2; P=0,03) ⁽²⁰⁾.

Los resultados del STAR, ASTRAL y CORAL fueron reconsiderados en los últimos años porque tenían enfermedad moderada, con menos del 20% con oclusión arterial severa (estenosis > 80%) y más del 25% tenían PA controlada. Se excluyeron pacientes con HTA refractaria, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal progresiva, que usualmente son remitidos para revascularización por sus médicos de cabecera ⁽²¹⁾. De ello surge la principal pregunta: ¿a quién revascularizar? Debemos tener presente que no existen criterios clínicos ni de imágenes que nos permitan predecir la evolución que tendrá un paciente con estenosis de la arteria renal ⁽³⁾. El manejo del paciente debe ser individualizado. En este sentido la gran mayoría de pacientes controlarán su PA con tratamiento médico y un control eficiente de los factores de riesgo CV. Luego de optimizar el tratamiento queda la posibilidad eventual de angioplastia con stent a pacientes con HTA resistente, insuficiencia cardíaca o progresión de la insuficiencia renal sin otra causa clara ⁽²²⁾.

Puntos clave

- Los estudios que compararon terapia médica versus terapia médica + stent, no mostraron diferencias significativas.
- Es mandatorio el uso de IECA o ARA-II de elección. La asociación de antihipertensivos es necesaria para lograr los objetivos terapéuticos.
- La revascularización con stent se aconseja en pacientes con síndromes clínicos de alto riesgo como HTA resistente, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal progresiva.

El futuro

Se considera que la falta de mejoría en pacientes que fueron revascularizados puede deberse a un riñón isquémico con cambios irreversibles con remodelado y pérdida de la microvasculatura distal, cambios inflamatorios, fibrosis y apoptosis⁽²³⁾. Si bien el mantenimiento de una función renal normal a expensas del riñón contralateral es frecuente, el fenómeno isquémico progresa en el riñón estenótico irreversiblemente y abrir una arteria estenosada no es garantía de mejoría y recuperación. En el futuro se verá la capacidad terapéutica de estrategias experimentales como la administración intra-renal de derivados endoteliales, células progenitoras, y factores de crecimiento para recuperar la función endotelial y la microcirculación otros blancos de intervención en la homeostasis mitocondrial^(24,25).

Conclusiones

El abordaje terapéutico de la HTA renovascular aterosclerótica no se encuentra agotado. De momento la terapia con angioplastia y stent queda reservada para los síndromes clínicos de alto riesgo: HTA resistente, insuficiencia cardíaca y fallo renal progresivo. La gran mayoría de pacientes se beneficia con terapia médica solamente, la cual debe ser en dosis máximas toleradas. Es mandatorio el uso de IECA o ARA-II y la asociación de otros antihipertensivos para lograr un control adecuado de la PA. Asimismo, sería adecuado agregar una estatina y ácido acetilsalicílico.

Bibliografía

- Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman ML, Harley JD, Zaccardi MJ, Strandness DE Jr. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1991;39(6):1232-1239.
- Zachrisson K, Herlitz H, Lönn L, Falkenberg M, Eklöf H. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta Radiol.* 2017;58(2):176-182.
- Prince M, Tafur JD, White CJ. When and How Should We Revascularize Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis? *JACC Cardiovasc Interv.* 2019, 25;12(6):505-517.
- Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, Fezoulidis IV, Stefanidis I. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *RenFail.* 2007;29(3):295-302
- Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, Katsimardou A, Christou K, Piperidou A, et al. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):24-29
- Calhoun DA, Schiffrin EL, Flack JM. Resistant Hypertension: An Update. *Am J Hypertens.* 2019;32(1):1-3.
- Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, et al. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol.* 1998; 18:221-227.
- De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1851-1855.
- Lerman LO, Textor SC, Grande JP. Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009; 52:196-203.
- Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, et al. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension.* 2010; 55:961-966.
- Keddis MT, Garovic VD, Bailey KR, Wood CM, Raissian Y, Grande JP. Ischaemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: clinical and histopathological correlates. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:3615-3622.

12. Alkhunaizi AM, Chapman A. Renal artery stenosis and unilateral focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29:936–941.
13. Herrmann SM, Textor SC. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2018; 31(2):139–149.
14. Textor SC, Misra S, Oderich GS. Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future. *Kidney Int.* 2013; 83:28–40.
15. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1403–1409.
16. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9:1199–1206.
17. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation.* 1998; 98:2866–2872
18. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(12):840–8.
19. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(20):1953–62
20. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, et al. EF, CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(1):13–22.
21. Textor SC. Management of renovascular hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2020; 35(6):627–635.
22. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:366–375.
23. Chade AR. Understanding and managing atherosclerotic renovascular disease: still a work in progress. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1862
24. Eirin A, Zhu XY, Jonnada S, Lerman A, van Wijnen AJ, Lerman LO. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Improve the Renal Microvasculature in Metabolic Renovascular Disease in Swine. *Cell Transplant.* 2018; 27(7):1080–95.
25. Chade AR, Kelsen S. Reversal of renal dysfunction by targeted administration of VEGF into the stenotic kidney: a novel potential therapeutic approach. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302(10):F1342–50.

4. DISPLASIA FIBROMUSCULAR

Lucas S. Aparicio

Caso clínico

Mujer de 45 años, fumadora, con historia de tinnitus derecho y migraña desde los 20 años, medicada con topiramato 100 mg por día. Madre fallecida a los 38 años por cardiopatía en el posparto de su hermano menor. La paciente a los 29 años tuvo un parto inducido por HTA a las 38 semanas de gestación, sin complicaciones, con controles de PA normales en el puerperio.

A los 32 años, en un examen preocupacional se constata una PA de 180/95 mmHg, por lo que se le indica amlodipina 5 mg/día y se le solicita un MAPA que muestra un promedio de 24 hs de 142/90 mmHg, con patrón dipper. Se realiza un laboratorio con hemograma, glucemia, hepatograma, ionograma, perfil tiroideo y función renal, con valores normales. Se le modifica el tratamiento a amlodipina/benazepril 5-10 mg y a las 2 semanas por persistencia de HTA se titula a 5-20 mg.

A los seis meses consulta con un neurólogo por un migraña, tinnitus derecho y sensación de “torrente pulsátil” en el lado derecho, constatándose una PA de 145/88 mmHg, por lo cual le solicita una angio-RMN de cerebro y vasos de cuello y se le indica naratriptán 2,5 mg a demanda. La resonancia muestra una deformación en el contorno vascular de la carótida interna, con patrón en pila de monedas y un pequeño aneurisma en la arteria comunicante anterior. Los neurólogos deciden conducta expectante y la derivan a un cardiólogo.

El cardiólogo constata nuevamente HTA en la consulta, por lo que le rota el tratamiento a una triple combinación de valsartan 160 + amlodipina 10 mg + hidroclorotiazida 25 mg una vez al día, y le pide una ergometría que resulta negativa para isquemia miocárdica y un ecocardiograma que informa una hipertrofia del septum interventricular de 1,2 cm. Seis meses después la paciente consulta nuevamente por migraña, que no cede con analgésicos ni triptanos y concurre a la guardia, en donde la encuentran con una PA de 150/90 mmHg. En la guardia la derivan a la sección especializada en donde le solicitan un estudio diagnóstico para evaluar HTA secundaria.

a. *¿Cuál es su sospecha diagnóstica?*

.....

b. *¿Qué estudio/s diagnóstico/s sospecha que se le pudo haber solicitado en el centro de HTA al que fue derivada?*

.....

c. *¿Qué síntomas sugestivos de displasia fibromuscular puede encontrar en el caso clínico?*

.....

d. *¿Qué lesiones asociadas a displasia fibromuscular encuentra en los estudios solicitados por neurología?*

.....

e. *¿Puede haber una conexión entre la historia de la madre y la de ella?*

.....

f. *¿Se podría haber sospechado la lesión displásica de la arteria renal a partir de la lesión carotídea y el aneurisma intracerebral hallado previamente mientras le estudiaban la migraña?*

.....

En este caso, nos encontramos con una paciente mujer de mediana edad con HTA no controlada con dos drogas. No puede ser catalogada aún como hipertensa resistente, por no estar con dosis máximas de 3 drogas antihipertensivas incluyendo un diurético. Sin embargo, a esta paciente le encontraron una lesión carotídea en patrón de pila de monedas que confirma el diagnóstico de displasia fibromuscular, y una lesión asociada a la displasia que es el aneurisma. Los síntomas que presenta la paciente, es decir migraña, tinnitus y sensación de torrente pulsátil, están típicamente asociadas a la afectación cervical de la displasia (Tabla 1); y la historia de la madre puede hacer sospechar algún componente hereditario. En este contexto clínico, ya que la displasia fibromuscular es una enfermedad sistémica que virtualmente puede afectar las arterias a cualquier nivel, es lógico la sospecha de la presencia de una afectación de la arteria renal como causante de la HTA.

Tabla 1.

Signos y síntomas clínicos asociados a displasia fibromuscular	
Renal	Cervical/cerebral
HTA en jóvenes	ACV, AIT, amaurosis fugaz
HTA resistente a drogas	Migraña
HTA maligna o acelerada	Sensación de “torrente pulsátil en los oídos (whooshing)
Riñón pequeño unilateral	Tinnitus pulsátil
Soplo abdominal	Síndrome de Horner

El estudio diagnóstico que se realizó fue una angio-TC renal, que mostró una estenosis puntual proximal en la arteria renal izquierda asociada a una dilatación postestenótica sin signos de aterosclerosis asociada. De la misma manera, se podrían haber pedido una angio-RMN renal o una angiografía renal, ya que los tres estudios hubiesen evidenciado probablemente el mismo diagnóstico anatómico. La ventaja de la angio-TC es que es un estudio no invasivo y accesible, en el que se visualizan muy bien las lesiones ateroscleróticas asociadas, y en este caso la ausencia de las mismas afianza un diagnóstico de displasia. La angiografía, al ser un estudio invasivo, debería solicitarse si se realizará la angioplastia en el momento, teniendo en cuenta sus eventuales complicaciones. Tiene la ventaja de poder medir gradientes de presión pre y post-estenóticos que son importantes en el momento de decidir una intervención, pero la mayor parte de las veces puede ser diferida a un segundo momento posterior a la angio-RMN o angio-TC.

Con respecto a la anatomía de la arterial renal, el hecho de ser una lesión puntual (clasificada por consenso como displasia fibromuscular focal) y el carácter proximal de la lesión, puede hacer que el médico tratante sospeche en primera instancia una causa aterosclerótica de enfermedad renovascular, pero no debemos dejar de pensar que se trate de una displasia, sobre todo ante una paciente joven que ya tiene lesiones displásicas y lesiones asociadas en otros territorios. Vale recordar que las displasias de tipo focal se pueden encontrar en cualquier parte de la arteria renal, incluyendo la región del ostium, en contraposición a las imágenes más clásicas (en pila de monedas o collar de perlas, clasificadas por consenso como lesiones multifocales), que en general se encuentran a nivel medial y distal de la arteria. En estos casos la ausencia de lesiones ateroscleróticas simplifica mucho el diagnóstico.

En el caso clínico planteado se decidió la reperfusión de la arteria renal izquierda mediante dilatación con balón, y realizar un control imagenológico con doppler cada 6 meses los primeros dos años. La paciente evolucionó favorablemente sin complicaciones después de la intervención, y a las 48 horas se suspendió la amlodipina por presentar tendencia a la hipotensión. Se le mantuvo una mínima dosis de perindopril 5 mg a la mañana y se le solicitó un MDPA una semana después que arrojó valores de 115/75 mmHg promedio, por lo que finalmente la paciente pudo reducir la dosis final de IECA a 2,5 mg. La evolución subjetiva de la mejoría del tinnitus no fue la de particular mejoría, aunque sí la de cefalea.

Actualización del tema

Generalidades

La displasia fibromuscular es una enfermedad de las arterias de pequeño y mediano calibre, de índole no-aterosclerótico y no-inflamatorio, que surge de una proliferación celular anormal en la pared que distorsiona su arquitectura y puede

generar estenosis, disecciones y aneurismas ⁽¹⁾. Afecta mayoritariamente, pero no en forma exclusiva, a mujeres ⁽²⁾, a nivel de las arterias renales, carótidas y vertebrales, y hoy por hoy se la considera una afección sistémica multi-arterial, en la que cualquier territorio puede verse afectado, ya que se han reportado casos en otras áreas vasculares como en las arterias ilíacas, femorales, braquiales y mesentéricas ⁽³⁾. La displasia fibromuscular puede ocurrir en forma esporádica o familiar, ya que se ha sugerido una herencia autosómica dominante, aunque en los registros actuales los casos familiares son minoritarios ⁽⁴⁾. Todavía no hay identificados tests genéticos específicos con aplicabilidad clínica diagnóstica ⁽⁵⁾.

Su relación con la HTA se da cuando existe una afectación de la arteria renal que produce una estenosis hemodinámicamente significativa, en general produciendo un gradiente translesional importante (esto es, una diferencia de presión pre y post-lesional) ⁽⁶⁾. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la presión aumenta son variados, no dependen exclusivamente de la activación de la renina y dependen de si la lesión es uni o multifocal ⁽⁷⁾.

Punto clave

- La displasia fibromuscular es una enfermedad sistémica multi-arterial

Crterios diagnósticos y tipos de displasia fibromuscular

Por consenso internacional ⁽⁸⁾, y dada la imposibilidad en la práctica clínica de obtener biopsias de la lesión, se considera que el diagnóstico se realiza visualmente por la anatomía, definiendo dos tipos de lesión displásica, que se pueden encontrar en sitios arteriales ya sea a nivel renal, cervical, vertebral, mesentérico, axilar, ilíaco, braquial, hepático, intracraneal e incluso coronario:

1. Tipo multifocal: son lesiones con apariencia de “collar de perlas o pilas de monedas” en ausencia de exposición a agentes vasoconstrictores (simpaticomiméticos y ergotamínicos) y ausencia de compromiso aórtico (hipoplasia o coartación de aorta). Pueden ser uni o bilaterales, y comprometer los tercios medial y distal de la arteria, así como las porciones proximales de las ramificaciones de primer nivel. Este aspecto angiográfico correlaciona bien con lesiones fibrodisplásicas en la histología.
2. Tipo unifocal: estenosis solitaria de ≤ 1 cm del ostium, tronco o bifurcación. Dado que esta característica carece de especificidad, el diagnóstico se toma en cuenta analizando el contexto clínico por ejemplo cuando no hay lesiones ateroscleróticas ni otras enfermedades poco frecuentes que puedan confundir la imagen

(enfermedad de Takayasu o arteritis de células gigantes, compresión de arteria renal por ligamento arcuato, neurofibromatosis tipo 1, pseudoxantoma elástico, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Alagille, síndrome de Williams y síndrome de Turner). De todas formas, siempre se impone el criterio clínico ya que, muchas veces coexisten la displasia fibromuscular y las lesiones ateroscleróticas, sobre todo a medida que pasa el tiempo sin diagnóstico. Se ha llegado a diagnosticar displasia en pacientes mayores de 75 años. En estos casos también sirve conocer la presencia o ausencia de lesiones asociadas a la enfermedad: los aneurismas, las disecciones y la tortuosidad arterial.

Abordaje diagnóstico de la displasia fibromuscular renal

Cuando existe sospecha de displasia a nivel renal (ver [Tabla 1](#)) se aconseja comenzar con estudios no invasivos que permitan una adecuada visualización de la arteria. Si se opta por comenzar por eco-doppler renal, se aconseja que sea en un centro especializado que tenga experiencia en visualizar este tipo de patología. La angio-TC es el test de elección porque visualiza muy bien pequeñas calcificaciones y permite diferenciar entre una estenosis ateromatosa y una displásica ⁽⁹⁾. Si hubiese contraindicaciones, la angio-RMN es una opción excelente ⁽¹⁰⁾. La confirmación diagnóstica con angiografía sigue siendo el patrón de oro.

Puntos clave

- Ante la sospecha de displasia fibromuscular renal, la angio-TC renal es de elección.
- El eco-doppler se puede usar como primera aproximación diagnóstica en centros especializados.
- La angio-RMN renal es una alternativa a la tomografía si hay contraindicaciones.

Abordaje diagnóstico de la displasia fibromuscular cerebrovascular

Cuando existe sospecha de displasia a nivel cervical o cerebral (ver [Tabla 1](#)), no hay por el momento datos suficientes como para recomendar un estudio de imágenes por sobre el otro. En la mayor parte de los centros, y dependiendo de la experiencia de cada uno, tanto la angio-TC como la angio-RMN son excelentes para el inicio. El eco-doppler se puede utilizar como evaluación inicial en centros especializados, aunque no sería el más adecuado para visualizar la porción distal de la carótida interna, vertebrales y arterias intracraneales. Dada la asociación de la displasia fibromuscular con aneurismas, es muy importante el rastillaje de aneurisma intracraneano. Para confirmación diagnóstica la angiografía sigue siendo el patrón de oro ⁽⁸⁾.

Punto clave

- Ante un hallazgo de displasia fibromuscular, sin importar el sitio vascular en el que fue hallado, se requiere de un rastillaje de aneurisma intracraneano, ya sea con angiotomografía o angi resonancia.

Abordaje de la displasia fibromuscular como enfermedad sistémica

Dado el carácter sistémico de la enfermedad, y de la posibilidad de que múltiples sitios vasculares se encuentren comprometidos (enfermedad multivaso)⁽³⁾, es muy importante que ante el hallazgo de una lesión displásica se realice un cribado de otras lesiones displásicas, así como de lesiones asociadas a la misma, como aneurismas y disecciones ocultas.

Punto clave

- Ante un hallazgo de displasia fibromuscular, sin importar el sitio vascular en el que fue hallado, se requiere de un rastillaje para displasia y lesiones asociadas desde el cerebro hasta la pelvis mediante angio-TC o angio-RMN.

Lesiones asociadas

Si bien la displasia fibromuscular es una enfermedad ligada a la producción de lesiones de índole estenótico, hoy se conoce que la prevalencia de aneurismas, disecciones (incluyendo disección coronaria espontánea) y tortuosidad arterial (entendida como una curva en forma de S con un ángulo muy marcado) es mayor en estos pacientes. Sin embargo, la presencia de estas lesiones en forma aislada no constituye de por sí un diagnóstico de displasia fibromuscular⁽⁸⁾.

Puntos clave

- Para realizar un diagnóstico de displasia fibromuscular, se requiere la presencia de al menos una lesión focal o multifocal. La presencia de aneurisma, disección o tortuosidad en forma aislada no alcanza para hacer diagnóstico.
- Si un paciente tiene una lesión focal o multifocal en un territorio vascular y además tiene una lesión asociada como aneurisma, disección o tortuosidad, se considera enfermedad multivaso (i.e., con compromiso de múltiples vasos).

Tratamiento de los pacientes con displasia fibromuscular y HTA

Tratamiento no invasivo

La mayor parte de los pacientes con displasia fibromuscular e hipertensión arterial van a requerir de medicación antihipertensiva para controlar su presión, un hecho que se vuelve particularmente significativo en aquellos pacientes que también tengan aneurismas asociados. Como no existe un objetivo de presión arterial que sea particular para esta población, se deberían utilizar los objetivos para la población general tal como lo especifican las guías más importantes ^(11,12). Si bien potencialmente se puede utilizar cualquier medicación antihipertensiva, se recomienda el uso de los IECA o ARA-II en el contexto de la enfermedad vasculo-renal ⁽¹¹⁾, así como los betabloqueantes cuando hay disección coronaria asociada a la displasia ⁽¹³⁾.

El uso de aspirina en bajas dosis (75-100 mg/día) puede ser razonable para prevenir complicaciones tromboembólicas ⁽⁸⁾. Asimismo, se aconseja el cese del hábito tabáquico debido a que es conocida la asociación del tabaquismo con peor pronóstico en los pacientes con displasia fibromuscular ⁽¹⁴⁾.

Tratamiento invasivo

La angioplastia transluminal percutánea debe considerarse cuando existe lesión renal con HTA asociada y no se han podido alcanzar niveles óptimos de PA mediante el uso de fármacos o medidas no farmacológicas o bien, cuando la lesión coexiste con deterioro de la función renal y nefropatía isquémica. Previa a la misma, el estudio angiográfico renal debería demostrar un gradiente de presión de al menos el 10% de la presión media aórtica (PA distal/PA aórtica < 0,90), para evitar angioplastiar lesiones, sobre todo multifocales, que no sean hemodinámicamente significativas. Asimismo, el gradiente de presión puede ser utilizado después de la intervención para demostrar el éxito del procedimiento ⁽¹⁵⁾. En la mayoría de los casos la dilatación con balón es el tratamiento de elección y acarrea muy buenos resultados sobre todo en los pacientes jóvenes con lesiones unifocales. En cambio, la utilización de stent en la displasia fibromuscular se ha visto relacionado con kinking y fractura del stent ⁽¹⁶⁾, y solamente se indicaría para el tratamiento de complicaciones después del procedimiento como disección o ruptura arterial.

La cirugía de revascularización se reserva para las lesiones displásicas muy complejas con gran alteración de la anatomía o compromiso de la bifurcación arterial o asociada a aneurismas o bien a complicaciones asociadas como disección progresiva, intentos fallidos de angioplastia o reestenosis ⁽¹⁷⁾.

Conclusiones

El enfoque actual de la displasia fibromuscular es la de pensar la enfermedad como de carácter sistémico con potencialidad para afectar múltiples arterias del

árbol vascular. En la clínica de HTA, el aumento de la presión arterial aparece cuando la enfermedad afecta las arterias renales y el esfuerzo terapéutico debería estar orientado por consenso a la reperfusión y al control de presión y función renal. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento no debería quedar circunscrito solamente al territorio renal, sino a la detección de otras lesiones asociadas y ante el hallazgo de éstas, se debería actuar en consecuencia con el tratamiento o las derivaciones adecuadas según el territorio afectado y mantener una mirada holística de la enfermedad en cuanto a su sintomatología.

Bibliografía

1. Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014; 32:1367–1378.
2. Kim ESH, Olin JW, Froehlich JB, Gu X, Bacharach JM, Gray BH, et al. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States registry for fibromuscular dysplasia. *J Am CollCardiol* 2013; 62:2026–2028.
3. Plouin P-F, Baguet J-P, Thony F, Ormezzano O, Azarine A, Silhol F, et al. High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients with Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension* 2017; 70:652–658.
4. Perdu J, Boutouryie P, Bourgain C, Stern N, Laloux B, Bozec E, et al. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens* 2007; 21:393–400.
5. Poloskey SL, Kim ESH, Sanghani R, Al-Quthami AH, Arscott P, Moran R, et al. Low yield of genetic testing for known vascular connective tissue disorders in patients with fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*.2012; 17:371–378.
6. Plouin P-F, Fiquet B, Bobrie G, Jeunemaitre X. (Fibromuscular dysplasia of renal arteries). *NephrolTher* 2016; 12 Suppl 1:S135–8.
7. Van Twist DJL, de Heer PWM, Houben AJHM, de Haan MW, de Leeuw PW, Kroon AA. Differences in renal hemodynamics and renin secretion between patients with unifocal and multifocal fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2018; 36:1729–1735.
8. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Journal of Hypertension*.2019; 37:1098.
9. Sabharwal R, Vladica P, Coleman P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. *European Journal of Radiology*.2007; 61:520–527.
10. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, Finot M, et al. Fibromuscular Dysplasia of the Main Renal Arteries: Comparison of Contrast-enhanced MR Angiography with Digital Subtraction Angiography. *Radiology*.2006; 241:922–929.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. ACC /AHA /AAPA /ABC /ACPM /AGS /Apha /ASH /ASPC /NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Clinical Practi.KIDNEYS.2018; 7:68–74.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041.
13. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am CollCardiol* 2017; 70:1148–1158.
14. O'Connor S, Gornik HL, Froehlich JB, Gu X, Gray BH, Mace PD, et al. Smoking and Adverse Outcomes in Fibromuscular Dysplasia: U.S. Registry Report. *J Am CollCardiol* 2016; 67:1750–1751.
15. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am CollCardiol* 2006; 48:1851–1855.

16. Wang LC, Scott DJ, Clemens MS, Hislop SJ, Arthurs ZM. Mechanism of Stent Failure in a Patient with Fibromuscular Dysplasia following Renal Artery Stenting. *Annals of Vascular Surgery*. 2015; 29:123.e19-123.e21.
17. Gottsäter A, Lindblad B. Optimal management of renal artery fibromuscular dysplasia. *Ther ClinRisk Manag* 2014; 10:583-595.

5. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Susana Lupi - Marcos Marín - Romina Orphanos

Caso clínico 1

Mujer de 31 años con HTA diagnosticada 2 años antes, en la semana 15 de su primer embarazo, medicada con alfametildopa 250 mg 3 veces por día hasta dos semanas posteriores al parto. Sin complicaciones durante su embarazo, sin proteinuria, parto normal, y recién nacido de 3.400 gramos. A los dos meses postparto se registraron valores elevados de PA en domicilio. Consultó a su médico clínico quien le solicitó un laboratorio, un ecocardiograma y un MAPA. El laboratorio mostró hemograma, glucemia, uricemia, creatinina, hormonas tiroideas, perfil lipídico, sedimento urinario y relación albúmina/creatinina en orina aislada normales. Potasio 3,2 mEq/L y sodio plasmático de 142 mEq/L. En el MAPA se constató HTA con PA promedio 24 hs de 136/92 mmHg, promedio diurno 138/94 mmHg, y promedio nocturno 128/88 mmHg, con patrón non dipper. El ecocardiograma doppler fue normal. Como antecedentes familiares, la madre de 62 años sana y el padre de 63 años con HTA desde los 35 años y, además presentó un IAM a los 44 años. Dos hermanos sanos. La paciente fue medicada con amlodipina 10 mg/día. No toma otra medicación, ni anticonceptivos orales. Al examen físico: peso 64 kg, altura 168 cm, IMC 22,7. El promedio de 2 mediciones de PA en los brazos fue 148/106 mmHg y 146/105 mmHg para el derecho e izquierdo, respectivamente. Frecuencia cardíaca 68 lpm regular, auscultación cardíaca y respiratoria normal, buenos pulsos periféricos, sin soplos abdominales, sin acantosis. Tiroides de 30 gramos sin nódulos palpables. Refiere suspensión de lactancia hace 2 meses. Ciclos menstruales regulares, refiere cansancio y debilidad muscular hace unos meses por lo que se descartó anemia y tiroideopatía y se derivó a un especialista para descartar HTA secundaria por presentar hipokalemia espontánea e HTA no controlada.

Análisis bioquímico de la consulta

Aldosterona plasmática (AP)	1.270 pg/ml (VR: sentado: 10-160, de pie: 40-310 pg/ml)
Actividad de renina plasmática (ARP)	0,2 ng/ml/h (VR: 1.3-3,3 ng/ml/h)
Concentración renina plasmática (CR)	1,1 mUI/ml (VR: 4,6-46 mUI/ml)
Kalemia	3,2 mEq/L
Sodio urinario (NaU 24 hs)	250 mEq/24 hs
Relación AP/ARP (RAAR)	635
Relación AP/ CR (RACR)	115

A partir de estos resultados se indica TAC de abdomen con protocolo para glándulas suprarrenales donde se constata una imagen nodular hipodensa de 2,2 cm en suprarrenal izquierda. Por la edad, la clínica, los resultados de laboratorio y TAC se decidió no realizar test confirmatorios, ni cateterismo adrenal. Se realiza adrenalectomía izquierda laparoscópica, y evoluciona en el postquirúrgico normotensa sin hipokalemia y sin tratamiento.

Laboratorio postquirúrgico

AP	180,7 pg/ml
ARP	2,3 ng/ml/hs
CR	43 mUI/l
RAAR	7,8
RACR	0,41

a. *¿Qué situaciones del cuadro clínico descrito le hacen sospechar de hiperaldosteronismo primario?*

.....

b. *¿Es relevante el antecedente del padre con IAM a una edad joven?*

.....

c. *¿En este caso, le hubiera solicitado pruebas de confirmación previa a la adrenalectomía?*

.....

d. *¿Es posible la normalización de la PA luego de la cirugía?*

.....

Se trata de una paciente joven con HTA durante el embarazo, sin controles por su patología. Presenta hipokalemia que muchas veces es subestimada y que se puede presentar de manera asintomática o de forma muy inespecífica como mialgias o debilidad general. Es decir, que en una paciente joven con HTA e hipokalemia debemos pensar en la posibilidad de un HAP. El antecedente del padre con HTA y DOB a edad temprana, es un dato que debe alertarnos para sospechar causas familiares de HAP y por lo tanto merece estudiarse al padre y si se confirmase HAP en él, plantear el estudio de cuadro familiar. Presentó una imagen adrenal izquierda, por lo cual dada su edad y la característica de imagen unilateral con contralateral normal, se indicó adrenalectomía izquierda laparoscópica, sin necesidad de realizar pruebas confirmatorias previas ni cateterismo adrenal con dosaje venoso adrenal de aldosterona, de acuerdo con las guías actuales de detección, diagnóstico y tratamiento de

la Sociedad Americana de Endocrinología. La paciente evolucionó normotensa, y el laboratorio postquirúrgico evidenció normalización hormonal.

Caso clínico 2

Varón de 58 años con HTA desde hace 10 años, tratado con diferentes esquemas terapéuticos con escasa respuesta. Nunca se realizó un MAPA. Actualmente con enalapril 20 mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día y atenolol 50 mg/día. Como antecedentes familiares el padre falleció a los 82 años por insuficiencia cardíaca. La madre vive, tiene 83 años y es hipertensa. Dos hermanos vivos, uno con HTA. Como factores de riesgo presenta dislipemia tratada con atorvastatina 20 mg/día, niega tabaquismo. No toma otra medicación. Ecocardiograma de hace 2 años con HVI, dilatación de aurícula izquierda y buena función ventricular, un ecodoppler de vasos de cuello con placas ateroscleróticas del 20% en ambas carótidas. El último laboratorio fue realizado hace 2 años con hemograma, creatinina, glucemia, uricemia, ionograma plasmático y perfil lipídico normales.

Al interrogatorio niega episodios de hipotensión ortostática, cefaleas, palpitaciones o sudoración profusa. No refiere adicciones a tóxicos. No presenta signos de hipercortisolismo e impresiona clínicamente eutiroides con una ecografía de tiroides de 35 g y sin nódulos. Realiza caminatas de 30 minutos todos los días y es adherente a los hábitos saludables. Pesa 86 kg, mide 178 cm y tiene un IMC de 27,2. Auscultación cardíaca y respiratoria normal, buenos pulsos periféricos sin soplos abdominales. El promedio de 3 mediciones de la PA es de 154/92 mmHg, frecuencia cardíaca 64 lpm.

El médico clínico suspende el atenolol en forma paulatina y le agrega amlodipina 10 mg/día. Con estas tres drogas se solicita un MAPA con PA promedio de 24 hs de 146/90 mmHg, diurno 148/93 mmHg, nocturno 136/86 mmHg y patrón non dipper, aunque el paciente descansó mal.

Dado que el paciente no alcanzó el objetivo terapéutico ambulatorio con 3 drogas se consideró HTA resistente y se derivó al especialista para descartar causas secundarias. En este contexto, se rotó la medicación a amlodipina 10 mg/día y doxazosina 4 mg/día por lo menos durante 15 días previos a realizar los dosajes hormonales y con dieta normosódica.

Resultados de laboratorio

AP	259 pg/ml
ARP	0,3 ng/ml/h
CR	8,7 mUI/l
RAAR	86,3
RACR	3

Cortisolemia	13 ng/ml
Adrenalina	12 ug/24 hs (VR: 0 a 8,5)
Noradrenalina	88 ug/24 hs (VR: 1,5-100)
Ácido vainillin mandélico	6 mg/24 hs (VR: 1,8-8,5)
Tirotrofina sérica	2,4 uUI/ml (VR: 0,4-4,5)

Por presentar RAAR y RACR elevadas con kalemia normal, se solicita prueba confirmatoria de HAP con sobrecarga salina.

	Basal	Postsobrecarga salina
AP (pg/ml)	390	355
ARP (ng/ml/h)	0,2	0,5
CR (mUI/h)	7,3	10
RAAR	195	71
RACR	5,34	3,55

Luego de interpretar la prueba, se decide solicitar TAC abdomen con *wash-out* para gándulas suprarrenales que informa:

1. Suprarrenal izquierda: nódulo adenomatoso de 2,11 x 2,22 cm de 4,5 UH, asciende a 27,7 UH en fase portal y disminuye a 3,4 UH en tiempos tardíos.
2. Suprarrenal derecha: nódulo adenomatoso de 1,1 x 0,8 cm de 9 UH sin contraste. La densidad precoz 48 UH y en tiempos tardíos es de 21 UH con lavado de 67%.

Por el hallazgo de masas adrenales bilaterales se decide realizar un CAVS secuencial y estímulo con ACTH (bolo 250 ug) con determinaciones de cortisol y aldosterona en ambas venas adrenales y periferia, basales, a 5, 10 y 15 minutos postestímulo, cuyos valores mostraron:

Periferia		basal	5 min	10 min	15 min
	Cortisol	6,2	9,9	10,1	10,8
AP	350	390	400	400	
Adrenal izquierda		basal	5 min	10 min	15min
	Cortisol	12,6	25	23	22
AP	470	> 1.500	> 1.500	> 1.500	
Adrenal derecha		basal	5 min	10 min	15 min
	Cortisol	5,5	6,7	9,1	9,2
AP	350	410	400	400	

En este caso el cateterismo no fue selectivo. La canulación no fue exitosa. Se opta por tratamiento farmacológico del paciente.

a. *¿Es necesaria la rotación de algunos fármacos previo a solicitar la RAAR?*

.....

b. *¿Por qué es necesaria la prueba confirmatoria de la patología?*

.....

c. *¿Por qué indica el cateterismo venoso adrenal?*

.....

d. *¿Qué significa que el cateterismo no es selectivo o concluyente, y qué implicancias tiene?*

.....

e. *¿Cuál es el tratamiento de elección para el tratamiento de esta patología, en esta situación?*

.....

Se trata de un paciente hipertenso resistente, con mal control de su PA al que hubo que rotarle los antihipertensivos para evitar falsos negativos y positivos en la interpretación de la RAAR. Las pruebas de screening fueron sospechosas de HAP y según guías debe confirmarse el diagnóstico por test de supresión, ya que un test de screening positivo puede no ser diagnóstico definitivo. Dado el hallazgo de imágenes bilaterales, y para decidir la mejor opción terapéutica, es fundamental realizar el CAVS.

El mismo CAVS es exitoso cuando se canalizan adecuadamente ambas venas adrenales, lo cual se evidencia a través de la medición de la cortisolemia que habitualmente es el doble de alto a nivel adrenal que, en la periferia, y responde al estímulo con ACTH por lo menos al triple y esto se expresa en el índice de selectividad. Si no es exitoso, no debe usarse para definir lateralización. Pero, si es exitoso, es el índice aldosterona corregida por la cortisolemia (cociente aldosterona/cortisolemia), la que orienta o no la lateralización. Si de un lado es menos que el triple que del otro, concluye bilateralidad, en cambio si del lado dominante demuestra ser 4 veces mayor al contralateral, se define como unilateral. En este caso, el cortisol correspondiente a la vena adrenal derecha, que es la que más cuesta canalizar, muestra valores que resultan ser similares a los de sangre periférica, es decir no fue selectivo (no se canalizó adecuadamente). Por todo esto, sumado a la edad del paciente, se opta por tratamiento farmacológico. Fue medicado con eplerenona 100 mg/día y valsartán 160 mg/día controlando sus valores de PA.

Actualización del tema

Generalidades

El HAP es un desorden que se caracteriza por una producción inapropiadamente alta de aldosterona, relativamente autónoma de sus principales reguladores fisiológicos de secreción como la angiotensina-II y el potasio plasmático y no es suprimible por la sobrecarga salina ⁽¹⁾. Esta entidad genera una excesiva reabsorción de sodio (Na⁺), cloro (Cl⁻) y agua mediante la activación del canal epitelial de Na⁺ sensible a amilorida (en túbulos distal y colector renal). La pérdida urinaria de potasio (K⁺), intercambiado por Na⁺ en la nefrona distal, puede provocar hipokalemia. La prevalencia de HAP fue aumentando en los últimos años, dado que previamente los métodos de pesquisa se dirigían a pacientes hipertensos con hipokalemia y representaba menos del 1% de las causas de HTA de origen endocrino. En los últimos años solo el 30% de los pacientes con HAP se presentan con hipokalemia ⁽²⁾.

El HAP es la forma curable más común de HTA y se asocia con una tasa excesiva de DOB mediado por complicaciones CV mayores en comparación con la HTA esencial primaria con un grado similar de elevación de la PA. A la fecha, su incidencia actual es del 5 al 13% de la población de hipertensos no seleccionados, 11,2% en centros especializados y más del 20% en pacientes con HTA resistente ^(3,4). La causa más frecuente de HAP es la hiperplasia adrenal bilateral o aldosteronismo idiopático, seguida por el APA, las formas familiares, la hiperplasia adrenal primaria unilateral y por último el carcinoma adrenal ⁽⁵⁾.

Población con alta sospecha de HAP

Si bien existe cierto disenso entre sociedades respecto a cuándo se debe estudiar el HAP, nuestro grupo sugiere estudiar a:

1. Pacientes con PA sostenida > 150/100 mmHg (en mediciones separadas, en días diferentes).
2. Hipertensos resistentes o hipertensos controlados con 4 drogas.
3. Hipertensos con hipokalemia (espontánea o inducida por diuréticos).
4. Hipertensos e incidentaloma adrenal.
5. Hipertensos con historia familiar de HTA de comienzo temprano o ACV < 40 años.
6. Familiares de primer grado de pacientes con HAP confirmado.
7. Hipertensos con SAOS.

Tanto la Sociedad de Endocrinología Americana ⁽¹⁰⁾ como la Japonesa, Taiwanesa y el Consenso de Aldosteronismo Primario Francés avalan estas indicaciones ⁽⁶⁻⁸⁾ pero discrepan en la cifra a partir de la cual hay que empezar a estudiar, siendo los más abarcativos los japoneses, que estudian a todos los hipertensos, y los más conservadores los franceses, que recién estudian con cifras > 180/110 mmHg. Algunas sociedades dejan de lado la asociación de HTA y SAOS como sospecha de HAP por considerar que todavía no está demostrada, y agregan la fibrilación auricular y el DOB no explicados por otras causas ^(3,9).

Alteraciones CV de la aldosterona

Son conocidos los efectos de la aldosterona en el remodelamiento y fibrosis vascular, sumado a los efectos sobre la PA generando inflamación y fibrosis vascular ⁽¹⁴⁾. La importancia de la pesquisa del HAP se basa en el mayor riesgo de mortalidad CV renal y cerebrovascular aún comparados con igual grado hipertensivo en hipertensos esenciales ^(11,12). Estos pacientes presentan un riesgo de fibrilación auricular 3,5 veces mayor que los hipertensos esenciales, duplicando la prevalencia de HVI y presentan 2,5 veces más riesgo de ACV comparados con los hipertensos de origen primario ⁽¹³⁾.

Diagnóstico

Estudios recientes han demostrado una mayor prevalencia de HAP en la población hipertensa. El uso de la RAAR ha permitido el diagnóstico de HAP en alrededor de un 10% de pacientes con HTA ^(14,15). La desaparición de los métodos por radioinmunoensayo ha llevado a ensayar otras formas de determinación de concentración de renina y más recientemente de aldosterona por quimioluminiscencia ⁽¹⁶⁾.

El diagnóstico de HAP tiene 3 etapas: una primera de screening dada por el RAAR, una segunda de pruebas de confirmación y una tercera de diagnóstico etiológico o de localización. Las etapas II y III son resorte del especialista.

Etapa I

La relación aldosterona/renina es el método de screening de elección. La AP se informa en pg/ml. Para realizar RAAR se debe correr una coma a la izquierda con lo cual el resultado se expresa en ng/dl que es como se usa en el numerador de este cociente; por ej: 1ng/dl = 10 pg/dl. En el denominador se utiliza ya sea ARP (que se expresa como ng/ml/hs) o CR (que se expresa como uUI/ml).

Se debe ser muy cuidadoso en la preparación del paciente y cumplir con las siguientes pautas:

1. Dieta normosódica 7 días previos al estudio. NaU > 140-200 mEq/24 hs.
2. Corregir con potasio en caso de hipokalemia para lograr un ionograma normal.

3. Medicación antihipertensiva

- Suspender betabloqueantes, diuréticos, IECA, ARA2, 2 semanas previas.
- Suspender estrógenos y espironolactona o eplerenona 4-6 semanas previas.
- Rotar medicación a antagonistas cálcicos o alfa bloqueantes que no interfieren con las determinaciones hormonales.

4. La extracción de sangre debería hacerse por la mañana en posición sentada al menos entre 5-15 minutos, luego de 2 hs de deambulaci3n.

Punto clave

- Para evitar falsos negativos o positivos en la RAAR, se debe rotar los fármacos antihipertensivos a alfa bloqueantes y/o antagonistas cálcicos.

Los valores normales dependen de las metodologías utilizadas: habitualmente se utiliza AP por RIA de 10-160 pg/ml (en reposo o sentado) y 40-310 pg/ml (de pie); la ARP por RIA de 1,3-3,9 ng/ml/hs; la CR por QLIA de 4,4-46,4 uUI/ml.

Existe amplia variabilidad en los puntos de corte de la normalidad según la bibliografía, que avala valores de corte de normalidad de RAAR, entre 20 y 50 ng/dl/ ng/ml/hs. Se recomienda para diagnóstico de HAP: demostrar una relación aumentada y con una AP > 15 ng/dl. En nuestro país, a partir de un trabajo de la Sociedad Argentina de Endocrinología, se fijó como punto de corte de normalidad de la RAAR un valor menor de 36 ng/dl / ng/ml/hs, mientras que cuando se utiliza la RACR el valor de corte es de 2,2. Este último valor, además de ser comparable con lo descripto en la bibliografía, se compara con el standard internacional ⁽¹⁶⁾.

Punto clave

- En nuestro país se considera patológico una RAAR con valores > 36, y una RACR por encima de 2,2. La relación alta se debe acompañar de una aldosterona plasmática > 150 pg/ml o 15 ng/dl.

Etapa II

Las pruebas confirmatorias se basan en demostrar la autonomía de la producción de aldosterona a través de alguna de las siguientes pruebas de supresión, con distintas metodologías y puntos de corte diagnósticos.

- Prueba de sobrecarga salina oral o endovenosa.
- Prueba de fludrocortisona.
- Prueba de captopril.

Las dos primeras buscan evidenciar si existe inhibición o no del eje mineralocorticoide frente a la expansión de volumen, ya sea por sobrecarga salina o farmacológica. El captopril como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina frena la producción de aldosterona y aumenta la de renina.

Aunque todavía no existe consenso, algunos grupos de trabajo en estos últimos años, proponen obviar las pruebas de confirmación en pacientes con RAAR ≥ 45 y pasar directamente a fase de localización. Otros evitan los tests confirmatorios en pacientes con hipokalemia, renina muy baja y aldosterona > 200 pg/ml⁽³⁾.

Etapa III

El diagnóstico etiológico o de localización se basa en la realización de una TAC o RMN de abdomen con protocolo de estudio para glándulas suprarrenales, aunque internacionalmente se considera al CAVS como estudio patrón de oro para la localización, y sólo se plantea que no debe utilizarse en < 35 años con HAP bioquímico, con claro adenoma unilateral y una adrenal contralateral normal por TAC⁽⁹⁾.

Cateterismo adrenal venoso selectivo

Se debe remarcar que el CAVS, es un estudio costoso, invasivo y riesgoso en manos no expertas, y sólo está disponible de forma rutinaria en pocos centros de referencia en todo el mundo, existiendo pobre estandarización para realizarlo, así como de los puntos de corte de sus índices. Hay varios protocolos de realización, ya sea cateterización simultánea o secuencial, con o sin estímulo de ACTH y valores de corte no unificados.

Los índices que deben obtenerse en este estudio son los de selectividad, (cociente entre la cortisolemia de cada vena adrenal y el de la periferia); y el de lateralización que se obtiene a través del cociente de la aldosterona sobre el cortisol del lado dominante versus el no dominante.

Pero es importante conocer que el cateterismo de la vena adrenal derecha es muy dificultoso. Esta vena nace en un ángulo recto de la vena cava inferior, lo que torna difícil su cateterización y es la causa más frecuente de resultados fallidos ya que el cateterismo exitoso se define por el índice de selectividad y sólo un cateterismo exitoso bilateral debe ser usado para poder definir la lateralización de la secreción. Todavía estamos a la espera de métodos incruentos para evidenciar lateralización⁽¹⁷⁻²¹⁾.

Puntos clave

- Para el diagnóstico de HAP son necesarias 3 etapas
 - Etapa I: Screening con relación aldosterona/renina
 - Etapa II: Pruebas confirmatorias
 - Etapa III: Imágenes/localización

Tratamiento de elección: quirúrgico o farmacológico

Todos los cuadros unilaterales pueden tener indicación de tratamiento quirúrgico, mientras que los bilaterales de tratamiento médico con ARM. A veces, para lograr normalizar la PA, se puede agregar un antihipertensivo tipo ARAII. Sólo el HAP familiar tipo 1, también llamado remediable con glucocorticoides, se trata con estas hormonas y de ser necesario se asocia a drogas antihipertensivas. Los carcinomas adrenales con producción de aldosterona aislada o junto a otras hormonas de la corteza adrenal, se tratan con cirugía y quimioterapia.

Entre los ARM se encuentran espironolactona y la eplerenona. El fármaco de primera línea es la espironolactona, en el tratamiento de patología bilateral o en la unilateral que no deseen la cirugía o presenten un riesgo CV elevado⁽⁹⁾.

En comparación con la eplerenona, la espironolactona presenta una mayor potencia como ARM, logrando una mayor disminución de las cifras tensionales⁽²²⁾, pero dado que esta droga también antagoniza otros receptores, la eplerenona es mejor tolerada, y generalmente no ocasiona ginecomastia, trastornos de libido y del ciclo menstrual como si la espironolactona. Siempre se debe controlar la función renal y la kalemia durante el tratamiento.

Punto clave

- El fármaco de elección, en el tratamiento de la patología bilateral o en la unilateral que no sean candidatos a cirugía es la espironolactona

Tratamiento quirúrgico: adrenalectomía

La adrenalectomía se considera como el tratamiento de elección en los casos de HAP unilateral, de preferencia por vía laparoscópica por presentar menor tasa de complicaciones en el postoperatorio comparada con el abordaje convencional.

Las complicaciones son muy infrecuentes en el postoperatorio, menores al 1% en los centros especializados⁽⁹⁾. Existen actualmente criterios de remisión postquirúrgica establecidos para realizar el seguimiento de los pacientes, con controles continuos y determinación de respuesta final a la cirugía. Estos controles se deben realizar entre los 6 a 12 meses del postoperatorio, pudiendo clasificarse esta respuesta según parámetros clínicos y bioquímicos. Dentro de los clínicos puede ser una respuesta total, parcial o ausente según cifras tensionales y requerimiento de fármacos antihipertensivos, y dentro de la curación bioquímica se tiene en cuenta la normalización de la kalemia y de la renina⁽²³⁾.

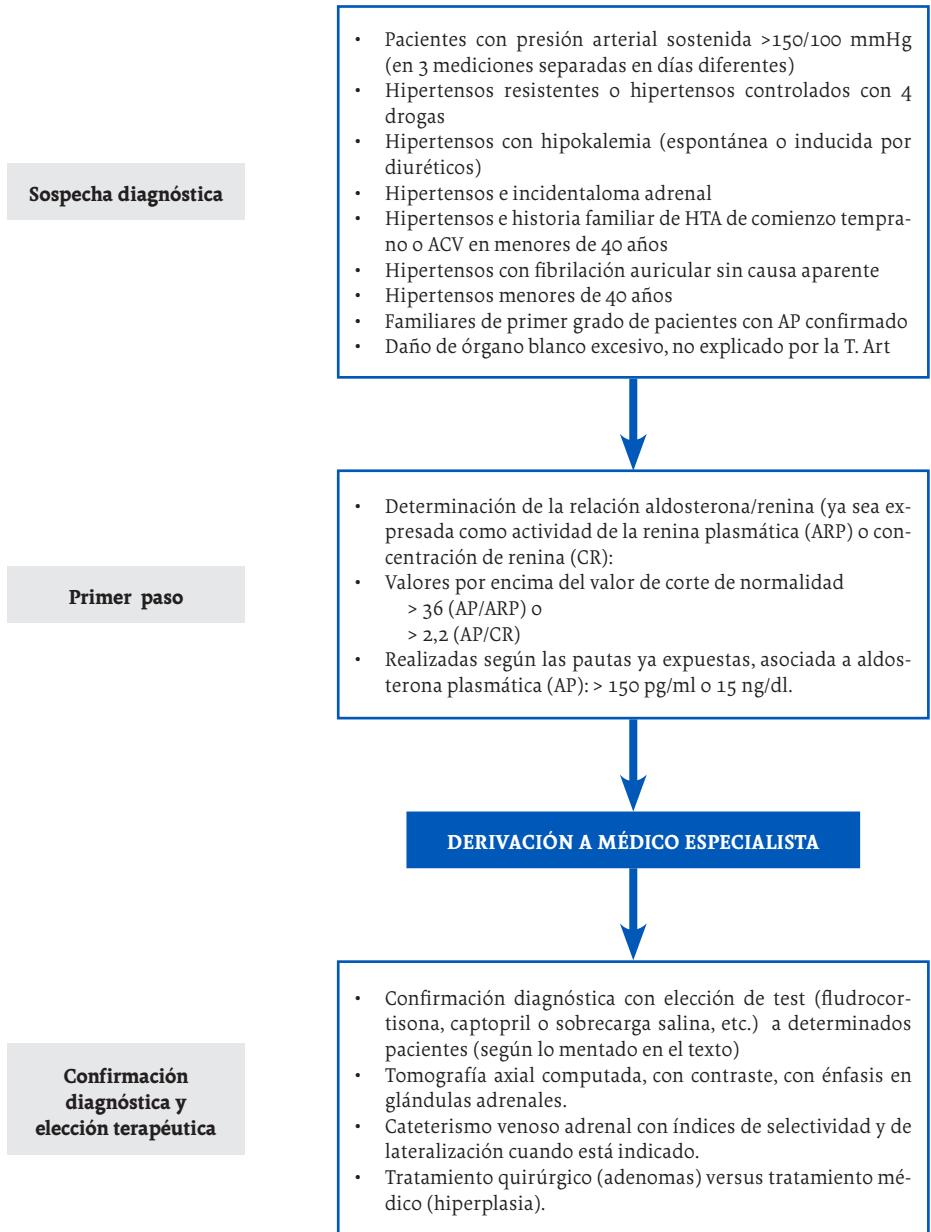
Si bien se suele solicitar una imagen TAC o RMN de control en el postquirúrgico, la definición de remisión tiene en cuenta parámetros clínicos y bioquímicos.

Conclusiones

El HAP es una causa común y tratable de HTA secundaria. El exceso de aldosterona se asocia con trastornos cardiovasculares y renales, además de causar hipokalemia e HTA. Múltiples estudios han demostrado una mayor morbilidad con tasas más altas de IAM, ACV, fibrilación auricular y disfunción renal en comparación con pacientes con HTA esencial. El diagnóstico y la diferenciación de subtipos se basan en la determinación de la relación aldosterona/renina, pruebas confirmatorias y estudios de localización como TAC y CAVS.

El tratamiento depende del subtipo y está orientado a detener o revertir las complicaciones que ocasiona la enfermedad. La adrenalectomía unilateral para pacientes con APA revierte con éxito las alteraciones bioquímicas, resuelve o mejora significativamente la HTA y detiene la progresión de las alteraciones sistémicas. El diagnóstico temprano del APA se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico. La adrenalectomía para APA es un procedimiento seguro. En caso de enfermedad bilateral se plantea tratamiento médico con antialdosterónicos y otros antihipertensivos.

En todos los casos, el diagnóstico y tratamiento debe ser individualizado teniendo como objetivos ideales que no se demore innecesariamente la pesquisa diagnóstica, el tratamiento debe normalizar las cifras tensionales y detener los efectos adversos del exceso de aldosterona a nivel sistémico.



Bibliografía

1. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N and Slater GJ. Diagnosis and Management of primary Aldosteronism. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2001; 156-69.
2. Calhoun D. Is There an Unrecognized Epidemic of Primary Aldosteronism? (Pro). *Hypertension* 2007; 50: 447-453.
3. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Cesari M, Riu Z Seccia TM. Practice Recommendation for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Pressure & cardiovascular Prevention* 2020
4. Funder et al: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with Primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3266–3281.
5. Tetsuo Nishikawa et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – The Japan Endocrine Society. *Endocrine Journal* 2011, 58 (9), 711-721
6. Wu V-C, et al., Case detection and diagnosis of primary aldosteronism. The consensus of Taiwan Society of Aldosteronism, *Journal of the Formosan Medical Association*, 2017.
7. (SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? Jean-Philippe Baguet et al., *Annales d'Endocrinologie* 2016; 77 187–191.
8. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Hypertension* 2018; 1269-1324.
9. Funder J, Carey RM, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of Primary Aldosteronism: Case detection, Diagnosis and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol and Metabolism.* 2016; 101(5):1889-916.
10. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17:349–352.
11. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1243–1248.
12. Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5070–5076.
13. Monticone S, Moretti C, Williams T. et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2018; 6(1):41-50.
14. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:7–15.
15. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez, CE, Veglio F, Young Jr WF. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045–1050.
16. Maiolino G; Rossitto G; Bisogni V, et al. Quantitative Value of Aldosterone-Renin Ratio for Detection of Aldosterone-Producing Adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *Journal of the American Heart Association.* 2017
17. Eugenio Russmann M L, Delfino L, Fierro F; Santoro Perez M; Caruso G; Glikman P; Gauna A, Lupi S. Hiperaldosteronismo primario: puntos de corte del cociente aldosterona/renina. *Endocrinología, diabetes y nutrición;* 20219; 66 (6):361-367.
18. Vivien Lim, Qinghua Guo, Clive S. Grant, et al. Accuracy of Adrenal Imaging and Adrenal Venous Sampling in Predicting Surgical Cure of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2712–2719.
19. Michael Stowasser Adrenal Venous Sampling for Differentiating Unilateral from Bilateral Primary Aldosteronism Still the Best but Could Be Better. *Hypertension* 2015; 65:704-706.
20. Panda Elliott, Holmes D. Adrenal vein sampling: Substantial need for technical improvement at regional referral centres *Clinical Biochemistry* 2013; 46:1399–1404.
21. Rossitto G, Amar L; Azizi M; Riestler A et al. Subtyping of Primary Aldosteronism in the AVIS-2 Study: Assessment of Selectivity and Lateralization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019.

22. Parthasarathy H, Menard J, White WB, Williams G.A double blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J. Hypertension*. 2011; 29(5):980-90.
23. Williams T, Lenders J, Mulatero P. et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet diabetes Endocrinol* 2017;5(9):689-99.

6. FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

Marta Barontini - Valeria De Miguel

Caso clínico 1

Mujer de 48 años, que refiere haber sido siempre hipotensa, consulta por cefaleas intensas de localización orbitaria y occipital, escalofríos, disminución de la agudeza visual, pérdida de peso, disnea de esfuerzo, constipación, nerviosismo y nicturia desde hace 5 años, con manifestaciones subjetivas de angustia y nerviosismo. Al cuadro se sumaron sensación de frío con dolor opresivo retroesternal ocasional y cefaleas que se intensificaron en frecuencia e intensidad y que culminaron con sensación de calor y sudoración profusa. Además, refiere constipación rebelde al tratamiento e HTA variable, oscilando entre 160-200/85-110 mmHg. Fue medicada con candesartán 16 mg, propranolol 80 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg por día, no lográndose un buen control de la PA. Catarsis normal previo a la enfermedad actual.

Antecedentes familiares: padre fallecido a los 82 años por cardiopatía, madre fallecida a los 66 años por carcinoma de mama, hermano fallecido a los 29 años de muerte súbita y otro hermano de 55 años vivo e hipertenso. Al examen físico presenta facies rubicunda, manos frías, pálidas y sudorosas con temblor intencional y midriasis bilateral. PA 210/130 mmHg tanto en decúbito como de pie, frecuencia cardíaca 108 lpm regular. Temperatura axilar 37,2 °C. Se ausculta galope presistólico en el ápex. ECG con desviación del eje eléctrico a la izquierda. Fondo de ojo grado II-III.

Se medica con digoxina 0,25 mg/día, furosemida 40 mg/día y ansiolíticos con desaparición a la semana del ritmo de galope sin modificación de la PA. Posteriormente, presenta PA 180/110 mmHg en decúbito con hipotensión ortostática, PA 80/60 mmHg al pararse, agregando además acúfenos, mareos y estado vertiginoso. Se realiza nuevo fondo de ojo grado IV por lo que se decide su internación.

a. *¿Qué estudios solicitaría?*

.....

b. *¿Cuáles serían sus diagnósticos diferenciales?*

.....

c. *¿Qué información le resulta relevante respecto a los antecedentes familiares?*

.....

d. *¿Cuál es su diagnóstico?*

.....

e. *¿Qué tratamiento indicaría?*

.....

Los exámenes de laboratorio fueron normales excepto glucemia de 112 mg/dl y una prueba de tolerancia oral a la glucosa en rango de DBT (240 mg/dl a las 2 hs). Las catecolaminas urinarias y sus metabolitos se encontraron francamente aumentados: adrenalina 300 ug/24 hs (VR 0-21 ug/24 hs), noradrenalina 930 ug/24 hs (VR 10-110 ug/24 hs), metanefrina 835 ug/24 hs, (VR 59-395 ug/24 hs), normetanefrina 1240 ug/24 hs (VR 145-934 ug/24 hs), AVM 29 mg/24 hs (VR 0-8,5 mg/24 hs).

Los estudios por imágenes (Rx tórax, TAC, RMN) evidenciaron agrandamiento de la silueta cardíaca y una masa de 52 x 43 x 64 cm de diámetro en la glándula suprarrenal izquierda, hiperintensa en T2 en la RMN. Con el diagnóstico de feocromocitoma se medicó con prazosín y propranolol hasta la cirugía, en dosis necesarias para normalizar la PA. Durante la cirugía se produjeron extrasístoles y fibrilación ventriculares que requieren cardioversión. La PA tuvo oscilaciones importantes llegando a 300/200 mmHg respondiendo a la infusión de fentolamina y nitroprusiato de sodio. Luego de la ablación del tumor se produjo una brusca caída de la PA que se controló con transfusión de sangre y expansores de volumen. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones. Los estudios hormonales realizados durante el mismo fueron normales manteniéndose así durante su control por 7 años.

Diagnóstico anatomopatológico: feocromocitoma adrenal

Esta paciente padeció durante cinco años síntomas que hicieron sospechar un estado hiperadrenérgico. Cursó por años, previo a la HTA, hipotensión arterial. Es relevante tener un hermano fallecido a los 29 años de muerte súbita y otro hipertenso. El padre falleció a edad avanzada por una cardiopatía. Si bien la HTA puede ser esencial, la forma de presentación sugiere una causa secundaria. Algunos pacientes, sobre todo jóvenes, con HTA esencial tienen palpitaciones, sudoración y taquicardia, sugiriendo una hipersecreción de catecolaminas. Sin embargo, solamente un 0,1% presentan feocromocitoma. Otras causas de estados hiperadrenérgicos son la crisis de ansiedad, el hipertiroidismo, las lesiones intracraneales, las convulsiones, el uso de drogas ilícitas como cocaína y la falla barorreflexa. El hecho de presentar HTA con alta variabilidad acompañada de hipotensión ortostática con mala respuesta a tres antihipertensivos y asociado a cefaleas, palpitaciones y sudoración orientaron al diagnóstico de feocromocitoma. Este diagnóstico fue confirmado por estudios de laboratorio que mostraron un aumento de las catecolaminas adrenalina, noradrenalina y sus metabolitos. Los estudios por imágenes mostraron

la presencia de un tumor en la glándula adrenal izquierda con características de feocromocitoma. Ante este diagnóstico y como preparación para la cirugía se indicó prazosín en dosis crecientes hasta alcanzar el bloqueo alfa y posteriormente se agregó propranolol. A pesar de la correcta preparación prequirúrgica, la paciente presentó severas complicaciones intraoperatorias que revirtieron completamente con el tratamiento adecuado. La historia familiar y la edad de presentación indicarían la necesidad de descartar una causa genética.

Caso clínico 2

Mujer de 65 años consulta por disuria. Se constata un sedimento urinario patológico y una formación redondeada de contornos regulares, contenido heterogéneo de 48 x 47 mm a nivel del polo superior del riñón derecho en la ecografía renal. Se realiza una TAC de abdomen que informa nódulo suprarrenal derecho de 49 x 43 mm, heterogéneo con centro quístico, finos septos internos y componente sólido periférico e irregular (Figura 1 A-B-C).

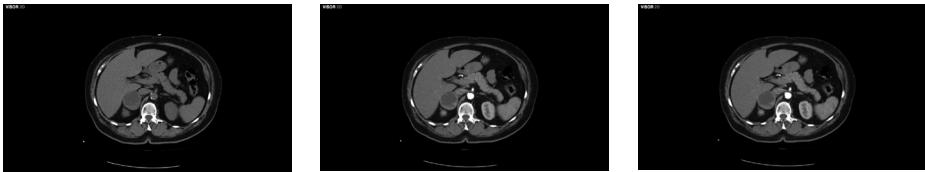


Figura 1. TAC de abdomen. A) Sin contraste, B) Con contraste en fase arterial y C) Con contraste en fase venosa. Se observa glándula suprarrenal derecha aumentada de tamaño a expensas de formación nodular heterogénea con centro quístico, con finos septos internos y componente sólido periférico e irregular que presenta realce posterior al pasaje de contraste endovenoso. Mide 49 x 43 mm.

Presenta antecedentes de HTA y dislipemia. Siete años atrás estuvo internada en unidad coronaria por angina inestable con cinecoronariografía normal. Tratada con perindopril 2,5 mg/día y diltiazem 240 mg/día. Refiere constipación, episodios de taquicardia, temblor e irritabilidad. Al examen físico PA 190/90 mmHg con una frecuencia cardíaca de 84 lpm

a. *¿Cuál es su sospecha diagnóstica?*

.....

b. *¿Qué antecedentes patológicos considera de relevancia en este caso?*

.....

c. *¿Qué estudios solicita en la evaluación hormonal del incidentaloma suprarrenal?*

.....

d. *¿Cuáles son las características del feocromocitoma en la TAC?*

En este caso nos encontramos con una mujer adulta con un incidentaloma suprarrenal y antecedentes de HTA. El hallazgo de una masa suprarrenal nos lleva a realizar dos cuestionamientos que determinarán el estudio y la necesidad de tratamiento. ¿Es benigna o maligna? ¿Es hormonalmente funcionante? En este caso, la paciente no presentaba antecedentes oncológicos, y las características de la lesión suprarrenal de aspecto quístico alejan la posibilidad de una lesión de causa maligna primaria o secundaria. El diagnóstico diferencial en este caso es el quiste suprarrenal. Cabe destacar que el componente sólido de la lesión abre la posibilidad de un feocromocitoma. Ante las preguntas dirigidas, la paciente relata palpitaciones, temblores y constipación. Presenta HTA controlada con dos drogas y no refiere crisis hipertensivas. Llama la atención el antecedente de internación en unidad coronaria por angina inestable con arterias coronarias normales. Este episodio pudo ser un vasoespasma coronario secundario a la liberación de catecolaminas.

A la paciente se le solicitaron los siguientes estudios de laboratorio:

Tabla 1.

Prueba de inhibición con 1 mg de dexametasona: (VR: < 5 mcg%)	1 mcg%
Aldosterona plasmática: (VR: 10-160 pg/ml)	90 pg/ml
Actividad de renina plasmática (ARP): (VR 0-3,3 ng/ml/h)	1,2 ng/ml/h
Ionograma sérico (VR: Na 135-145/K: 3,5-5 meq/L)	140/4,2 meq/L
Metanefrinas fraccionadas en orina de 24 hs Metanefrina (VR 30-180 ug/24 hs) Normetanefrina (VR 138-521 ug/24 hs)	1.924 ug/24 hs 696 ug/24 hs

VR: Valor de Referencia.

Por lo tanto, el estudio hormonal incluyó la prueba de inhibición con 1 mg de dexametasona (test de Nugent) para evaluar la secreción autónoma de cortisol. El valor de corte considerado normal es menor de 5 mcg%. La aldosterona plasmática y la ARP normales descartan el exceso de aldosterona. Cabe destacar que las lesiones características de los aldosteronomas son adenomas de 1-2 cm y es muy poco frecuente el diagnóstico a partir del incidentaloma suprarrenal (aproximadamente 2%). La metanefrina en orina de 24 hs presentó un aumento > 10 veces su valor de referencia, mientras que la normetanefrina estaba discretamente aumentada sobre el rango normal.

La paciente presentaba una alta sospecha de feocromocitoma por lo que se indicó adrenalectomía laparoscópica. Se realizó tratamiento previo con doxazosina 6 mg/día y bisoprolol 2,5 mg/día. La cirugía se realizó sin complicaciones y la anatomía patológica confirmó el diagnóstico de feocromocitoma. Evolucionó con PA normal sin requerimiento de antihipertensivos.

Actualización del tema

El feocromocitoma (Feo), tumor productor de catecolaminas (CA), es una causa poco frecuente de HTA secundaria asociada a mayor morbimortalidad CV. Se origina en la médula suprarrenal en aproximadamente el 85% de los casos o en el tejido cromafín extra-adrenal en el 15%. En sentido estricto el término feocromocitoma, se refiere a los tumores que derivan de la médula suprarrenal.

Los tumores con características similares tanto clínicas, farmacológicas como bioquímicas, que derivan del tejido cromafín extra-adrenal, se denominan paragangliomas (PGLs). Estos se originan en restos cromafines adyacentes a los ganglios simpáticos, pudiendo encontrarse en cualquier sitio a lo largo de la aorta, en el órgano de Zuckerkandl, en la pelvis, la vejiga, en el mediastino posterior o en el cuello. Los Feo/PGLs comparten las mismas características clínicas y, por lo tanto, el enfoque diagnóstico es similar.

Se estima que la incidencia anual es de 2 a 5 por millón de personas por año. Series de autopsias demostraron un 0,05 a 0,1% de Feo/PGLs no diagnosticados, de los cuales en el 50% de los casos el tumor estuvo relacionado con la causa de la muerte. La prevalencia en pacientes adultos hipertensos es de 0,2 al 0,6%. La prevalencia de Feo en incidentaloma suprarrenal es del 5 al 7% ^(1,2).

La mayoría de los Feo son esporádicos, sin embargo, evidencias recientes muestran un aumento de los casos familiares que llegan hasta el 25%. En contraste con los tumores esporádicos que son habitualmente unilaterales, los Feo familiares habitualmente son bilaterales y multicéntricos.

Puntos clave

- Los Feo/PGLs son tumores neuroendócrinos poco frecuentes que comparten las mismas características clínicas y el enfoque diagnóstico es similar.
- La prevalencia en pacientes adultos hipertensos ambulatorios es baja (0,2 al 0,6%).

Diagnóstico

Se basa en tres pasos: *sospechar, confirmar y localizar*.

Sospecha clínica

La presentación clínica es tan variable que se ha descrito al Feo/PGL como “*el gran simulador*” (Tabla 2). Los signos y síntomas se atribuyen a las acciones

hemodinámicas y metabólicas de las CA producidas y secretadas por estos tumores y su interacción en los diferentes tejidos ⁽³⁾. La tríada de cefalea, palpitations y sudoración asociada a HTA es altamente sugestiva. La HTA sostenida o paroxística es el signo más frecuente (85-90%). Un 15% de los pacientes son normotensos. También puede presentarse hipotensión arterial, hipotensión postural o episodios alternos de HTA e hipotensión arterial. Otros síntomas descritos son ansiedad, temblores, náuseas, vómitos, dolor torácico o abdominal, debilidad y fatiga, mareos, palidez, disnea, constipación, palidez o flushing, parestesias y convulsiones. Los episodios pueden ocurrir varias veces al día, semanalmente o esporádicos. Pueden precipitarse por palpación del tumor, cambios posturales, esfuerzo, ansiedad, trauma, dolor, ingestión de alimentos o bebidas que contienen tiramina (ciertos quesos, cervezas y vinos), uso de medicamentos (histamina, glucagón, tiramina, metoclopramida), intubación, inducción anestésica y quimioterapia ⁽⁴⁾.

Tabla 2.

Diagnósticos diferenciales
<ul style="list-style-type: none"> • HTA lábil, hiperdinamia • Taquicardia paroxística, incluyendo taquicardia postural • Edema agudo de pulmón • Eclampsia • Crisis hipertensiva, hipotensión ortostática idiopática • Prolapso mitral • Angina de pecho o IAM • Supresión: clonidina o alfa metil dopa • Vasodilatadores: hidralazina, minoxidil • Ansiedad con hiperventilación • Ataque de pánico, cefaleas, migrañas • Tumores cerebrales, ACV, epilepsia, porfiria intermitente • Intoxicación por plomo, mercurio, acrodinia, disautonomía familiar • Menopausia, tirotoxicosis, DBT, hipoglucemia • Carcinoide, mastocitosis • Ingestión de simpaticomiméticos, fenilpropanolamina, cocaína, ciclosporina, inhibidores de monoamino-oxidasa, anfetamina

Adaptado de *Pheochromocytoma Diagnosis, Localization, and Treatment* Karel Pacak. Blackwell Publishing; 2007.

La sospecha clínica de Feo/PGL debe considerarse en pacientes sintomáticos, en pacientes asintomáticos portadores de un incidentaloma suprarrenal y en aquellos con predisposición genética a desarrollar estos tumores ⁽²⁾. La crisis por exceso de CA puede incluir crisis hipertensiva, hipotensión profunda o shock, cardiomiopatía, isquemia de miembros superiores o inferiores, ACV, obstrucción vascular mesentérica, íleo paralítico, megacolon, enterocolitis severa, peritonitis, pancreatitis, colecistitis, insuficiencia renal aguda y hasta falla multiorgánica y muerte ⁽⁵⁾.

¿Cuándo sospechar Feo/PGL? (Tabla 3)

Tabla 3.

- Signos y síntomas de exceso de CA
- Aumento de la PA provocado por drogas, anestesia o cirugía
- Variabilidad inexplicable de la PA
- Incidentaloma suprarrenal
- Dificultad para controlar la PA
- Antecedentes personales o familiares: Feo/ PGLs
- Síndromes genéticos predisponentes a Feo (Von Hippel Lindau, NEM tipo 2, Neurofibromatosis tipo 1)

Adaptado de Lenders et al (3).

El diagnóstico se basa en la documentación del exceso de CA mediante estudios bioquímicos y la localización del tumor mediante imágenes.

Confirmación diagnóstica

Los estudios bioquímicos incluyen la determinación de adrenalina (A) y nora-drenalina (NA) y sus metabolitos: metanefrinas (MNs) plasmáticas y urinarias (metanefrina y normetanefrina) y el ácido vainillín mandélico (AVM) en orina de 24 hs. La metanefrina es el metabolito intermedio de la A y la normetanefrina de la NA, siendo el AVM el metabolito final común a ambas CA. Las MNs se producen principalmente por metabolismo intratumoral de las CA, tienen una vida media más larga que A y NA y por lo tanto tienen una mayor sensibilidad diagnóstica. Excepcionalmente estos tumores pueden tener niveles fluctuantes de liberación de CA, que pueden conducir a falsos negativos en los períodos de normotensión ⁽²⁾. En la actualidad la prueba diagnóstica de elección es la medición de las MNs plasmáticas y/o urinarias, las cuales son altamente sensibles (Tabla 4). El incremento de NMN y/o MN 3,5 a 4 veces por encima del límite superior indica una alta probabilidad con 100% de especificidad. Hay causas de falsos positivos para tener en cuenta, como es el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, antipsicóticos, levodopa, simpaticomiméticos o la cocaína y otras drogas ilícitas. Entre los antihipertensivos la fenoxibenzamina y la alfametildopa son las principales causas de falsos positivos, mientras que los alfabloqueantes selectivos, betabloqueantes, bloqueantes cálcicos y otros antihipertensivos parecen tener menor influencia ^(6,2). Por lo tanto, no es necesario suspender los fármacos antihipertensivos indicados habitualmente para la evaluación bioquímica. Con respecto a los fármacos que tienen mayores interferencias como antidepresivos tricíclicos o antipsicóticos, por seguridad del paciente, se recomienda la evaluación clínica/psiquiátrica en cuanto a la valoración de la suspensión. En estos casos particulares con alta sospecha clínica e imposibilidad de suspensión de fármacos, se puede pasar directamente a la evaluación de localización con imágenes.

Tabla 4.

	Sensibilidad %	Especificidad %
Metanefrinas libres en plasma	99	90
Metanefrinas fraccionadas urinarias	97	90
Catecolaminas urinarias	85-90	80-90
AVM	64	95

Adaptado de Lenders et al ⁽³⁾.

Localización

Imágenes anatómicas

Luego de confirmar la elevación de CA se procede a la localización del Feo/PGL. La TAC es un excelente método. La posibilidad de encontrar un Feo/PGL en una TAC abdomino-pelviana es del 95%, un 85% tiene origen en la glándula suprarrenal. La TAC de abdomen y pelvis con contraste endovenoso tiene una sensibilidad del 88-100% ^(3,6). Los PGLs pueden ser identificados en cualquier sitio a lo largo del eje paravertebral de la base del cráneo hasta la pelvis, incluyendo la cadena simpática paraaórtica. La RMN es superior para detectar PGL y es el estudio de elección para pacientes con mutaciones germinales conocidas que requieren controles periódicos, para embarazadas y niños ⁽⁷⁾.

El Feo se caracteriza por presentar alta atenuación en la TAC sin contraste (> 10 UH), aumento de vascularización, retardo en el lavado del medio de contraste < 50%, alta intensidad T2 en la RMN en relación con el hígado, presentar cambios quísticos y hemorrágicos, una forma redonda y sus márgenes son claros ⁽⁸⁾. El valor de atenuación < 10 UH en el incidentaloma suprarrenal en la TAC tiene un alto valor predictivo negativo para Feo ⁽⁹⁾.

Imágenes funcionales

Las imágenes funcionales como el centellograma con iodo metil guanidina (131I MIBG) y la TAC por emisión de positrones (PET 18 F-Dopa, 18F-FDG, 68 Galio DOTA-TATE) están indicadas en todos los PGLs, en los Feo > 5 cm (mayor riesgo de metástasis), en la enfermedad recurrente o metastásica y en la evaluación de terapias con radiofármacos. La elección del método funcional diagnóstico debe ser consensuado entre los distintos especialistas de un equipo multidisciplinario (endocrinólogo, médico nuclear y oncólogo).

Puntos clave

- De elección medir MNs plasmáticas y/o urinarias. El incremento 3,5 a 4 veces por encima del límite superior indica alta probabilidad diagnóstica.
- No es necesario suspender los antihipertensivos.
- La posibilidad de encontrar un Feo/PGL en una TAC abdomino-pelviana es del 95%.
- El Feo presenta alta atenuación en TAC sin contraste (> 10 UH). Una lesión suprarrenal < 10 UH tiene altísimo valor predictivo negativo para Feo.

Tratamiento

El tratamiento de los Feo/PGL es la resección quirúrgica. El manejo multidisciplinario es fundamental para la atención integral y así minimizar las complicaciones de la liberación de CA y sus consecuencias sobre el sistema CV durante la cirugía por la anestesia o manipulación del tumor. Una vez confirmado el diagnóstico se procede a indicar el tratamiento con alfa y betabloqueantes. Los objetivos principales son normalizar la PA, la frecuencia cardíaca, preservar la función de los órganos vitales y restaurar la repleción de volumen ⁽¹⁰⁾.

El bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos debe indicarse primero, seguido del bloqueo beta, si es necesario. Si se utilizan inicialmente betabloqueantes se produce una estimulación alfaadrenérgica sin oposición vasodilatadora betaadrenérgica con riesgo de crisis hipertensiva ⁽¹¹⁾. La fenoxibenzamina es un bloqueante alfa₁ y alfa₂ adrenérgico de acción prolongada, no competitivo e irreversible. Otros alfa bloqueantes que están indicados son la doxazosina, la terazosina y el prazosín. Está recomendado indicar la primera dosis a la noche al acostarse porque puede ocasionar hipotensión ortostática. La doxazosina es un antagonista de los receptores alfa 1 adrenérgicos, competitivo y de corta acción. Se inicia el tratamiento con 1-2 mg hasta un máximo de 16 mg/día ⁽¹²⁾.

Los betabloqueantes están indicados ante la presencia de taquiarritmias o para el control de la frecuencia cardíaca secundaria al alfa bloqueo. Los bloqueantes de elección son el metoprolol, atenolol y propranolol. Si bien el labetalol, por su antagonismo alfa-beta combinado, parecería ideal en estos casos, su uso como tratamiento único no está recomendado por su mayor efecto betaadrenérgico (relación alfa/beta 1:7) ^(3,11). Sí, se podría optar como betabloqueante.

Los antagonistas cálcicos (amlodipina, nicardipina, nifedipina y verapamilo) bloquean la entrada de calcio mediada por adrenalina en el músculo liso vascular y pueden indicarse, como fármaco adicional, en aquellos pacientes con hipertensión persistente a pesar del bloqueo alfa adrenérgico. La monoterapia con estos fármacos no se recomienda a menos que el paciente sea normotenso o que presente efectos secundarios con los bloqueantes alfa adrenérgicos ⁽¹⁰⁾.

Las metas terapéuticas son valores de presión arterial < 130/80 mmHg y frecuencia cardíaca menor a 90 lpm por lo cual las dosis de los fármacos utilizados deben ser adecuados a cada paciente en particular.

La cirugía laparoscópica es la técnica de elección para el Feo y la resección abierta para los PGLs. El monitoreo hemodinámico es crítico en estos pacientes. Aún a pesar de una adecuada preparación preoperatoria, suelen presentarse crisis en respuesta a los estímulos como intubación, neumoperitoneo y manipulación del tumor. Para el control de la presión en el intraoperatorio se utiliza la fentolamina o el nitroprusiato de sodio. Si se producen taquiarritmias se administra betabloqueantes o lidocaína ⁽¹³⁾.

Es recomendable el monitoreo hemodinámico en unidades de cuidados intensivos en el postoperatorio inmediato debido a que la hipotensión y las hipoglucemias son frecuentes. La hipotensión postoperatoria puede ser ocasionada por depleción de volumen y/o efecto residual de los bloqueantes alfa adrenérgicos.

Preparación prequirúrgica

Tratamiento médico

Al momento del diagnóstico y mínimo 10-14 días previos a la cirugía.

Alfa- bloqueantes	Comenzar con dosis nocturnas (efecto primera dosis). doxazosina (1 mg/día), prazosina (2-5 mg/12 hs), terazosina (2-5 mg/día). Incrementar dosis cada 2-3 días.
Beta- bloqueantes	2-3 días postalfabloqueo. Si hay taquiarritmias o para control de FC, atenolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol, labetalol.
Antagonistas cálcicos	Opción monoterapia en pacientes normotensos. Efectos secundarios a los alfabloqueantes. Hipotensión sostenida a alfabloqueantes en HTA paroxística Si la HTA persiste pese a alfabloqueantes. Amlodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo.
Dieta	Dieta rica en sodio. Adecuado aporte de líquido.

Puntos clave
<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento de los Feo/PGL es la resección quirúrgica. • La cirugía laparoscópica es de elección para Feo y la resección abierta para los PGLs. • Los objetivos del tratamiento son normalizar la PA y la frecuencia cardíaca y restaurar la repleción de volumen. • El bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos siempre precede al bloqueo beta.

Genética

Los estudios de biología molecular han hecho posible diferenciar la enfermedad esporádica de la hereditaria, modificando el manejo médico no sólo del paciente, sino de su familia. Actualmente, se considera que el 35-40% de los Feo/PGLs tiene una causa hereditaria con varios genes de susceptibilidad conocidos. La herencia es autosómica dominante y puede presentarse como única manifestación o ser un componente de la NEM 2 A o B causado por una mutación del proto-oncogén RET; la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) causada por la mutación del gen supresor vhl, por la neurofibromatosis tipo 1 y por las mutaciones del gen succinato deshidrogenasa (SDH) ⁽¹⁴⁾.

La elección de los estudios genéticos debe basarse en varias consideraciones: características sindrómicas, antecedentes familiares, edad al momento del diagnóstico, presentación multifocal y metastásica, ubicación del tumor y fenotipo bioquímico específico ⁽⁴⁾. Para una adecuada evaluación y un cuidadoso seguimiento, se recomienda asesoramiento genético a todos los pacientes con diagnóstico de Feo/PGL.

Feocromocitoma maligno

El diagnóstico de Feo/PGL maligno implica la presencia de metástasis en lugares donde habitualmente no hay tejido cromafín o por la invasión local del tumor o tejidos vecinos. Los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos, huesos, pulmón o hígado. La enfermedad metastásica se puede presentar al momento del diagnóstico o años posteriores a la cirugía. Aproximadamente un 25% de los Feo/PGL tienen comportamiento maligno y los factores de riesgo están relacionados a mutación de succinato deshidrogenasa B (SDHB), los PGLs y el tamaño del tumor primario > 5 cm ⁽⁴⁾. En cuanto a la terapéutica se incluye la cirugía, quimioterapia y terapia con radiofármacos. La terapia antihipertensiva es la misma que se indica para la preparación prequirúrgica.

Puntos clave

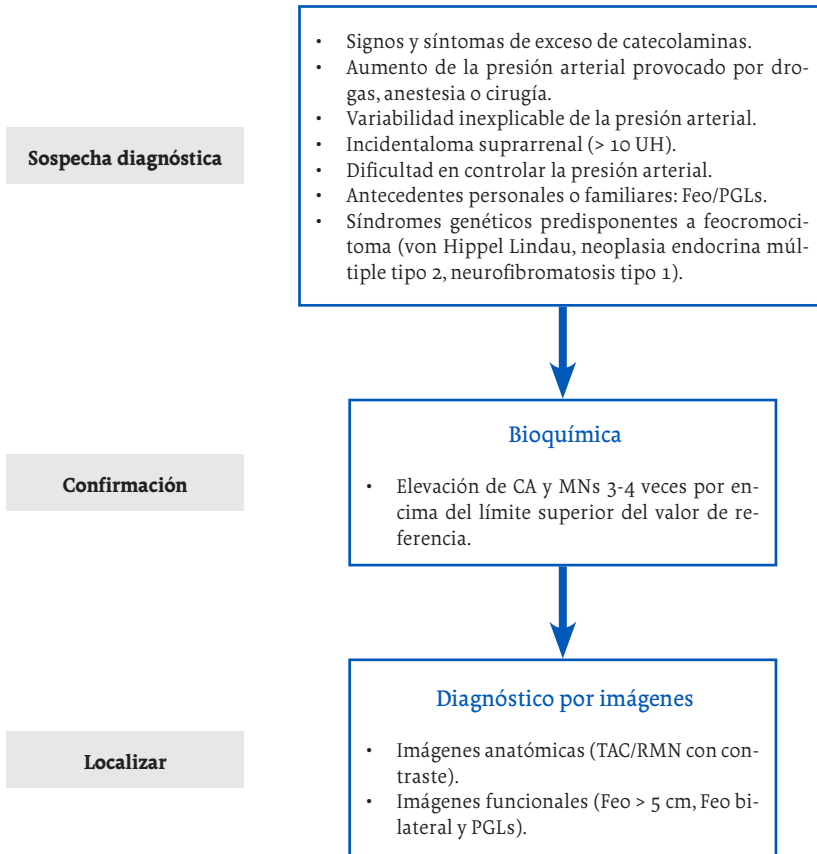
- El 35-40% de los Feo/PGLs tiene una causa hereditaria.
- La herencia es autosómica dominante y puede presentarse como única manifestación o ser parte de una enfermedad multisistémica.
- El 25% de los Feo/PGL tienen comportamiento maligno y la terapia antihipertensiva es la misma indicada en la preparación prequirúrgica.

Conclusiones

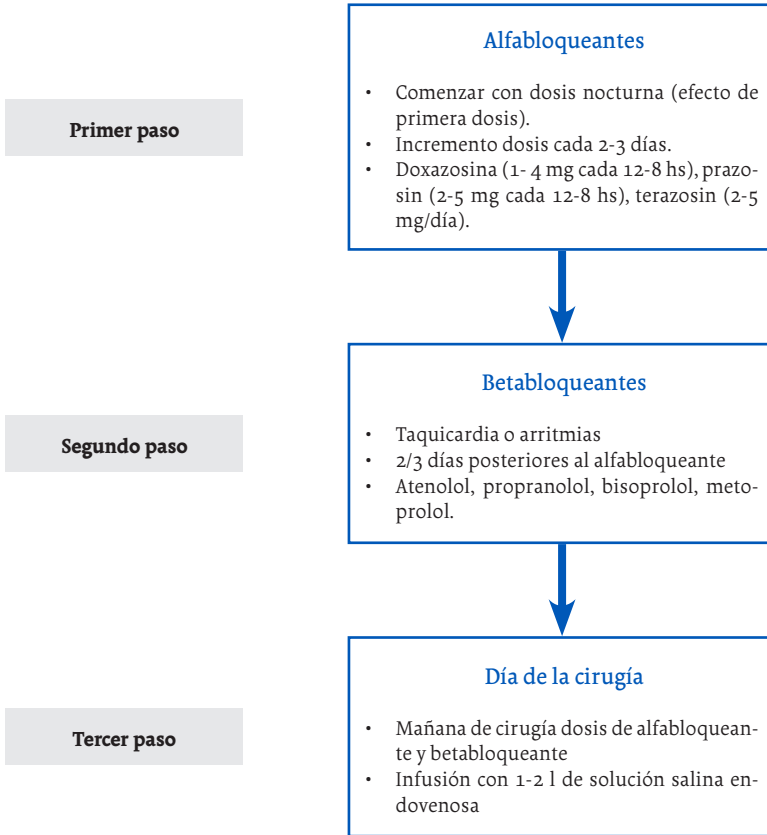
Los Feos/PGLs son tumores poco frecuentes que se presentan con una gran variedad de síntomas inespecíficos y pueden imitar otras condiciones clínicas. Resulta fundamental contar con estudios bioquímicos altamente sensibles que permitan

diagnosticar o descartar estos tumores. Logros importantes en investigación genética han impactado profundamente en el conocimiento y abordaje clínico del Feo/PGL. El abordaje multidisciplinario es muy importante para el éxito en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Algoritmo diagnóstico de feocromocitoma y paragangliomas



Preparación prequirúrgica en 3 pasos



Adaptado de Pacak et al ⁽¹⁰⁾.

Bibliografía

1. Gómez RM, Hernaiz M, de Miguel V et al. Enfoque diagnóstico de los feocromocitomas y paragangliomas. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2018; 36:34-43.
2. Van Berkel A, Lenders JWM. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170: 109-119.
3. Lenders, JWM. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol and Metab*. 2014; 99: 1915-1942.
4. Manger, WM. How to diagnose, how to treat Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Hypertension*. 2002; 4: 62-72.
5. Manger, WM. Diagnosis and management of pheochromocytoma – recent advances and current concepts. *Kidney International*. 2006;70: 30-35.
6. Lenders JW, EisenhoferGM. Update in modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metabol (Seoul)*. 2017; 32: 152-161.
7. Alzek R, Suárez A, Tena I. Update in pheochromocytoma syndromes. *Endocrine Frontiers*. 2018; 9: 1-13.
8. Motta-Ramirez A, Remer EM, HertsBR et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2005;185: 684-688.
9. Canu L. et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 104, 312-318.
10. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92, 4069-4079.
11. Prejbisz A., Lenders, JWM., Eisenhofer G et al. A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J. Hypertens*. 2011; 29: 2049-2060.
12. Zuber, SM., Kantorovich, V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2011; 40: 295-311.
13. Stefanidis D et al. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surgical Endoscopy*. 2013; 27: 3960-3980.
14. King K. S, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2014; 386: 92-100.

7. HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR FÁRMACOS

Karina Palacios - Rodrigo Sabio

Caso clínico 1

Varón de 62 años, con antecedentes de osteoartritis de rodilla, tratado con diclofenac 75 mg/día, consultó al servicio de emergencias por haber presentado lumbalgia aguda con limitación funcional de 24 hs de evolución. Posterior a la evaluación y examen físico, se le prescribió un tratamiento inyectable por vía intramuscular que incluía AINES asociados con corticoides de depósito (piroxicam y dexametasona), con la indicación de continuar en forma ambulatoria con las aplicaciones durante 3 días.

Al finalizar el tratamiento, visitó a su médico de cabecera con leve mejoría de los síntomas, aunque con dolor lumbar de intensidad moderada, que se acentuaba con los movimientos, sin hallazgos de alarma. Durante la consulta se evidenció PA elevada promedio de tres mediciones de 150/93 mmHg. El paciente no refería registros previos de HTA y desconocía otros factores de riesgo CV. Examen físico sin signos de enfermedad CV ni hallazgos semiológicos compatibles con HTA secundaria. Valorando la posibilidad HTA por causa farmacológica, el médico decidió pasar de diclofenac sódico a potásico en dosis de 75 mg cada 12 hs por vía oral y omeprazol 40 mg/día. Además, se le indicó reposo laboral un nuevo control.

Dos semanas después, el paciente regresó mejor al control, casi sin dolor y sin cambios en la medicación analgésica. Los valores de PA en esa consulta continuaban elevados con valores de 148/95 mmHg.

a. *¿Puede confirmar en este paciente, con los datos obtenidos hasta aquí, el diagnóstico definitivo de HTA esencial?*

.....

b. *¿Qué efecto sobre la PA, puede tener en este paciente el dolor agudo y el tratamiento farmacológico recibido?*

.....

c. *¿Qué conducta farmacológica adoptaría en este paciente dado el hallazgo reciente de valores elevados de PA? ¿Existe un perfil más favorable sobre la PA del diclofenac potásico sobre el diclofenac sódico?*

.....

En este caso se presenta un paciente con HTA en la consulta, en contexto de dolor y un tratamiento farmacológico que puede inducir HTA (ver [Tabla 1](#)). En cuanto a las primeras mediciones de PA referidas, mientras el paciente se encontraba con dolor, no debería alcanzarse para asumirse como diagnóstico definitivo de HTA, puesto que el dolor en sí mismo puede generar un incremento de la PA y la frecuencia cardíaca.

Por otro lado, este caso clínico pone en evidencia que en ocasiones no se tiene en cuenta que algunos fármacos de uso frecuente, como AINES y corticoides, pueden conducir a un incremento de la PA ⁽¹⁾. Estos fármacos son capaces de inducir HTA en individuos susceptibles, o en aquellos con HTA ya tratados, pueden ser un causal de inadecuado control e incluso ser catalogados erróneamente como hipertensos resistentes ⁽²⁾. Es frecuente que en la práctica clínica diaria, al indicar AINES, se tengan presentes sus efectos adversos sobre la mucosa gástrica, pero pasen desapercibidos los efectos adversos a nivel CV o renal.

El mecanismo fisiopatológico que induce HTA en los AINES se debe a la inhibición de la enzima COX y su efecto sobre las prostaglandinas, por lo que el cambio de la formulación por diclofenac potásico, si bien evita el contenido de sodio en su formulación, no protege totalmente a estos pacientes del efecto sobre la PA.

Dado que a mayor edad existe mayor prevalencia de HTA y de patologías osteomusculares, y que es muy frecuente la prescripción de AINES, es importante tener presente los efectos adversos CV. En este caso, de un paciente con dolor moderado e HTA, sería preferible el uso inicial de paracetamol y opiáceos débiles como el tramadol, ya que cuentan con un mejor perfil de seguridad en pacientes con HTA o en pacientes con antecedentes de enfermedad CV pudiendo reservarse el uso de AINES ante la falta de respuesta de los anteriores ^(3,4).

En cuanto a la conducta final, se decidió la suspensión de los AINES, se remitió a kinesiología, sin indicar antihipertensivos, y se le solicitó un MAPA que fue realizado a los 15 días de la suspensión de los fármacos. Dado que en ocasiones los AINES pueden poner en evidencia a pacientes hipertensos no diagnosticados, se le solicitaron además estudios de rutina para evaluación de DOB.

En la siguiente evaluación, la PA de consultorio promedio de dos tomas fue de 126/79 mmHg, y el MAPA fue normal, con patrón dipper. El ECG no presentaba signos de HVI, la rutina de laboratorio fue normal y la microalbuminuria fue negativa. Finalmente se asumió el cuadro como HTA secundaria a AINES y corticoides, que resolvió luego de la suspensión de los mismos. Se citó para nuevo control en 3 meses.

Caso clínico 2

Mujer de 38 años, con antecedentes de sobrepeso e hipercolesterolemia en tratamiento nutricional, que consulta asintomática a control de salud. Tratada con anticonceptivos orales (etinil estradiol + levonorgestrel) desde hace 2 años. Padre con HTA e IAM a los 50 años.

Al examen físico presenta una PA de 144/95 mmHg. No presenta signos de HTA secundaria ni evidencia de enfermedad CV. Se le solicita un MDPA con promedio de 136/94 mmHg. Exámenes complementarios normales incluyendo función renal, ECG y ionograma.

Ante la sospecha de HTA inducida por fármacos, se explica la necesidad de suspensión de anticonceptivos orales, siendo derivada a ginecólogo para valorar otros métodos anticonceptivos. Luego de la suspensión de los mismos se realiza nuevo MDPA al mes normal y PA de consultorio normal.

a. *¿Existe alguna relación entre la elevación de la PA y el uso de anticonceptivos?*

.....

b. *¿Cuál sería la conducta más apropiada en el caso de esta paciente?*

.....

c. *¿Cuáles son las precauciones respectivas al desarrollo de HTA y enfermedad CV que se deberían tener en cuenta en el caso de pacientes recibiendo anticonceptivos orales?*

.....

La HTA inducida por anticonceptivos se encuentra entre las causas más frecuentes de HTA secundaria en la mujer joven ⁽⁵⁾. En este caso se trataba de una paciente que presentó elevación de la PA tanto en consultorio como en las mediciones domiciliarias y usaba anticonceptivos orales. Estos demostraron incrementar 5-6 mmHg la PA, especialmente en pacientes con historia familiar de HTA o con HTA durante embarazos previos. En estos casos la conducta más apropiada es suspender el tratamiento, lográndose en general normotensión durante los primeros 3 meses. De requerir el uso de anticoncepción se puede utilizar otro método como dispositivos intrauterinos o el uso de anticoncepción hormonal con un mejor perfil como la drospirenona ⁽⁶⁾.

En cuanto a las precauciones para tener en cuenta al respecto, el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sugiere evitarlos cuando existan las siguientes condiciones ⁽⁷⁾:

1. HTA conocida, incluso controlada.
2. Cardiopatía isquémica conocida o miocardiopatías.
3. Antecedentes de ACV.
4. Fumadoras mayores de 35 años.
5. Historia de trombosis venosa profunda o embolia de pulmón.

Y la Organización Mundial de la Salud agrega los siguientes:

- Nefropatía, retinopatía y neuropatía
- Otra enfermedad vascular o DBT de más de 20 años de evolución.

Antes de prescribir un determinado anticonceptivo se sugiere una anamnesis detallada para identificar a mujeres con factores de riesgo y antecedentes patológicos que contraindiquen su uso. También es importante que antes de prescribir un anticonceptivo hormonal combinado o un inyectable de solo gestágenos se registren los valores de PA y se calcule el IMC. Se sugiere además realizar una medición de la PA en cada visita de control.

Caso clínico 3

Mujer de 63 años con antecedentes de hipotiroidismo, EPOC, HTA, ex-tabaquista, dislipemia y sedentarismo. Medicación habitual: levotiroxina 100 mcg/día, rosuvastatina 20 mg/día, valsartan 160 mg/día.

Hace un año se le diagnostica un cáncer de ovario por lo que realiza tratamiento neoadyuvante con carboplatino + paclitaxel por 6 ciclos resultando a la evaluación laparoscópica no pasible de resección quirúrgica. Luego de 6 meses por progresión a nivel peritoneal y pulmonar bilateral se indica tratamiento de primera línea con cisplatino + gemcitabina + bevacizumab.

Al control, previo al inicio de la quimioterapia, registra valores de PA normal de 133/83 y 132/84 mmHg en el brazo derecho e izquierdo, respectivamente. Según referencias de la paciente su presión estaba siempre dentro de esos valores.

Se le solicita MDPA de 7 días y nuevo control, dando un promedio de 151/92 mmHg, descartando el primer día. Se agrega amlodipina 5 mg, y se solicita un MAPA dos semanas después; presentando normotensión, con patrón non-dipper. Actualmente continúa con bevacizumab estable, realizando controles periódicos.

a. *¿Puede confirmar en esta paciente el diagnóstico de empeoramiento de la HTA esencial?*

.....

b. *¿Qué efecto sobre la PA puede tener en este paciente el tratamiento quimioterápico?*

.....

c. *¿Qué otra conducta farmacológica adoptaría en este paciente dado el hallazgo de empeoramiento de su PA?*

.....

Los estudios complementarios que se solicitaron previo al inicio del tratamiento fueron un ECG normal, un ecocardiograma doppler con función conservada, leve hipertrofia septal, esclerosis valvular aórtica y patrón de llenado del VI de relajación prolongada, y un laboratorio normal incluyendo proteinuria.

Como dijimos, según la paciente, ella se encontraba adecuadamente controlada de la PA. En esta población siempre se deben descartar otras causas de empeoramiento de la HTA, ya que suelen presentar frecuentemente dolor, ansiedad, depresión, trastornos del sueño entre otras causas que pueden generar un aumento de la PA. En este caso todas ellas fueron descartadas. Se solicitó al inicio de su tratamiento onco específico el MDPA donde se pudo constatar el empeoramiento de su HTA. Se intensificó el tratamiento antihipertensivo con amlodipina 5 mg, se solicitó un MAPA a las dos semanas de ajustar el tratamiento y se corroboró un adecuado control de la PA.

Se optó por utilizar antagonistas cálcicos dihidropiridínicos como amlodipina en este caso, dado que los no dihidropiridínicos como diltiazem o verapamilo inhiben el citocromo p450 llevando a valores plasmáticos potencialmente elevados de bevacizumab. El uso de diuréticos, de ser necesarios, debe ser cuidadosamente monitoreado por el riesgo de depleción de volumen en pacientes que están recibiendo quimioterapia. La paciente actualmente continúa en tratamiento con bevacizumab, estable y realizando controles periódicos en consultorio.

Actualización del tema

La HTA arterial inducida por fármacos es una causa frecuente de HTA secundaria. Numerosos fármacos suelen inducir una elevación transitoria o persistente de la PA, o interferir en un adecuado control de la misma ⁽⁸⁾.

Entre los fármacos que han reportado estos efectos se encuentran algunos de uso frecuente, como descongestivos nasales, AINES tradicionales e inhibidores selectivos COX-2, anticonceptivos orales, ergotamínicos, corticoides, antidepresivos, inmunosupresores (ciclosporina y el tacrolimus), eritropoyetina, algunos antirretrovirales y determinados fármacos antineoplásicos antiangiogénicos ⁽⁹⁾.

En la **Tabla 1** se enumeran algunos de los fármacos que se vinculan con elevación de la PA.

Tabla 1.

FÁRMACOS RELACIONADOS CON INCREMENTO DE LA PA	
GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS
Descongestivos nasales	Pseudoefedrina, nafazolina.
Antiinflamatorios no esteroideos	Diclofenac, ibuprofeno, ketorolac
Inhibidores de la COX-2	Rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
Corticoides	Dexametasona, metilprednisolona.
Estimulantes de la eritropoyesis	Eritropoyetina
Anticonceptivos orales	Etinilestradiol, gestodeno, levonogestrel
Antimigrañosos	Ergotamina

Esteroides anabólicos	Nandrolona
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus
Antiangiogénicos	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib
Anorexígenos	Sibutramina, fenilpropanolamina
Antidepresivos	
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Tranilcipromina
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Venlafaxina
Antiparkinsonianos	Bromocriptina

Los mecanismos por los cuales algunos fármacos producirían elevación de la PA son diversos. Algunos agentes causan retención de sodio o expansión del volumen extracelular, activan el sistema nervioso simpático o actúan directamente sobre el músculo liso arteriolar. Si bien en general los aumentos de la PA suelen ser menores y transitorios, existen también casos de HTA severa. Este efecto adverso es más pronunciado en pacientes con HTA preexistente o pacientes adultos mayores con deterioro de la función renal. Una vez que se ha identificado HTA inducida por fármacos, debería suspenderse el fármaco productor de la misma siempre que sea posible. De no poder ser reemplazado se deberá ajustar el tratamiento farmacológico antihipertensivo ^(2,8).

Puntos clave

- La HTA inducida por fármacos es más pronunciada en pacientes con HTA preexistente o adultos mayores con deterioro de la función renal.
- De ser posible, una vez identificada la HTA inducida por fármacos, suspender el fármaco causante.

Es importante tener presente los efectos farmacológicos sobre la PA tanto al momento del diagnóstico de HTA como durante el seguimiento, detectando posibles interacciones que afecten el adecuado control ⁽¹⁰⁾. Muchas veces estos fármacos no son percibidos por el paciente como de riesgo, como sucede con los consumidores frecuentes de AINES, descongestivos nasales, o en mujeres que reciben anticonceptivos.

Punto clave

- La anamnesis detallada de los fármacos recibidos es fundamental en la evaluación del paciente con HTA y evita diagnósticos erróneos.

Tanto los AINES tradicionales, como los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden inducir elevaciones de la PA. El mecanismo por el cual producen elevación de la PA

es probablemente multifactorial y puede incluir un desequilibrio entre las síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y vasoconstrictoras. También se ha descrito el aumento de la producción de endotelina 1, y retención hidrosalina ⁽⁶⁾. Estos fármacos pueden aumentar la presión sistólica media de 24 horas, en unos 4-5 mmHg, en pacientes susceptibles.

En los pacientes con HTA tomando antagonistas cálcicos, si bien los AINES interfieren con el efecto antihipertensivo, este no fue significativo, por lo que podrían ser una alternativa para el tratamiento de pacientes con HTA cuando la indicación de AINES es inevitable ⁽⁹⁾.

Los anticonceptivos orales inducen HTA en alrededor del 5% de las mujeres, siendo una minoría de los casos episodios de HTA severa. Estas elevaciones de PA descienden al suspender los anticonceptivos orales luego de los 3 meses de interrumpido el tratamiento. Los mecanismos postulados son dependientes del SRAA, debido a que los estrógenos estimulan la producción hepática de angiotensinógeno, la activación del sistema nervioso simpático y el aumento de la reabsorción de sodio por los túbulos renales ⁽⁵⁾.

La drospirenona es un progestágeno de cuarta generación, que presenta un efecto diurético antimineralocorticoide, disminuyendo entre 1 a 4 mmHg la PA cuando se lo administra combinado con estrógeno ⁽⁶⁾. Por este motivo podría presentarse como una alternativa cuando se requiera el uso de anticonceptivos orales.

La HTA es un factor importante de comorbilidad en oncología ⁽¹¹⁾. En este grupo, los antiangiogénicos son el grupo de antineoplásicos más relacionado con HTA, incluyendo inhibidores de tirosina quinasa, así como anticuerpos monoclonales. El bevacizumab, el primer antiangiogénico aprobado en 2004, previo a sunitinib, so-rafenib y otras pequeñas moléculas es el antiangiogénico de mayor relevancia en el desarrollo de HTA inducida. Es un anticuerpo monoclonal humanizado, que ejerce su efecto bloqueando al factor de crecimiento vascular endotelial por lo que inhibe la cascada de señalización necesaria para el crecimiento vascular ⁽¹²⁾.

Puntos clave

- La comorbilidad más frecuente en oncología es la HTA. Algunos pacientes tienen historia previa de HTA y otros la desarrollaran durante el tratamiento.
- Los antiangiogénicos son el grupo de antineoplásicos más relacionado con HTA. Pueden causar HTA hasta en un 24% de los casos.

Dentro de los mecanismos de desarrollo de HTA para estas drogas se encuentran la disfunción endotelial y la deficiencia de óxido nítrico que lleva a un aumento de

la proliferación de las células vasculares medianas creando un estado hipertensivo más resistente.

Una vez iniciado el tratamiento, el *National Cancer Institute* (NCI) recomienda monitoreo semanal durante el primer ciclo y cada 2-3 semanas después. Este monitoreo podría realizarse en consultorio o en domicilio ⁽¹³⁾. En el caso de HTA iniciar IECA o ARA II como primera línea de tratamiento. Los antagonistas cálcicos dihidropiridínicos como amlodipina y nifedipina son también de elección.

Conclusiones

Indagar acerca de los fármacos que consume el paciente es fundamental en la evaluación de los hipertensos y puede evitar la realización de estudios innecesarios. Generalmente la interrupción del fármaco que provoca el aumento alcanzará para resolver el problema. Cuando la necesidad de uno de estos fármacos es mandatorio deberá iniciarse o adecuarse la terapéutica antihipertensiva.

A su vez, la HTA es la comorbilidad más frecuente en la población oncológica y un efecto adverso muy común en ciertos tratamientos onco-específicos. Es importante tanto para el oncólogo como para el cardiólogo preservar el balance entre beneficios y riesgos de la terapia. Proveer el máximo beneficio de la quimioterapia mientras se minimiza el riesgo de cardiotoxicidad asociado a muchos antineoplásicos es un desafío en el campo de la cardio-oncología. Un diagnóstico oportuno podría disminuir las complicaciones CV así como facilitar la integridad del protocolo anti-neoplásico al evitar reducción de dosis o interrupción del tratamiento oncológico.

Bibliografía

1. Hwang AY, Dave CV, Smith SM. Use of Prescription Medications That Potentially Interfere with Blood Pressure Control in New-Onset Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018 Nov 13;31(12):1324-1331.
2. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):14-22.
3. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. American Heart Association. Use of non steroidal Anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115:1634-1642.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:465-474.
5. Toma de posición: Hipertensión Arterial en la Mujer, de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) 2018.
6. Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG, Moraes TL, Giribela HF, Baracat EC, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(11):912-915.
7. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65(3):1-103.
8. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt A):15-22.
9. Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know

how to deal with it. *Vascul Pharmacol.* 2019 Apr;115:84-88.

10. Ilyia M, Danelich IM, Wright SS, Lose JM, et al. Safety of non steroidal Antiinflammatory Drugs in Patients with Cardiovascular Disease. *Pharmacotherapy* 2015;35(5):520-535.
11. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Cardiol* 2019;87:50-60
12. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension: Pathogenesis and management. *BioDrugs.* 2011;25(3):159-169.
13. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol.* 2009;20(5):807-815.

8. DESÓRDENES RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

Gustavo Caruso - Daniela Cianfagna

Caso clínico

Varón de 46 años, con HTA y dislipidemia mixta tratada con valsartán 160 mg/día y rosuvastatina 10 mg/día desde hace dos años. Concorre por mal control de la PA ambulatoria con registros de 160/100 mmHg, por lo que le agregaron amlodipina 5 mg/día desde 15 días previo a la consulta. Refiere realizar actividad física 4 veces por semana. Sobrepeso de larga data, aumentó 15 kg en el último año. Control clínico hace un año con glucemia alterada de ayuno, esteatosis hepática moderada e HVI. Refiere ronquidos audibles a distancia y somnolencia diurna. Su pareja atestigua apneas al dormir. De los antecedentes familiares refiere HTA en ambos padres. Al examen físico PA promedio de dos tomas 149/98 mm Hg, frecuencia cardíaca 84 lpm regular, cintura abdominal 108 cm, circunferencia de cuello 44, mallampati III, peso 105,3 kg, talla 178 cm, IMC 33,2.

a. *¿Cuál es su sospecha diagnóstica?*

.....

b. *¿Qué síntomas y signos sugestivos de SAOS identifica en el caso clínico?*

.....

c. *¿Cómo caracteriza la presencia de somnolencia?*

.....

d. *¿Qué scores de probabilidad clínica podría haber utilizado?*

.....

e. *¿Qué estudio/s diagnóstico/s solicitaría inicialmente?*

.....

f. *¿Cuál sería el tratamiento de elección del SAOS en este paciente?*

.....

g. *¿Qué tratamiento antihipertensivo elegiría?*

.....

Se le solicita laboratorio con hemoglobina glicosilada y prueba de tolerancia oral a la glucosa, perfil tiroideo, apolipoproteína B, índice microalbúmina/creatinina en orina spot y ecocardiograma doppler. Inicialmente se realiza la escala de somnolencia de Epworth, que evidencia un puntaje de 14/24, confirmando la presencia de excesiva somnolencia diurna. Por presentar ronquidos con apneas observadas y constatare una circunferencia de cuello aumentada, se realiza el score STOP-BANG con un resultado de 5 puntos, interpretando que presenta un alto riesgo para SAOS, por lo que se solicita poligrafía simple ambulatoria nocturna con oximetría de pulso.

Se dan pautas alimentarias, un plan nutricional hiposódico, se agrega valsartán 80 mg y se pide un MAPA a los 15 días. Un mes después concurre con los resultados: glucemia 112 mg/dl, Hb glicosilada 6,3 mg/dl, uricemia 7,2 mg/dl, colesterol total 212 mg/dl, HDL 49 mg/dl, LDL 109 mg/dl, triglicéridos 237 mg/dl y apolipoproteína B 95 mg/dl. Función renal, ionograma, hepatograma, hormonas tiroideas normales. Prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas 138 mg/dl. Índice microalbúmina/creatinina urinaria 1,4 mg/g normal. Ecografía abdominal y renal con esteatosis leve y riñones simétricos sin alteraciones. Ecocardiograma con HVI, septum 14 mm, pared posterior 12 mm, un índice de masa ventricular de 128 g/m²; dilatación de la aurícula izquierda, insuficiencia mitral y tricuspídea leve. MAPA promedio 129/78 mmHg, diurno 132/84 mmHg, nocturno 128/80 mmHg non dipper. Poligrafía simple nocturna con oximetría de pulso con índice de apnea/hipopnea de 32 compatible con SAOS severo.

Con el resultado de la poligrafía simple, se solicita polisomnografía con titulación de CPAP (*continuous pressure airway positive*). Además, se realiza cronoterapia rotando la combinación valsartan/amlodipina a medio comprimido cada 12 hs y aumentar dosis de rosuvastatina a 20 mg/día. Concurre a control al mes con valores de PA ambulatoria < 130/80 mmHg, cumpliendo indicaciones de actividad física y dieta. Se constata descenso de peso de 1,5 kg, PA promedio de dos tomas 135/78 mmHg. Se solicita nuevo MAPA para evaluar control nocturno de la PA.

La polisomnografía nocturna con oximetría de pulso y titulación de CPAP muestra SAOS severo dependiente del decúbito. Índice de perturbación respiratoria 34,95 eventos/hora, saturación media O₂ 92,6%, mínima 82%. Índice de desaturación de 32,9/hora. Arquitectura del sueño alterada por predominio de fases de sueño superficial y fragmentado por frecuentes despertares de causa respiratoria. Apneas centrales 3, obstructivas 11, hipopneas 155. Si bien la PA está controlada en consultorio, debe iniciar tratamiento específico del SAOS para control de síntomas, minimizar riesgo CV y de accidentes de tránsito, por lo que se pide un dispositivo CPAP.

Control a los dos meses controlado en el MAPA, mayor descenso de peso y tolerando las estatinas. Inició tratamiento con CPAP máscara nasal a 10 cm H₂O con buena adherencia y mejoría subjetiva de la somnolencia diurna.

Actualización del tema

Los desórdenes respiratorios del sueño abarcan a la apnea obstructiva del sueño, la apnea del sueño central y el síndrome de hipoventilación del sueño ⁽¹⁾. La primera se caracteriza por episodios recurrentes de disminución del flujo de aire (hipopnea) o cese completo del flujo de aire (apnea) de 10 segundos de duración, secundarios al colapso de la faringe durante el sueño, que se asocia a desaturación de oxígeno y microdespertares ⁽²⁾, en los que el flujo respiratorio se recupera ⁽³⁾. Esto desencadena respuestas inflamatorias, CV, neurocognitivas y metabólicas, que incrementan la morbimortalidad. Se conoce como Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) al conjunto de síntomas que acompañan este proceso, e incluyen somnolencia diurna, astenia, cefalea, nicturia, y ronquidos entre otros. Sin embargo, existe un número considerable de pacientes con apnea obstructiva de sueño que no presentan síntomas ⁽⁴⁾. Dentro de estos trastornos, se ha descrito al Síndrome de Resistencia de Vía Aérea Superior (SARVAS), en el que los pacientes presentan progresivo incremento de la resistencia al flujo aéreo sin apneas y despertares recurrentes que producen fragmentación del sueño e hipersomnolencia diurna.

En la población adulta la prevalencia de apnea obstructiva de sueño es del 22% en hombres y 17% en mujeres, en tanto que para el SAOS la media estimada es de 6 y 4%, respectivamente ⁽⁵⁾. Hay un incremento de estos trastornos en los últimos años del 14 al 55% ⁽⁶⁾. En cuanto al SARVAS, la prevalencia sería de un 15% adultos ⁽⁷⁾. Distintos autores han coincidido en la existencia de un continuo fisiopatológico desde la niñez hasta la adultez, donde precozmente es más frecuente el ronquido simple, limitación de flujo aéreo durante el sueño y SARVAS, evolucionando a SAOS con los años.

Punto clave

- El SAOS es un trastorno frecuente, crónico y de evolución progresiva.

La prevalencia de SAOS ha sufrido un aumento ⁽⁵⁾ que podría ser explicado por la epidemia de obesidad. Se estima que de los pacientes con IMC ≥ 30 , el 60-90% lo padecen. La obesidad, el aumento del diámetro abdominal y la circunferencia del cuello aumentada son factores de riesgo bien establecidos para SAOS ⁽⁶⁾. La prevalencia aumenta también en relación con la edad hasta los 60-70 años, momento en el que se ameseta ⁽⁸⁾.

Punto clave

- Los desórdenes respiratorios del sueño son enfermedades con alta prevalencia y subdiagnosticadas.

La apnea obstructiva de sueño es un factor de riesgo independiente para HTA y enfermedad CV ⁽⁹⁾ y es un hallazgo frecuente en adultos hipertensos, particularmente en aquellos con HTA de difícil control ⁽¹⁰⁾. En hipertensos la prevalencia del SAOS llega al 30-50%, y en hipertensos resistentes al 83%. La relación con la HTA es bidireccional, es decir los pacientes que la padecen tienen mayor prevalencia de HTA, y los individuos hipertensos mayor prevalencia de apnea de sueño ⁽¹¹⁾. Identificar esta causa subyacente de HTA, con el consiguiente tratamiento específico puede mejorar la respuesta al tratamiento ⁽¹⁰⁾.

Múltiples factores anatómicos y funcionales predisponen a los pacientes a desarrollar este problema. Anatómicamente, algunos presentan menor diámetro de la vía aérea a nivel faríngeo, mayor tamaño de los tejidos blandos que rodean la vía aérea superior, inserción más baja del hueso hioides, y mayor volumen de la pared lateral de la faringe. En el período despierto, mediante un aumento de la actividad de los músculos de la vía aérea superior, se compensa esta diferencia, pero al dormir, se relajan contribuyendo a la obstrucción ⁽¹²⁾.

Los pacientes con síndrome metabólico, menopausia, hipotiroidismo, antecedentes familiares de ronquido y SAOS, uso de miorrelajantes, hipnóticos, opioides, y consumidores de tabaco o alcohol ⁽²⁾ tienen un riesgo aumentado de desarrollar SAOS.

Fisiopatología

La fisiopatología que vincula al SAOS con la enfermedad CV es compleja. Se ha demostrado que los episodios recurrentes de apnea-hipopnea traen como consecuencia episodios de hipoxia, hipercapnia e hiperventilación compensatoria que conduce a reoxigenación que activa el SRAA, el sistema nervioso simpático, y liberan citoquinas vasoactivas y proinflamatorias, que generan mayor stress oxidativo y disfunción endotelial ⁽¹³⁾. Además, el aumento de la presión negativa intratorácica produce cambios hemodinámicos y estructurales con aumento de la post-carga y congestión pulmonar. Sumado a esto, las alteraciones metabólicas relacionadas al SAOS y la obesidad producen mayor insulinoresistencia. En el SARVAS, también existiría un aumento del tono simpático ⁽¹⁴⁾. Asimismo, se ha correlacionado la severidad del ronquido simple, sin apnea, con la severidad de la PA ambulatoria ⁽¹⁵⁾.

Relación con la HTA y la enfermedad CV

El SAOS severo no tratado se asocia con un aumento de la mortalidad, HTA y complicaciones CV, trastornos metabólicos, aumento del riesgo de accidentes tanto laborales como de tránsito, deterioro cognitivo y grave deterioro de la calidad de vida ⁽¹³⁾. Las características clínicas de la HTA en estos pacientes son una mayor prevalencia de HTA nocturna con alteración del patrón autonómico a non dipper o dipper reverso, HTA enmascarada e HTA resistente ⁽¹⁰⁾. La asociación entre HTA resistente y SAOS es muy elevada. Es por lo que se recomienda ⁽²⁾ considerar el diagnóstico de SAOS en pacientes con HTA resistente y en aquellos con patrón non dipper en el MAPA con una recomendación grado A, así como en pacientes con eventos cardíacos isquémicos, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y ACV (Recomendación grado B).

Punto clave

- Es una causa frecuente de HTA secundaria, HTA severa o resistente al tratamiento.

La bibliografía evidencia subdiagnóstico en 82% de los pacientes por inadecuado interrogatorio del sueño en atención primaria y falta de solicitud de polisomnografía. Asimismo, la HTA asociada es inadecuadamente evaluada, sin MAPA para valorar HTA enmascarada nocturna.

Clínica

Los síntomas más frecuentes incluyen somnolencia diurna, astenia, sueño no reparador, nicturia, ronquidos y apneas relacionadas por terceros, entre otros. Estas últimas son altamente predictivas. La somnolencia diurna puede ser menos evidente en pacientes con comorbilidades CV como insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular ([Tabla 1](#)).

La ausencia de obesidad no descarta el diagnóstico. El objetivo es identificar factores anatómicos predisponentes, como el aumento de la circunferencia cervical > 43 cm en hombres y 40 cm en mujeres, y un Índice de Mallampati grado 3 o 4. También la presencia de anomalías craneofaciales como retrognatia o micrognatia, macroglosia o hipertrofia amigdalina. Los síntomas clínicos con mayor valor diagnóstico son el ahogo nocturno (*gasping*) y la apnea reportada por terceros.

Ante la sospecha diagnóstica, existe la posibilidad de realizar cuestionarios de predicción, como son el de Berlín, Stop-Bang ([Tabla 2](#)) ⁽¹⁶⁾ y Epworth ⁽¹⁷⁾, que si bien varían en sensibilidad y especificidad ⁽¹⁸⁾, pueden ser útiles para continuar la pesquisa diagnóstica que permita identificar a los pacientes con alto o bajo riesgo de padecer SAOS. El más recomendado es el *Stop-Bang* por presentar la más alta sensibilidad

y por ser el más simple de utilizar. Pero no se recomienda utilizar estos modelos de predicción clínica como único método diagnóstico, ni tomar conductas terapéuticas en base a ellos, sino que debe ser confirmado mediante mediciones objetivas ⁽²⁾.

Tabla 1. Síntomas y signos más frecuentes en el SAOS ⁽²⁾.

SÍNTOMAS		SIGNOS
Diurnos	Nocturnos	Examen físico
Somnolencia diurna	Ronquidos	Circunferencia de cuello > 43 en hombres o 40 en mujeres)
Sueño no reparador	Apneas relacionadas	IMC ≥ 30
Astenia	Despertares recurrentes	Mallampati ≥ 3
Cefalea matutina	Despertar agitado o ahogado	HTA resistente o de difícil control
Irritabilidad	Pesadillas	MAPA con patrón non dipper
Depresión	Insomnio	
Dificultad en concentración	Nocturia	
Pérdida de memoria	Disminución de la libido	
Boca seca		
Accidentes de autos		

Tabla 2. Cuestionario Stop-Bang.

S noring (ronquido de alta intensidad) ¹	B MI (> 35)
T iredness (cansancio o somnolencia de diurno)	A ging (Edad > 50 años)
O bserved apnea	N eck (Circunferencia de cuello > 40 cm)
P ressure (HTA o tratamiento antihipertensivo)	G ender (Sexo masculino)

Se otorga un punto por cada ítem positivo: 0-2 bajo riesgo, 3 o 4 moderado riesgo, ≥ 5 alto riesgo de SAOS.
¹ Ronquido de mayor volumen de la voz para hablar o lo suficientemente fuerte como para ser escuchado con la puerta cerrada.

En relación con el SARVAS, este síndrome tiene características clínicas y polisomnográficas diferentes al SAOS. En general, se observa en pacientes más jóvenes, más delgados, que presentan menos comorbilidades ⁽¹⁹⁾. Los mismos refieren sueño no reparador e hipersomnolencia diurna como síntoma cardinal, que puede estar asociada a una gran variedad de condiciones: dolor de cabeza, falta de atención, trastornos de memoria y concentración, hiperactividad, fatiga crónica, dolores corporales difusos, insomnio, ansiedad y depresión ⁽¹⁴⁾. Existe presencia de ronquido, aunque es referido en forma menos severa que en el SAOS. Los pacientes pueden no definir claramente en el interrogatorio la hipersomnolencia o manifestar síntomas como fatiga o cansancio crónico. Su mejor tipificación y seguimiento, puede ser establecida por el test de Epworth.

Diagnóstico

En los pacientes con síntomas sugestivos y factores de riesgo o predisponentes, comorbilidades y complicaciones asociadas a los trastornos del sueño, se recomienda realizar un estudio de sueño ⁽²⁾. Estudios simplificados como la poligrafía pueden ser un buen método de screening, con una sensibilidad de 70-96% y una especificidad del 79-100% en SAOS severo, teniendo un menor costo, así como una mayor comodidad para el paciente ya que se realiza en forma ambulatoria ⁽²⁰⁾.

La polisomnografía es considerada el “patrón oro” ⁽²¹⁾. En ella se evalúan simultáneamente el electroencefalograma, ECG, electromiograma, saturación de O₂, movimientos respiratorios, flujo aéreo, grabación del ronquido y posición corporal. Permite identificar la severidad de la enfermedad, los trastornos del sueño asociados y su respuesta al tratamiento. Además, permite realizar la titulación del CPAP.

El SAOS se basa en la identificación de signos y síntomas compatibles (ver [Tabla 1](#)) asociados a un índice de apneas e hipopneas ≥ 5 eventos/hora ⁽²⁾. La gravedad puede clasificarse como leve, moderada o severa en función del número de eventos por hora de sueño. Si el índice es ≥ 5 y < 15 se considera leve, ≥ 15 y < 30 se considera moderado y ≥ 30 se considera grave o severo ⁽²²⁾. En relación con el SARVAS, el mismo se presenta con un aumento de resistencia en vía aérea con índice de apneas e hipopneas normal, de tal forma que si en la polisomnografía no se objetivan adecuadamente los esfuerzos respiratorios que conducen a los despertares expresados en el electroencefalograma, esta patología no es diagnosticada adecuadamente ⁽³⁾. En el estudio polisomnográfico el aumento de resistencia en la vía aérea superior se define con un índice apnea-hipopnea < 5 y saturación de oxígeno nadir igual o mayor a 92% con progresivo incremento de la resistencia al flujo aéreo y despertares recurrentes, claramente relacionados, que producen fragmentación del sueño e hipersomnolencia diurna.

Según el Consenso Argentino de Trastornos respiratorios del Sueño, se define SARVAS como la presencia de frecuentes microdespertares electroencefalográficos causados por el aumento de esfuerzo inspiratorio consecuencia del incremento de la resistencia en la vía aérea superior sin evidencia de apneas/hipopneas o desaturación de oxígeno en pacientes con hipersomnolencia ⁽²³⁾.

Tratamiento

El abordaje terapéutico debe iniciarse con cambios en el estilo de vida, recomendar el cese tabáquico, evitar el café o estimulantes antes de dormir y suspender el alcohol, aumentar la actividad física durante el día, discontinuar drogas hipnóticas y sedantes que pudieran tener efecto relajante muscular y/o depresor respiratorio. El descenso de peso es fundamental.

Por otro lado, se deberá tratar cualquier patología que produzca obstrucción nasal, por lo que se recomienda una evaluación otorrinolaringológica. Indicar tratamiento postural en casos de SAOS posicional, que se define por la presencia de un índice de apnea hipopnea en decúbito supino el doble que en decúbito lateral. Si bien los dispositivos orales y la terapia postural no han demostrado mayor beneficio comparado con el CPAP, estas intervenciones podrían combinarse para obtener mejores resultados, siendo los pilares del tratamiento el tratamiento médico supervisado para el descenso de peso y el uso de CPAP nocturno.

En pacientes con SAOS moderado a severo, o en pacientes con SAOS leve que tengan somnolencia diurna excesiva y/o comorbilidades CV, se recomienda el tratamiento con CPAP, idealmente sistemas auto-titulables (auto-CPAP), y de no ser posible dispositivos de presión positiva bi-nivelada (BiPAP). Esta terapéutica permite mantener la apertura de la vía aérea, disminuir el tono simpático y la actividad del SRAA, logrando una mejoría en la oxigenación y en el índice apnea hipopnea, que correlaciona con la mejoría de la sintomatología del SAOS. Además de mejorar los signos y síntomas, ha demostrado lograr un descenso modesto de la PA y de la actividad simpática durante el sueño, así como los niveles de renina y aldosterona plasmáticas, aunque muchos de los estudios de intervención en cuanto al control de la HTA a largo plazo no han tenido resultados significativos. La disminución de la PA se logra más frecuentemente en pacientes con SAOS severo y en HTA de difícil control o resistente.

Aproximadamente un 30% de los pacientes nunca inician tratamiento y de los que lo inician un 25% lo abandona antes del año. Es importante porque los eventos CV se redujeron en los pacientes que usaron por lo menos 4 hs por noche el CPAP. En definitiva, si bien la combinación de CPAP sumado a la reducción de peso es considerado al momento como el tratamiento más efectivo, en el caso de no contar con CPAP o no lograr la adherencia a dicho tratamiento, podemos indicar un tratamiento alternativo como los mencionados anteriormente, con menor costo y mayor adherencia ⁽²⁴⁾.

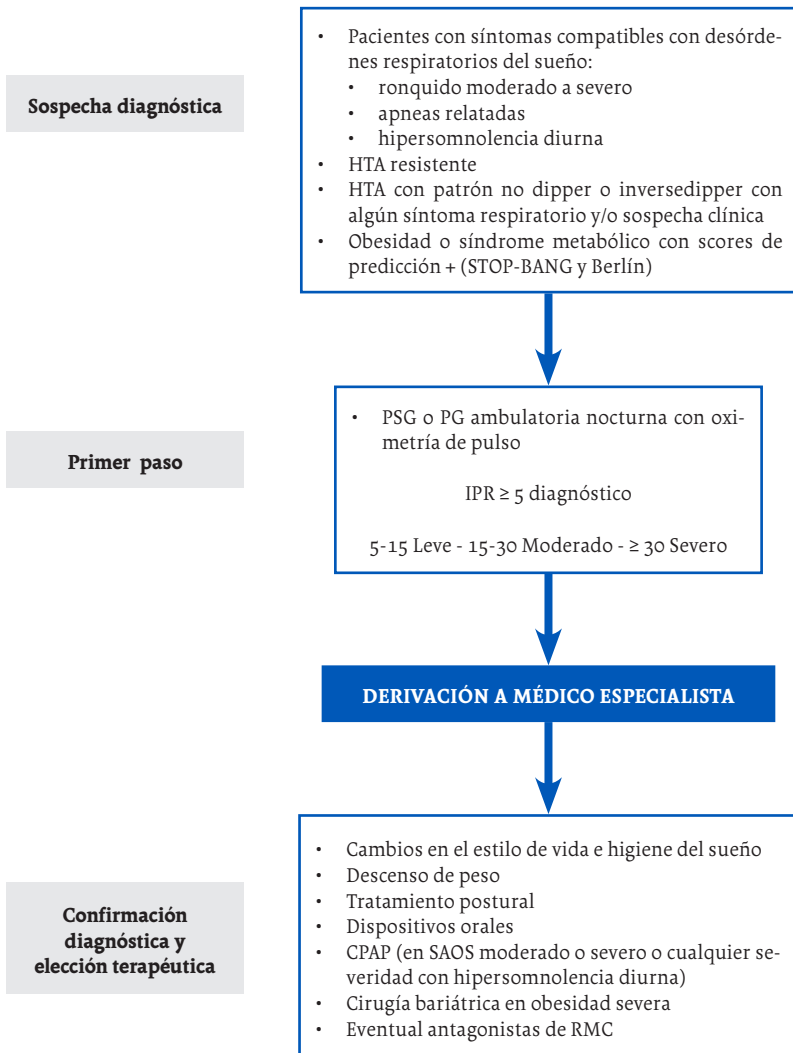
En cuanto a la evaluación del efecto de los antihipertensivos sobre el SAOS, existe cierta evidencia que afirma que los antagonistas del receptor de mineralocorticoides mejoran la severidad del SAOS y el control de la PA. En relación con el tratamiento del paciente con SARVAS, la eficacia del CPAP en la resolución de los síntomas ha sido demostrada, pudiéndose considerar también la utilización de dispositivos mandibulares ⁽²³⁾.

Conclusiones

El SAOS, una entidad subdiagnosticada y subtratada, está asociado a distintos trastornos CV, metabólicos, riesgo de accidentes, mala calidad de vida y aumento

de la mortalidad. Desde la juventud o incluso la niñez, pueden existir otros trastornos respiratorios y limitación al flujo aéreo durante el sueño, como el SARVAS, que presenta un perfil clínico y polisomnográfico diferente. Si bien el efecto del CPAP en la PA es controvertido, la combinación con las medidas generales y drogas antihipertensivas pueden lograr un mejor control de la PA con mejor efecto sobre la PA nocturna. Lograr la adherencia al tratamiento resulta un desafío. Se requieren nuevos estudios con adecuada extensión y buena adherencia al CPAP para evaluar adecuadamente la relación con la reducción del riesgo CV.

Algoritmo diagnóstico. Desórdenes respiratorios del sueño



Bibliografía

1. Kapur, Vishesh K., et al., et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017, Vol. 13.
2. Nogueira Facundo, Borsini Eduardo, Cambursano Hugo, Smurra Marcela, Dibur Eduardo, Franceschini Carlos, et al. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño: Actualización 2019. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 2019, Vol. 1. 59-90.
3. Giuseppe Schillaci, Francesca Battista, Giuseppe Fiorenzano, María Cristina Basili, Mariano Crapa. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease - A new target for treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2015, Vol. 21. 3496-3504.
4. Terry Young, Mari Palta, Jerome Dempsey, James Skatrud, Steven Weber, and Safwan Badr. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med*, 1993, Vol. 328. 1230-1235.
5. Karl A Franklin, Eva Lindberg. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*, 2015, Vol. 7. 1311-22.
6. Liann Abu Salman, Rachel Shulman, Jordana B. Cohen. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk. *Current Cardiology Reports* (2020) 22:6, 2020, Vol. 22.
7. Palambini L, et al. Inspiratory flow limitation in a normal population of adults in Sao Paulo, Brazil. *Sleep* 2013;1663-8.
8. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults US Preventive Service Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2017, Vol. 317.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000, Vol. 342. 1378-84.
10. Pedrosa RP, Drager LF, De Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial *Chest.*, 2013, Vol. 144. 1487-94.
11. Gerard Torres, Manuel Sanchez de la Torre, Ferran Barbé. Relationship between OSA and Hypertension. *Chest*, 2015, Vol. 148 (3). 824-832.
12. Oliven R, Cohen G, Dotan Y, Somri M, Schwartz AR, Oliven A. Alteration in upper airway dilator muscle coactivation during sleep: comparison of patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects. *J Appl Physiol*. 2018, Vol 124. 421-9.
13. F. Nogueira, C. Nigro, et al. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño. *Medicina*, 2013, Vol. 73. 349-362.
14. Arnold WC, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome 2018: non-hypoxic sleep-disordered breathing. *Expert Rev Respir Med*. 2019. 13(4):317-326.
15. Caruso G, et al. Underestimated high blood pressure in Snoring patients without apnea. *J of hypert*. 2013. Vol 31, (suppl A) 267.
16. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2014, Vol. 10. 951-8.8.
17. Johns, Murray W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991, Vol. 14. 540-5.
18. Diego Fernandez, Juan Pedro Pezzi, Gustavo Caruso. Apnea del sueño e hipertensión arterial. Diagnóstico y terapéutica. Daniel Piskorz Hernán Gomez Llambi. *Hipertensión Arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica*. CABA. Ed. Interamericana, pag 453, 2013.
19. Guilleminault C, et al. Clinical investigation of Obstructive Sleep Apnea and Upper airway resistance Syndrome patients. *Sleep Medicine* 2000,1; 51-56.
20. Eduardo Borsini, Martín Bosio, Silvia Quadrelli, Jerónimo Campos, Tamara Décima, Julio Chertcoff. Poligrafía respiratoria en el diagnóstico de los trastornos respiratorios durante el sueño. Una herramienta necesaria para el neumólogo. *Rev Am Med Resp*, 2012, Vol. 4. 152-160.
21. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American academy of sleep medicina clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.*, 2017, Vol. 13. 479-504.
22. Gianfranco Parati, Carolina Lombardi, Jan Hedner, María R. Bonsignore, Ludger Grote, Ruzena Tkacova, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *ERS/ESH Report*. *Eur Respir J*, 2013, Vol. 41. 523-536.

23. Consenso Argentino de Trastornos Respiratorios vinculados al Sueño. Medicina. 2001. Vol 61, N3.
24. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323(14):1389–1400.

9. HIPERTENSIÓN Y OBESIDAD

Walter Espeche - Martín Salazar

Caso clínico 1

Varón de 46 años sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Al examen físico presenta una PA de 147/94 mmHg (promedio de 3 mediciones), peso 114 kg y talla 1,84 m (IMC 33,7 kg/m²). Resto del examen normal. En el laboratorio presenta hemoglobina 2,8 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl, K 4,4 meq/l, glucosa 96 mg/dl, LDL 134 mg/dl, HDL 44 mg/dl, triglicéridos 141 mg/dl. Sedimento urinario normal y microalbuminuria negativa. Se realiza un MAPA que confirma la HTA (PA 24 hs 138/91, diurna 147/99, nocturna 127/82). Se solicita ECG sin alteraciones y ecocardiograma donde se evidencian paredes del ventrículo izquierdo normal y funcionalidad conservada (índice de masa ventricular 88 g/m², septum 10 mm, pared posterior 9,8 mm, aurícula izquierda 16 cm³, fracción de eyección 67%).

Comienza dieta hiposódica e hipocalórica, ejercicio aeróbico y amlodipina 5mg/día. Al mes, concurre con valores de PA realizadas en el domicilio por debajo de 135/85 mmHg con algunos episodios de hipotensión sintomática. El promedio de PA de tres mediciones del consultorio 132/78 mmHg sin hipotensión ortostática. A los 2 meses había descendido 7 kg de peso con respecto al basal.

a. *¿Qué conducta tomaría usted con este paciente?*

.....

Se decide suspender el tratamiento farmacológico y realizar un MAPA a los 30 días, donde se observa PA normal (promedio 24 hs 123/72 mmHg, diurna 129/78 mmHg y nocturna 117/66 mmHg).

Caso clínico 2

Mujer de 57 años con antecedentes de HTA y dislipemia tratada con losartán 100 mg y rosuvastatina 10 mg por día, que consulta por presentar controles domiciliarios de PA > 135/85 mmHg. Al examen físico presenta PA 156/97 mmHg (promedio de 3 mediciones) peso 116 kg y talla 1,76 mts (IMC 37,4 kg/m²), acantosis nigricans, obesidad abdominal y a nivel cardíaco se ausculta un cuarto ruido. En el laboratorio se destaca: hemoglobina 12,4 g/l, creatinina 1,24 mg/dl, glucosa 105 mg/dl, LDL 142 mg/dl, triglicéridos 182 mg/dl, HDL 38 mg/dl, K 4,9 meq/l, sedimento urinario normal y microalbuminuria 39 mg/día. El ECG y el ecocardiograma muestran HVI (índice de Sokolow y masa ventricular de 45 mm y 131 g/m² respectivamente). Se indica

comenzar con dieta hipocalórica, hiposódica y actividad física aeróbica, agregando amlodipina 10 mg/día.

Al mes concurre con buena adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, pero sus controles domiciliarios de PA muestran un promedio de 148/95 mmHg pese a un descenso del peso corporal de 4 kg, por lo que se agrega clortalidona 25 mg/día. En los 2 meses siguientes, siguió con una adecuada dieta y ejercicio, logrando descender hasta un IMC de 28 kg/m². Sin embargo, las mediciones domiciliarias y de consultorio persisten altas (138/91 mmHg y 144/93 mmHg, respectivamente). Se realiza un MAPA donde se confirma la HTA con ritmo circadiano conservado, pero con HTA nocturna, a pesar de que el peso corporal continúa descendiendo (IMC 26 kg/m²).

a. ¿Qué conducta usted indicaría con este paciente?

.....

Se descartan causas secundarias de HTA y se agrega espironolactona 25 mg/día, logrando un adecuado control de la PA tanto en el domicilio como en los valores de consultorio (128/77 mmHg y 132/80 mmHg respectivamente).

Actualización del tema

Tradicionalmente, se considera a la obesidad como un factor de riesgo para HTA. En el paciente obeso la HTA es de difícil control, requiriendo frecuentemente múltiples fármacos. Esto, sumado a que el descenso de peso puede en ocasiones normalizar la PA, permiten plantear a la obesidad como una causa secundaria de HTA, y de ser así sería sin dudas la más prevalente.

Fisiopatología de la HTA mediada por obesidad

Está bien establecida la relación entre obesidad y el desarrollo de HTA ⁽¹⁾. Para entender sus complejas relaciones debe entenderse al tejido adiposo no como solamente un almacenamiento de energía sino una estructura metabólicamente activa con funciones parácrinas y endócrinas. Múltiples productos del metabolismo del adipocito han sido implicados en el desarrollo de DBT, HTA y enfermedad CV ^(2,3). Estos efectos deletéreos se relacionan no sólo a la cantidad de tejido graso sino al desarrollo de adipocitos disfuncionales y la disminución de factores contrarreguladores, en especial los relacionados con la actividad del músculo estriado. Múltiples factores genéticos, epigenéticos, de inmunidad innata y adquirida, de ingesta de fructosa y microbioma intestinal condicionan el desarrollo de adipocitos altamente activos desde el punto de vista metabólico. El exceso de tejido adiposo, sobre todo central y en presencia de adipocitos disfuncionales, a través de adipoquinas y citoquinas, vías neuro-humorales y funciones metabólicas, activan mecanismos

que generan HTA y un estado proinflamatorio y de resistencia insulínica. Productos biológicamente activos derivados de las células adiposas como especies reactivas del oxígeno, interleukina 6, factor de necrosis tumoral α y factores angiogénicos provocan daño vascular y disfunción endotelial.

Así, la HTA del obeso está relacionada, aunque en grado variable, con activación simpática, retención de sodio con expansión del volumen plasmático, insulinoresistencia y activación del SRAA ^(4,5). Cabe destacar que estos mecanismos están ampliamente interrelacionados y su división es arbitraria.

Activación simpática

El sistema nervioso simpático en obesos hipertensos, se encuentra sobreactivado. En jóvenes, puede provocar daño CV subclínico. En obesos normotensos la activación es renal, pero no cardíaca, mientras que en los hipertensos es renal y cardíaca ^(5,6). La apnea del sueño con disfunción barorreceptora, resistencia a la insulina y selectiva a la leptina con hiperinsulinemia e hiperleptinemia y aumento de los niveles de angiotensina II explican, al menos parcialmente, la hiperactividad simpática.

Retención de sodio

La obesidad es un estado de retención de sodio a nivel de los túbulos renales con un corrimiento hipertensivo en la curva presión/volumen y una expansión del volumen plasmático.

Renina-angiotensina-aldosterona

A pesar de la expansión del volumen plasmático, los obesos tienen niveles inadecuadamente altos de actividad de renina plasmática, angiotensinógeno, angiotensina II y aldosterona. La producción de angiotensinógeno adipocitario ha sido implicada en esta activación ⁽⁷⁾. También hay un exceso de aldosterona circulante que es independiente del RAAS ⁽⁸⁾.

Insulinorresistencia

La obesidad, especialmente la central, se acompaña de niveles elevados de insulina circulante y una sensibilidad reducida a sus acciones metabólicas. Esto activa mecanismos hipertensores tales como retención renal de sodio, activación del sistema simpático, disminución de la síntesis de óxido nítrico, aumento de la inflamación sistémica y vascular y disfunción endotelial. La resistencia a la insulina precede por décadas al desarrollo de DBT tipo 2 y es el sustrato fundamental que explica el síndrome metabólico y el riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad.

Punto clave

- La obesidad activa en forma simultánea múltiples mecanismos que generan HTA.

Obesidad e hipertensión arterial resistente

Uno de los criterios aceptados para la búsqueda de causas secundarias es la HTA resistente, y la obesidad es una causa frecuente ^(9,10). Los pacientes hipertensos obesos reciben más antihipertensivos y tienen menor control que los hipertensos delgados ⁽¹⁰⁻¹²⁾. La relación entre obesidad e HTA resistente puede ser mediada por múltiples mecanismos incluyendo SAOS, expansión de volumen, activación simpática e hiperaldosteronismo.

Punto clave

- La obesidad es causa de HTA resistente. La aldosterona inadecuadamente elevada puede ser uno de los mecanismos subyacentes.

Punto clave

- La espironolactona es útil para tratar la HTA de difícil control en el obeso.

Obesidad, hipertensión y daño vascular

La obesidad predispone al desarrollo de DBT, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, enfermedad cerebrovascular y renal ⁽¹³⁾. Aunque el daño CV se observa a cualquier edad ⁽¹⁴⁾, parecería ser más acentuado en jóvenes ⁽¹⁵⁾. El envejecimiento arterial prematuro contribuye a la resistencia a la acción de los antihipertensivos. Así, la obesidad puede desencadenar un proceso obesidad-HTA de difícil control, disfunción vascular-HTA resistente, mayor daño en órgano blanco-HTA refractaria. Cabe mencionar que, además, el daño de órgano blanco puede en sí constituir una barrera para lograr el descenso de peso por limitaciones en la capacidad funcional y, en consecuencia, de la actividad física.

Punto clave

- El paciente obeso tiene más daño vascular y comorbilidades que pueden dificultar el tratamiento de la HTA.

Descenso de peso y descenso de la presión arterial

Por sus beneficios en la salud global del individuo, su bajo costo y seguridad, un aumento en la actividad física y una dieta saludable e hipocalórica debe ser indicado en todo individuo con sobrepeso u obesidad, independientemente de sus valores de PA. Aunque el exceso de adiposidad aumenta la PA en individuos susceptibles, el rol de la pérdida de peso en el tratamiento de la HTA no está sustentada adecuadamente por ensayos clínicos ⁽⁴⁾. Mucha de la evidencia sobre la magnitud del efecto de la pérdida de peso sobre la PA se basa en estudios de relativamente corta duración. El efecto del descenso de peso sobre la PA y los desequilibrios neurohumorales puede ser mayor durante la fase relativamente corta de pérdida de peso, pero atenuarse durante la fase de estabilización y mantenimiento ⁽¹⁶⁾. Además, los efectos sobre la PA pueden ser modificados por factores como composición de la dieta y balance energético, comorbilidades y tratamientos. Finalmente, existe una sensibilidad particular de la PA al descenso de peso, la que ha sido descrita como dos variantes de HTA en el obeso, “sensibe a la grasa” o “resistente a la grasa” ⁽¹⁷⁾. Este es un concepto interesante, aunque especulativo ya que no han sido identificados claramente los mecanismos que expliquen esta distinta sensibilidad.

Punto clave

- El descenso de peso puede no ser suficiente para controlar la PA; hay una sensibilidad particular a la pérdida de peso inter-individuo.

Tratamientos para la obesidad

En los últimos años se han incorporado tratamientos seguros para los pacientes con HTA que pueden ser utilizados ante el fracaso de las modificaciones en el estilo vida. Estas drogas pueden afectar la PA indirectamente, por la disminución de peso, o directamente por sus acciones farmacológicas.

La liraglutida es una droga de uso subcutáneo de la familia de las incretinas que estimula la secreción de insulina por los islotes pancreáticos e inhibe la secreción de glucagón y el vaciamiento gástrico. Inicialmente, fue autorizada por la FDA para el tratamiento de la DBT en donde ha demostrado reducir los eventos CV. En individuos sin DBT demostró reducción de peso y una disminución moderada de PA. Por lo tanto, es considerada hoy como droga de elección para el tratamiento de la obesidad en individuos con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ con HTA y/o dislipemia y/o DBT tipo 2 ^(17,18). La mayor limitación es su alto costo.

El orlistat provoca disminución del peso bloqueando la absorción de las grasas. El principal efecto adverso es la intolerancia digestiva y diarrea, en especial cuando no se es adherente a las dietas; este efecto frecuentemente provoca la suspensión del

tratamiento ⁽¹⁸⁾. Además, debe considerarse la posibilidad de déficit de vitaminas liposolubles.

La combinación bupropión-naltrexona, un antagonista opiáceo utilizado en el tratamiento del alcoholismo y dependencia a opiáceos (naltrexona) y un antidepresivo que se utiliza para el tratamiento del tabaquismo (bupropión) ha sido aprobado para el tratamiento de la obesidad ⁽¹⁹⁾. Aunque reduce el peso, la PA puede aumentar levemente, probablemente por el efecto inhibitor de la monoamino-oxidasa del bupropión.

Estas drogas cuentan con estudios contra placebo avalando su eficacia, pero existe poca evidencia comparativa entre ellas. En un estudio el descenso de peso fue mayor con las dosis altas de liraglutide (3 mg/día) que con orlistat (120 mg/día) ⁽²⁰⁾. Así, para pacientes con HTA e IMC > 27 kg/m² la droga de elección es liraglutide 3 mg/día, tengan o no disglucemia. El orlistat 120 mg/día podría ser una opción de menor costo, si es tolerado. Finalmente, la combinación bupropión-naltrexona podría ser particularmente útil en pacientes que además de la obesidad tengan adicción al tabaco y/o alcohol.

Por último y en casos seleccionados, la cirugía bariátrica es una opción terapéutica. Produce una reducción masiva de peso, pero conlleva riesgos. Comparado con el tratamiento tradicional de dieta y ejercicio, demostró a los 10 años de seguimiento una menor prevalencia de DBT, HTA y dislipemia, así como una disminución en la mortalidad ⁽²¹⁾. Además, en revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos aleatorizados que compararon la cirugía bariátrica con el tratamiento no quirúrgico hubo una mayor pérdida de peso y mayores tasas de remisión de la DBT tipo 2 en el grupo de cirugía bariátrica ⁽²²⁾. Se ha estimado que reduce a la mitad el riesgo relativo de HTA a 5 años. Además, algunos pacientes con HTA la resuelven. Aunque es tema de debate, la cirugía bariátrica se recomienda con IMC ≥ 40 kg/m² luego del fracaso de modificaciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico ⁽²²⁾. El punto crítico para el éxito de la cirugía de la obesidad es la adecuada selección del paciente.

Punto clave

- El liraglutide es de elección para el tratamiento de la obesidad en hipertensos, particularmente si tienen indicadores de disglucemia.

Punto clave

- En la obesidad severa la cirugía bariátrica puede ser una opción ante el fracaso de otros tratamientos, pero la selección del paciente es crucial.

Conclusiones

Los mecanismos por los cuales la obesidad influye sobre la PA son múltiples y pueden observarse diferentes patrones de PA, aún con medidas efectivas y tratamientos farmacológicos adecuados. Así, en el primer caso clínico, con un estilo de vida adecuado y un descenso del peso corporal, se logra el control, y se llega a la suspensión del antihipertensivo. Probablemente esto se deba en parte a un menor número de mecanismos involucrados en el desarrollo de HTA, ya que no presenta marcadores de insulinoresistencia ni daño CV subclínico. Cabe mencionar que no todos los obesos son insulinoresistentes ⁽²³⁾.

Como contrapartida el segundo caso muestra un descenso de peso similar al primero, pero no controló su PA y fue necesario la utilización de 4 antihipertensivos. Se observa acantosis nigricans, obesidad central y una relación triglicéridos-HDL elevada. Una relación $\geq 2,5$ en mujeres y $\geq 3,5$ se relaciona con insulinoresistencia, hiperinsulinemia ⁽²⁴⁾ y eventos CV ⁽²⁵⁾. La paciente presenta también mayor daño CV subr y tiempo de evolución de la HTA. Puede ser de utilidad investigar la presencia de SAOS, más aún con HTA nocturna. Para el adecuado control fue necesario utilizar un antialdosterónico, fármaco de elección como 4ta droga para la HTA resistente.

Bibliografía

1. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat-MetabDisord* 2002; 26:48-57.
2. Kotsis V, Jordan J, Micić D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens*. 2018 Jul;36(7):1427-1440.
3. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, Seravalle G, Coca A, Sierra C, Lurbe E et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens*. 2018 Jul;36(7):1441-1455.
4. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Loyd-Jones D, et al. Obesity related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the obesity society and the American society of hypertension. *Obesity*. 2013;21(1):8-24.
5. Rahmouni K. Obesity associated hypertension: recent progress in deciphering the pathogenesis. *Hypertension*. 2014;64:215-21.
6. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 1):560-563.
7. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R, Rateri DL, et al. Adipocyte deficiency of angiotensinogen prevents obesity-induced hypertension in male mice. *Hypertension*. 2012;60:1524-30.
8. BentleyLewis, R. et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 4472-4475 (2007).
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional-Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51:1403-1419.

10. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17:904-910.
11. Bhan V, Yan RT, Leiter LA, Fitchett DH, Langer A, Lonn E, et al. Relation between obesity and the attainment of optimal blood pressure and lipid targets in high vascular risk outpatients. *Am J Cardiol* 2010; 106:1270-1276.
12. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393-404.
13. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension* 2010; 56:351-358.
14. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60:653-658.
15. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens.* 2012 Jun;30(6):1047-55. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283537347. PMID: 22573071.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311. Epub 2016 Jun 13.
17. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142:532.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155.
19. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:935.
20. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(6):843. Epub 2011 Aug 16.
21. Sjörström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3):219.
22. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf (Accessed on January 24, 2013).
23. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11;168(15):1617-24.
24. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbín E, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol.* 2012 Jun 15;109(12):1749-53.
25. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, March CE, Balbín E, Staville RN, Reaven GM. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J Intern Med.* 2013 Jun;273(6):595-601.

10. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PEDIATRÍA

Adriana Iturzaeta - Marina Vaccari

Caso clínico 1

Mujer adolescente de 15 años con obesidad de dos años de evolución remitida por su pediatra para la evaluación por sospecha de HTA en su control de salud. Trae registros de PA de referencia de 140/94 mmHg correspondiente a HTA estadio 2.

En la consulta clínica presenta 65 kg de peso (percentil 90-97), talla 153 cm (percentil 10-25) e IMC de 28 (percentil > 97). Se repiten 2 a 3 mediciones de PA con manguito de adulto adecuadas que muestran HTA en 3 visitas diferentes con un intervalo de 1 semana y los siguientes promedios: en brazo derecho, 132/84 mmHg con dispositivo automatizado y 126/82 mmHg por auscultación; en brazo izquierdo 128/82 mmHg por auscultación que corresponde a HTA estadio 1 y en pierna derecha 140/90 mmHg por auscultación. Resto del examen físico sin particularidades.

Al interrogatorio refiere estar asintomática. No tiene antecedentes perinatólogicos. Padece episodios aislados de infección urinaria entre los 2 y 4 años no estudiadas y esporádicamente ronquidos nocturnos. Su padre y abuelos padecen HTA y DBT tipo 2. No realiza actividad física extraescolar y no refiere ingesta de drogas ilícitas.

Laboratorio: hemograma, ionograma, urea y creatinina normales. El perfil lipídico muestra colesterol total, LDL, triglicéridos, HDL y ácido úrico normales. El análisis de orina y microalbuminuria también normales. Se inicia un MAPA, se solicita ecografía abdominal renal y vesical, ecocardiograma y polisomnografía. Se instauran medidas de tratamiento no farmacológicas como estilo de vida saludable y se programa nueva consulta con resultados.

El MAPA informa HTA sistodiastólica diurna y nocturna con ritmo circadiano conservado. Período despierta con 58 lecturas: PA 133/84 mmHg (percentil 95 de PA por MAPA > 128/> 82 mmHg) y una frecuencia cardíaca de 79 lpm. Período de sueño con 13 lecturas: PA 119/70 mmHg (percentil 95 de PA por MAPA > 114/> 66 mmHg) y una frecuencia cardíaca de 70 lpm.

La ecografía renal y vías urinarias informa ambos riñones ortotópicos. Riñón derecho con disminución del espesor del parénquima más marcado a nivel de polo superior y riñón izquierdo con forma, tamaño y ecoestructura conservada. La ecografía doppler de vasos renales es normal y el centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico muestra riñón derecho al 40% y riñón izquierdo al 60% con escara cicatrizal en su polo superior. El ecocardiograma evidencia HVI leve con función

ventricular normal y polisomnografía normal. Se inició tratamiento farmacológico con IECA y seguimiento multidisciplinario reforzando cambios en la dieta, disminución de la ingesta de sodio y aumentando la actividad física.

a. *¿Cómo clasificaría la HTA del caso clínico?*

.....

b. *¿Cómo iniciaría la evaluación diagnóstica y qué estudios complementarios solicitaría?*

.....

c. *¿Cuál cree usted sería el tratamiento más adecuado?*

.....

De acuerdo con las normativas actuales de las diferentes sociedades y el Ministerio de Salud sobre HTA en pediatría los registros de PA iniciales de derivación del paciente son consistentes con HTA en estadio 2, lo cual justifica una evaluación. Se sugiere ante registros de PA elevados o HTA repetir mediciones de PA en la misma visita y, si éstos se realizaron utilizando un dispositivo automatizado, las repeticiones de PA deben obtenerse por auscultación ^(1,2).

En este caso, los promedios de los registros de PA de consultorio realizados en 3 ocasiones diferentes se corresponden con HTA estadio 1 y son más bajos que los valores de PA iniciales que motivaron la derivación. Esto probablemente representa la acomodación del paciente ante reiteradas mediciones de PA. Se obtuvo una lectura de PA de la pierna para descartar posible coartación de aorta, que es poco probable dado que la lectura de PA de la pierna es más alta que la del brazo. La paciente tiene HTA verdadera, es decir HTA en consultorio confirmada por HTA ambulatoria que justifica su estudio ^(1,3-6).

Los ronquidos nocturnos pueden ser un síntoma de SAOS pero fue descartado por estudio polisomnográfico ⁽¹⁾. Sus parámetros de crecimiento la clasifican con obesidad, que se define en pediatría con un IMC mayor al percentil 97. Existe una fuerte asociación entre la obesidad en la adolescencia e HTA ⁽⁶⁾.

Se solicitan estudios de laboratorio adicionales a los iniciales por su obesidad y estos incluyen perfil metabólico con enzimas hepáticas para detectar hígado graso, glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada para detectar DBT. Eventualmente se puede completar según los resultados obtenidos con prueba de tolerancia oral a la glucosa ^(1,3).

La obesidad no excluye la posibilidad de una causa secundaria de HTA. Al investigar los antecedentes personales, nuestra paciente refiere antecedentes de infección urinaria a repetición que implica descartar patología renal no diagnosticada previamente ya que la HTA es una de las complicaciones a largo plazo ⁽⁴⁾.

Tanto por su diagnóstico de HTA como por sus antecedentes de infecciones urinarias a repetición, justifica completar los estudios iniciales. Estos incluyen ecografía renal y vías urinarias que evalúan estructura y tamaño renal, centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico ante sospecha de lesión parenquimatosa renal para evaluar función porcentual y diferencial, y ecografía doppler renal para evaluar flujo vascular cuando hay discrepancia de tamaño renal. Aproximadamente, el 15% de los pacientes pediátricos que padecieron un episodio de infección urinaria desarrollarán cicatrices renales. En nuestra paciente se detectó cicatriz renal y el riesgo de HTA depende del tiempo de seguimiento del paciente y la gravedad de la afectación renal^(1,3,7). También se detectó daño de órgano blanco con HVI leve.

De acuerdo con las pautas actuales, desde la primera consulta se indicó tratamiento no farmacológico con medidas de estilo de vida saludable y recomendación de disminución de peso. Esta paciente tiene antecedentes de poca actividad física, y por esta razón el aumento de ésta es fundamental en el tratamiento de la HTA, independientemente de la necesidad de tratamiento farmacológico⁽¹⁾.

Posteriormente, luego de confirmarse HTA en una paciente adolescente con obesidad, patología renal parenquimatosa concomitante a probable causa urológica y daño de órgano blanco se inició tratamiento farmacológico con un IECA. Por ser adolescente en etapa fértil se le explicaron las recomendaciones correspondientes del fármaco por sus efectos teratogénicos ante posible embarazo⁽⁸⁾.

Caso clínico 2

Varón adolescente de 13 años que consulta por registros elevados de PA en control de salud escolar. Trae nota de derivación en la que se registró en la escuela un promedio de mediciones de PA de 135/92 mmHg con dispositivo automático mayores al percentil 95. Antecedentes perinatólogicos de embarazo controlado, sin complicaciones, recién nacido de término, peso adecuado a edad gestacional. No presenta antecedentes personales relevantes. Refiere controles pediátricos esporádicos e irregulares hasta el ingreso escolar. No realiza actividad física de manera rutinaria. Antecedentes familiares: padre de 50 años, HTA desde hace 2 años, medicado con IECA y controlado, madre sana y una hermana de 10 años sana.

Examen físico: peso 40 kg (percentil 25), talla 146 cm (percentil 25), IMC 19 (percentil 50-85). No se palpan frémitos, pulsos normales en los miembros superiores, pulsos femorales difíciles de palpar, impresionan de tipo parvus y tardus. Auscultación cardíaca con soplo sistólico eyectivo suave en área aórtica y en dorso interescapular. Sin visceromegalias ni soplo abdominal.

Se registra un promedio de 3 tomas de PA auscultatoria en brazo derecho con brazaletes adecuado de 128/82 mmHg e izquierdo 126/82 mmHg. En miembros inferiores 90/70 mmHg (tomado en hueco poplíteo). El percentil 95 de PA según edad,

sexo y talla es 119/78 mmHg. Se confirman registros de PA mayores al percentil 95 en miembros superiores y presión diferencial con un gradiente mayor de 20 mmHg sugestivo de coartación de aorta (COAO).

Se realiza interconsulta con cardiología infantil informando radiografía de tórax normal, ECG normal, ecocardiograma doppler con COAO a nivel del istmo, con gradiente pico de 60 mmHg y rampa diastólica, HVI con un índice de masa ventricular de 132 g/m², función ventricular conservada y flujo no pulsátil en aorta abdominal.

Se solicita MAPA en brazo derecho que informa HTA sistodiastólica diurna y nocturna, con ritmo circadiano no conservado: Período despierto con 42 lecturas: 140/88 mmHg (percentil 95 de PA por MAPA > 128/> 81 mmHg) y una frecuencia cardíaca de 94 lpm. Período de sueño con 10 lecturas: 128/72 mmHg (percentil 95 de PA por MAPA > 116/> 66 mmHg) y una frecuencia cardíaca de 84 lpm.

Se realiza laboratorio que muestra hemograma, glucemia, hepatograma, perfil lipídico, uricemia, ionograma y función renal normales. Se inicia tratamiento con IECA. Se completa con angio-TC multislice para definir anatomía y se interconsulta con hemodinamia para definir eventual angioplastia con balón y/o colocación de stent.

a. ¿Cómo clasificaría la HTA del caso clínico?

.....

b. ¿Cómo iniciaría la evaluación diagnóstica y qué estudios complementarios solicitaría en el caso clínico presentado?

.....

c. ¿Cuál sería el tratamiento más adecuado del caso clínico?

.....

Los registros de PA del paciente indican HTA en estadio 1. Los primeros registros fueron realizados por método automatizado, por lo que es importante recordar que en pediatría el método auscultatorio debe confirmar los valores para poder realizar el diagnóstico de HTA. Se confirma el diagnóstico con MAPA ^(1,3).

Los hallazgos del examen físico nos orientan al diagnóstico de COAO con soplo sistólico eyectivo en área aórtica y en dorso, en área interescapular, pulsos femorales parvus/tardus y presión diferencial > 20 mmHg entre miembros superiores e inferiores ^(4,5,9,10). Esta sospecha clínica justifica orientar los estudios para confirmar causa secundaria de HTA, por lo que se interconsulta a cardiología infantil para realizar ecocardiograma. Se solicitan además estudios de laboratorio que en este caso fueron normales ^(1,3).

La COAO corresponde al 6% de las cardiopatías congénitas y aproximadamente al 2% de las causas secundarias de HTA en edad pediátrica. Como en el caso de

nuestro paciente, la COAO tipo adulto puede diagnosticarse desde la edad pediátrica caracterizándose por soplo cardíaco y en dorso, disminución o ausencia de pulsos femorales o HTA. La radiografía de tórax generalmente tiene relación cardiotorácica conservada y en algunos casos pueden describirse el clásico signo de Roesler (escotaduras o erosión del borde inferior de los arcos costales por la presencia de circulación colateral) y el signo del 3 (imagen que se forma por la dilatación postestenótica de la aorta descendente). El ECG puede en ocasiones mostrar signos de HVI, aunque es poco sensible ^(5,10).

El diagnóstico de COAO se confirma con el ecocardiograma que valora el afinamiento del área de la aorta descendente en 2D a nivel del istmo, aumento del gradiente doppler continuo a ese nivel, presencia de rampa diastólica y ausencia de pulsatilidad del flujo de la aorta abdominal. También permite el estudio de la masa ventricular para detectar HVI y malformaciones asociadas ya que hasta el 85% pueden presentar aorta bicúspide. (10) Los estudios de imágenes de angio-TC y/o angio-RMN permiten una valoración más clara de la anatomía y la circulación colateral para planificar el abordaje terapéutico ^(9,10).

En las consultas de pacientes pediátricos con registros elevados de PA siempre se indican medidas higiénico dietéticas y es muy importante el registro de los pulsos y la PA en miembros inferiores por la posibilidad de COAO ^(1,3).

Con el diagnóstico de HTA y la confirmación de la COAO como causa secundaria, se inicia el tratamiento farmacológico con IECA. La elección del antihipertensivo es individualizada, pudiendo utilizarse IECA, ARA II y betabloqueantes. En caso de dilatación de aorta ascendente asociada se sugieren betabloqueantes y, en cambio, en pacientes con insuficiencia aórtica asociada se sugiere IECA ⁽¹⁾.

Como en este caso, en pacientes de más de 20-25 kg con diagnóstico de COAO con gradiente de presión diferencial > 20 mmHg, ecocardiograma con gradiente severo en aorta descendente con rampa diastólica, HVI e HTA, el tratamiento de elección es la realización de cateterismo terapéutico con angioplastia y considerar la colocación de stent ^(9,10). Es importante resaltar que la COAO, aún con el gradiente corregido, necesita seguimiento de por vida, un control estricto de la PA y la realización de MAPA en el seguimiento por la alta prevalencia de HTA oculta en esta población (45%) ^(1,3,4,11).

Actualización del tema

Generalidades

La prevalencia de HTA en pediatría es del 3,5%, con un incremento en los últimos años, debido fundamentalmente a la epidemia de obesidad, con reportes de hasta un 10 o 15% en adolescentes. (1,17) La obesidad afecta aproximadamente al 20,4%

de los niños y adolescentes de entre 5 a 17 años en la Argentina y la prevalencia de HTA es mucho mayor entre los adolescentes obesos versus los no obesos ^(1,12).

La evaluación de la PA elevada en adolescentes debe comenzar con una confirmación, seguida del desafío de una evaluación diagnóstica focalizada para detectar posibles causas secundarias de HTA, que representan alrededor del 40% ^(3,4,13-15).

El tratamiento de la HTA en la adolescencia comienza con recomendaciones en cambios de estilo de vida y puede incluir antihipertensivos si hay causa secundaria identificada, daño de órgano blanco u otras indicaciones para los mismos ^(1,5). El énfasis del manejo y control de la PA permitirá la reducción del riesgo CV futuro ^(1,16).

Punto clave	
PA normal	< percentil 90 para edad, sexo y talla
PA limítrofe	≥ percentil 90 y < percentil 95
HTA	Promedio de PA sistólica y/o PA diastólica ≥ percentil 95 en 3 o más ocasiones para edad, sexo y talla HTA 1: ≥ percentil 95 y < percentil 95 + 12 mmHg HTA 2: ≥ percentil 95 + 12 mmHg

La HTA en adolescentes se clasifica según la edad (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de la PA para < 16 años ^(1,2,3,17).

Punto clave	
PA normal	< percentil 90 para edad, sexo y talla
PA limítrofe	≥ percentil 90 y < percentil 95
HTA	Promedio de PA sistólica y/o PA diastólica ≥ percentil 95 en 3 o más ocasiones para edad, sexo y talla HTA 1: ≥ percentil 95 y < percentil 95 + 12 mmHg HTA 2: ≥ percentil 95 + 12 mmHg

Los valores de PA de referencia para adolescentes < 16 años se basan en las tablas del Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE) de Argentina y la Sociedad Argentina de Pediatría del 2019 ⁽²⁾.

Los valores de PA de referencia de los adultos se aplican a adolescentes a partir de los 16 años ^(3,17).

Punto clave	
PA normal	< percentil 90 para edad, sexo y talla
PA limítrofe	≥ percentil 90 y < percentil 95
HTA	Promedio de PA sistólica y/o PA diastólica ≥ percentil 95 en 3 o más ocasiones para edad, sexo y talla HTA 1: ≥ percentil 95 y < percentil 95 + 12 mmHg HTA 2: ≥ percentil 95 + 12 mmHg

Es fundamental confirmar que la PA del adolescente esté realmente elevada para hacer el diagnóstico de HTA e iniciar una evaluación diagnóstica ^(1,14).

Punto clave

- El registro oscilométrico de HTA debería ser confirmado por método auscultatorio (al menos 2 o 3 mediciones), ya que los equipos automáticos tienden a sobrestimar la PA en pediatría.

Causas de HTA en la adolescencia

Las causas de HTA en la adolescencia pueden ser secundarias hasta en un 40% de los casos por lo que la evaluación debe pesquisar factores de riesgo asociados a HTA esencial y además detectar una posible enfermedad causal ^(12,15,18).

Los adolescentes con HTA secundaria se pueden dividir en dos categorías: pacientes con signos y síntomas y examen físico que ayudan a hacer un diagnóstico de HTA secundaria y pacientes asintomáticos con examen clínico normal que pueden no tener una causa secundaria identificable ^(1,4).

Tabla 2. Causas de HTA en adolescentes.

MÁS FRECUENTES
HTA primaria Enfermedades del parénquima renal (uropatías obstructivas, displasia renal, nefropatía por reflujo, cicatriz renal secundaria a pielonefritis, síndrome hemolítico urémico, riñón poliquistico, tumor, glomerulonefritis crónica, nefropatía por púrpura de Schönlein-Henoch, lupus eritematoso sistémico)
OTRAS
Estenosis de arteria renal, arteritis de Takayasu, síndrome de coartación de aorta, hipertiroidismo, neurofibromatosis, feocromocitoma, tumores neurogénicos, HTA monogénicas, anabólicos, cocaína.

Evaluación diagnóstica del adolescente hipertenso

El MAPA confirma el diagnóstico y el patrón de HTA. Las mediciones de PA ambulatoria y en consultorio permiten clasificar a los pacientes en los distintos fenotipos. La pérdida de ritmo circadiano y la HTA nocturna pueden orientar hacia causas secundarias ⁽⁴⁾.

Punto clave

- Realizar MAPA cuando hay promedios de PA elevada o límite durante 1 año o más, HTA en 3 o más visitas, o cuando hay factores de riesgo para confirmar el diagnóstico, identificar guardapolvo blanco e HTA oculta.

A todos los adolescentes con HTA confirmada se les debe realizar una correcta anamnesis, examen físico, laboratorio e imágenes iniciales principalmente para detectar posibles causas secundarias y comorbilidades, evaluar otros factores de

riesgo CV coexistentes e incluir una evaluación del daño de órgano blanco, cuya presencia o ausencia ayudará a guiar el tratamiento ⁽¹⁴⁾.

La historia clínica debe incluir antecedentes personales de enfermedades recientes y crónicas, hospitalizaciones previas, infecciones recurrentes del tracto urinario o fiebres inexplicables ⁽¹⁴⁾. Los antecedentes perinatales, como la eclampsia materna, la prematuridad o el bajo peso gestacional, se relacionan con HTA en edades futuras ⁽⁴⁾. También deben incluirse los antecedentes familiares ya que el 75% de los pacientes pediátricos con HTA primaria tienen un padre o abuelo hipertensos. Es importante preguntar sobre el uso de drogas como anticonceptivos, descongestivos nasales, cocaína y anabólicos, ya que muchas sustancias comúnmente utilizadas pueden causar o exacerbar la HTA ⁽⁴⁾. El examen físico debe centrarse en descubrir signos como obesidad, acantosis nigricans o hirsutismo ⁽⁴⁾.

Tabla 3. Exámenes complementarios ^(3,18).

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Hemograma Ionograma sérico y urinario Estado ácido base Urea Creatinina Perfil lipídico Glucemia Ácido úrico Orina completa Microalbuminuria Proteinuria Ecografía renal y vías urinarias	ARP Aldosterona Centellograma renal Hormonas tiroideas Catecolaminas y metanefrinas urinarias Cortisol libre urinario Ecografía Doppler color Dosaje de drogas Polisomnografía Radiografía de cavum	TAC o RMN Angiografía renal Pruebas endócrinas Estudios genéticos
Evaluación metabólica (en obesos, síndrome metabólico o antecedente familiar de dislipidemia) Hepatograma Hemoglobina glicosilada Insulinemia Prueba de tolerancia oral a la glucosa Ecografía abdominal		
Detectar daño de órgano blanco ECG - Ecocardiograma Fondo de ojo (HTA maligna o encefalopatía HTA) Espesor íntima media Velocidad onda de pulso		

Tratamiento de la HTA en adolescentes

Según las recomendaciones actuales, lo primero es el enfoque no farmacológico con normalización del peso, ejercicio físico aeróbico y dieta, especialmente en obesos. Sin embargo, algunos necesitarán medicamentos para alcanzar los objetivos de PA ⁽¹⁾.

Tabla 4. Objetivo de PA en población pediátrica ⁽³⁾.

OBJETIVO PA	< 16 años	> 16 años
Población general	< percentil 90 recomendado	PA < 130/85 mmHg
Diabetes mellitus 1 y 2	< percentil 75 sin proteinuria < percentil 50 con proteinuria	PA < 130/80 mmHg PA < 125/75 mmHg
Enfermedad renal crónica	< percentil 75 sin proteinuria < percentil 50 con proteinuria	PA < 130/80 mmHg PA < 125/75 mmHg

Las indicaciones para el tratamiento con antihipertensivos en pediatría incluyen: HTA grado 2, HTA sintomática, HTA secundaria, daño de órgano blanco, diabetes mellitus tipos 1 y 2, enfermedad renal crónica e HTA persistente a pesar del tratamiento no farmacológico ^(1,3). Los medicamentos de primera línea recomendados para los niños hipertensos incluyen todas las clases principales de antihipertensivos, con sus indicaciones y dosis correspondientes. Se sugiere iniciar monoterapia para evitar un descenso brusco de PA ^(3-5,8).

La elección racional de los fármacos deberá relacionarse con la fisiopatología de la enfermedad y el riesgo/beneficio. En pacientes con HTA asociada a DBT y microalbuminuria, enfermos renales y proteinuria, HTA relacionada a la obesidad con fracaso al tratamiento no farmacológico, y descartada la estenosis de arteria renal, el inicio de tratamiento debería ser con IECA o ARA-II. En adolescentes mujeres en edad fértil, es importante advertir el potencial teratogénico de los IECA y ARA-II ^(5,8). Los betabloqueantes o tiazidas pueden tener efectos secundarios metabólicos y hemodinámicos no deseados como reducción de la sensibilidad a la insulina, aumento de triglicéridos y colesterol LDL. Los bloqueantes de los canales de calcio son metabólicamente neutros ⁽⁸⁾.

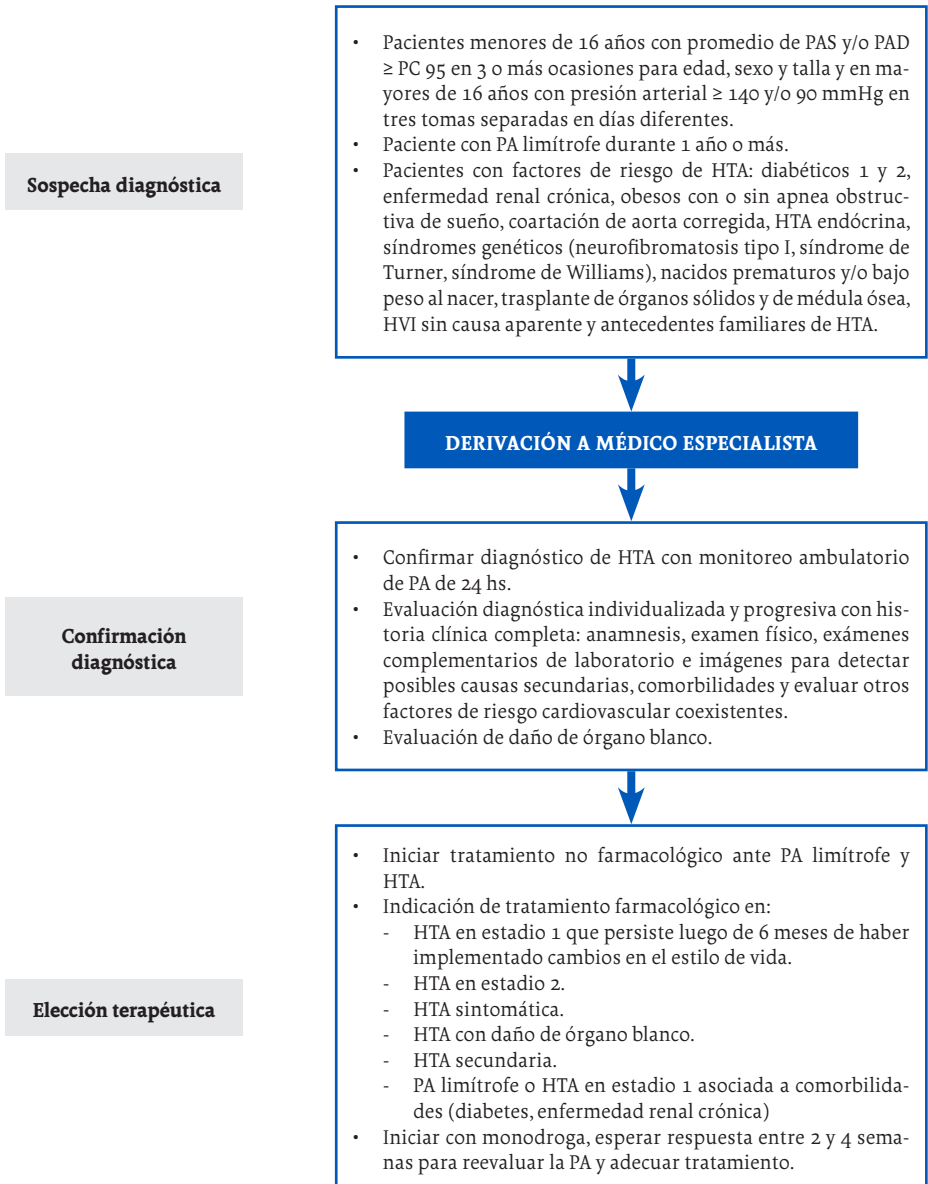
Punto clave

- Ante HTA, siempre iniciar con tratamiento no farmacológico. Comenzar con monodroga y reevaluar en 2 - 4 semanas. Titular hasta alcanzar dosis máxima permitidas o agregar segunda droga.

Conclusiones

La identificación de una causa secundaria de HTA en este grupo etáreo no siempre es evidente, por lo cual es necesaria una evaluación clínica completa. La detección temprana de HTA y su tratamiento permitirán modificar el riesgo CV en la vida adulta.

Algoritmo diagnóstico de hipertensión arterial en pediatría ^(1,2)



Bibliografía

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children: Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171904.
2. Ministerio de Salud Argentina. Interpretación y uso de las nuevas tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes. Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE). 2020.
3. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34:1887–1920.
4. Flynn JT, Ingelfinger J, Redwine K. *Pediatric Hypertension Fourth Edition*. 2018. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31107-4>.
5. Lurbe E, Wühl et al. Hypertension in children and adolescents: New perspectives. (Eds.) 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-18167-3>.
6. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, Zachariah JP, Urbina EM; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young: Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014; 63: 1116–1135.
7. Nader Shaikh, M., MPH; et al. Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection A Meta-Analysis with Individual Patient Data. *JAMA PEDIATRICS*. 2014; 637 168(10): 893.
8. Ferguson MA, Flynn JT: Treatment of pediatric hypertension: Lessons learned from recent clinical trials. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2014; 8: 399.
9. Nakamura K, Stefanescu Schmidt A. Treatment of Hypertension in Coarctation of the Aorta. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016 Jun;18(6):40. doi: 10.1007/s11936-016-0462-x. PMID: 27091737.
10. Allen H y col. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. Wolters Kluwer. 2016.
11. Bambul Heck P, Pabst von Ohain J, Kaemmerer H, Ewert P, Hager A. Arterial Hypertension after Coarctation-Repair in Long-term Follow-up (CoAFU): Predictive Value of Clinical Variables. *Int J Cardiol*. 2017 doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.084.
12. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40(4):441–447.
13. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Ministerio de Salud de la República Argentina. 2019.
14. Flynn J, Falkner B. Obesity Hypertension in Adolescents: Epidemiology, Evaluation, and Management. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011; 13, 5 .
15. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, Hecht JT, Milewicz DM, Boerwinkle E. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens*. 2015 Jan;28(1):73-80. doi: 10.1093/ajh/hpu083.
16. Flynn JT: High blood pressure in the young: Why should we care? *Acta Paediatr*. 2018; 107: 14–19.
17. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología*. 2018. Vol 86. Suplemento 2.
18. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Foundation Acta Paediatrica*. Published by John Wiley & Sons Ltd 2019; 108, pp. 37–43.

10. Anexo

Tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes menores de 16 años

PROGRAMA NACIONAL DE SALUD ESCOLAR (PROSANE) – 2019 ⁽²⁾

TABLAS DE PRESIÓN ARTERIAL

Valores de presión arterial para varones por edad y talla

Edad (años)	Percentilo presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)							Presión arterial diastólica (mmHg)						
		Talla en cm							Talla en cm						
1		77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9
	50	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	90	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	95	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	95+12mmHg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2		86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5
	50	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	90	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	95	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	95+12mmHg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3		92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8
	50	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	90	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	95	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	95+12mmHg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4		98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2
	50	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	90	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	95	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	95+12mmHg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5		104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3
	50	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	90	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95+12mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83

Edad (años)	Percentilo presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)							Presión arterial diastólica (mmHg)						
		Talla en cm							Talla en cm						
6		110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5
	50	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	90	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	95	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	95+12mmHg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7		116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5
	50	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	90	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	95	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	95+12mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8		121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141
	50	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	90	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	95	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	95+12mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9		126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1
	50	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	90	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	95	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	95+12mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
10		130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7
	50	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	90	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	95	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	95+12mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11		134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6
	50	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	90	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	95	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	95+12mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12		140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5
	50	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	95	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	95+12mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13		147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4
	50	103	104	105	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	65
	90	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	95	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	95+12mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93

Edad (años)	Percentilo presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)							Presión arterial diastólica (mmHg)						
		Talla en cm							Talla en cm						
14		153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1
	50	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	90	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	95	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	95+12mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15		159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2
	50	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	90	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	95	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	95+12mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16		162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4
	50	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	90	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	95	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	95+12mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17		163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5
	50	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	90	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	95	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	95+12mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Modificado de *Journal Pediatrics*, Vol. 140(3), Pág.(s) e2017-1904, Copyright © 2017 by the AAP

Valores de presión arterial para mujeres por edad y talla

Edad (años)	Percentilo presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)								Presión arterial diastólica (mmHg)							
		Talla en cm								Talla en cm							
1		75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1		
	50	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46		
	90	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58		
	95	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62		
	95+12mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74		
2		84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4		
	50	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51		
	90	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62		
	95	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66		
	95+12mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78		
3		91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6		
	50	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53		
	90	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65		
	95	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69		
	95+12mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81		
4		97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2		
	50	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55		
	90	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67		
	95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71		
	95+12mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83		
5		103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120		
	50	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57		
	90	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70		
	95	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73		
	95+12mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85		
6		110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7		
	50	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59		
	90	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71		
	95	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74		
	95+12mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86		
7		115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7		
	50	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60		
	90	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72		
	95	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75		
	95+12mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87		
8		121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9		
	50	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61		
	90	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73		
	95	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75		
	95+12mmHg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87		
9		125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6		
	50	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61		
	90	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73		
	95	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75		
	95+12mmHg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87		

Edad (años)	Percentilo presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)							Presión arterial diastólica (mmHg)						
		Talla en cm							Talla en cm						
10		129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8
	50	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	62
	90	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	95	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	95+12mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11		135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160
	50	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	90	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	95	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	95+12mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12		142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4
	50	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	90	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	95	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	95+12mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
13		148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2
	50	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	66
	90	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	95	121	122	123	124	126	127	127	79	79	79	79	80	80	81
	95+12mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14		150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1
	50	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	90	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
	95	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	95+12mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15		151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173
	50	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	90	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	95	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	95+12mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	92	93	94	94
16		152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4
	50	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	90	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	95	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95+12mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17		152,4	154,7	158,7	163,0	167,4	171,3	173,7	152,4	154,7	158,7	163,0	167,4	171,3	173,7
	50	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	90	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	95	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95+12mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Modificado de *Journal Pediatrics*, Vol. 140(3), Pág.(s) e2017-1904, Copyright © 2017 by the AAP

