

Cribado de la hipertensión arterial endocrina

*Joaquín Serrano**

Profesor de la Universidad Miguel Hernández

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud muy frecuente, cuya importancia reside en que aumenta notablemente el riesgo de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal. La HTA secundaria, en la que una enfermedad específica es responsable de la elevación de la presión arterial (PA), representa apenas un 10% de todos los casos de HTA, pero supone un número importante si tenemos en cuenta su elevada prevalencia. Se han descrito numerosas enfermedades endocrinas en las que la HTA puede ser una manifestación clínica (tabla 1) que en conjunto reciben el nombre de HTA endocrina y representan la segunda causa de enfermedad secundaria, tras la enfermedad renal. En tres de ellas, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario (HAP) y síndrome de Cushing (SC), la mayoría de pacientes presentan HTA y en las dos primeras puede ser su principal manifestación clínica.

La importancia de la detección y diagnóstico de la HTA endocrina reside en que puede llevar a la curación de la HTA o al menos a la posibilidad de un tratamiento específico y en ocasiones a la curación de una enfermedad potencialmente grave y mortal, como un feocromocitoma.

Los tumores productores de catecolaminas (FEO-PGL) se originan en las células del sistema simpático-cromafín, localizadas principalmente en la médula suprarrenal (feocromocitomas), pero también en los paraganglios simpáticos que forman parte de este sistema (paragangliomas). Aunque afecta sólo al 0.1-0.6% de hipertensos, su detección es crucial porque: 1) la HTA es generalmente curable; 2) los pacientes no tratados corren riesgo de una crisis paroxística potencialmente letal; 3) algunos son malignos; 4) pueden ser la primera manifestación de un síndrome familiar, a menudo autosómico dominante.

La mayoría (90%) son benignos y se localizan en la médula suprarrenal (85%) y hasta un 25% de los casos son hereditarios, de forma aislada o formando parte de distintos síndromes, por mutaciones germinales en alguno de los genes relacionados con la enfermedad.

El perfil secretor es variable y depende de la localización del tumor y de su dotación enzimática. La mayoría secretan noradrenalina (NA) y adrenalina (A), con predominio de la primera, pero pueden secretar A de forma predominante y, rara vez,

dopamina (D). El principal hallazgo clínico es la HTA, tanto paroxística como mantenida, y es más sugerente de feocromocitoma si se presenta junto con la triada clásica de crisis de palpitaciones, cefalea y sudoración.

El diagnóstico se basa en la demostración de la hipersecreción de catecolaminas y tienen gran importancia los metabolitos de su catabolismo, especialmente metanefrina (MN) y normetanefrina (NMN). La medida de catecolaminas es menos fiable, dado que su secreción suele ser episódica, mientras que la producción y liberación de metanefrinas en las células tumorales es continua e independiente de la secreción de catecolaminas, mucho más variable, de modo que su concentración se mantiene elevada de forma constante. En cuanto a la muestra, la orina de 24 horas integra la secreción durante todo el día, lo que le da mayor sensibilidad diagnóstica, aunque es más incómoda de recoger para el paciente. La extracción de sangre es menos exigente para el paciente, pero deben tenerse en cuenta las condiciones preanalíticas y debe realizarse tras 30 minutos de reposo en posición supina. El inconveniente fundamental de la determinación en plasma es la escasa disponibilidad en los laboratorios clínicos, prácticamente nula en España, de la técnica recomendada para su medida. Los métodos actuales de HPLC con detección electroquímica para la medida de MN fraccionadas en orina han superado los problemas previos con los métodos fluorimétricos en cuanto a interferencias y falsos positivos con ciertos fármacos. Actualmente, por tanto, la prueba recomendada en nuestro medio para el cribado es la determinación de metanefrinas fraccionadas en una muestra de 24 horas.

En cuanto a los pacientes subsidiarios de realizar pruebas de cribado son aquellos con:

- Episodios de cefalea, taquicardia y sudoración profusa (con o sin HTA)
- HTA con paroxismos u oscilaciones. Hipotensión ortostática
- Incidentaloma suprarrenal
- Antecedentes familiares de feocromocitoma o síndromes que se asocian a éste
- HTA resistente al tratamiento convencional
- Crisis de HTA o arritmias en el contexto de anestesia, cirugía, arteriografía o traumatismo
- HTA de comienzo antes de los 20 años
- Miocardiopatía dilatada idiopática
- Diabetes mellitus inestable o de difícil control, especialmente si se asocia a HTA y/o pérdida de peso

El síndrome de Cushing puede ser exógeno, debido a la administración de glucocorticoides, o endógeno, secundario a la hipersecreción de cortisol o ACTH. El de origen endógeno se asocia con HTA en aproximadamente el 80% de los casos (hasta en el 95% en pacientes con secreción ectópica de ACTH) y suele ser grave y de difícil tratamiento. La HTA está mediada por la interacción de diferentes mecanismos que participan en la regulación del volumen plasmático, las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, pudiendo estar todos ellos aumentados. El efecto mineralocorticoide no es significativo en el caso del SC de origen suprarrenal o hipofisario, en los que las concentraciones de renina y aldosterona son normales, mientras que en el síndrome de secreción ectópica de ACTH el aumento de la actividad mineralocorticoide participa de forma fundamental en la elevación de la presión arterial, debido a que las concentraciones extremadamente altas de cortisol sobresaturan la capacidad de la enzima 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2, responsable de la inactivación del cortisol mediante su conversión a cortisona, permitiendo a aquél competir con la aldosterona por el receptor mineralocorticoide. En el SC iatrógeno la prevalencia de HTA es más baja, de aproximadamente el 20%, y dosis dependiente.

El SC habitualmente se sospecha por la presencia de los signos clínicos clásicos de esta enfermedad, como obesidad troncular, debilidad muscular, equimosis o hematomas espontáneos y estrías abdominales características. Los estudios de cribado en hipertensos no seleccionados revelan prevalencias de SC muy bajas (0.5-1%), por lo que éste estaría indicado únicamente cuando la HTA se acompaña de estos signos clínicos, particularmente si la HTA es de inicio a edad joven, grave o resistente al tratamiento.

No existe acuerdo acerca de cuál es la mejor prueba para el cribado del SC, pero se consideran apropiadas tres: determinación de cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol salivar nocturno y cortisol a las 8 horas después de 1 mg de dexametasona nocturna, debiendo elegirse según la disponibilidad y características del paciente. Un valor positivo debe ser confirmado con más estudios y para ello el paciente ha de ser remitido a Endocrinología

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por una producción inapropiadamente elevada de aldosterona, relativamente autónoma de los principales reguladores de su secreción (angiotensina II, concentración de potasio en plasma) y no suprimible por una carga de sodio. Provoca expansión del volumen plasmático, HTA, supresión de la secreción de renina y aumento de la excreción de potasio que puede conducir a hipopotasemia y daño cardiovascular.

En el pasado, cuando se consideraba el diagnóstico de HAP únicamente en pacientes con hipopotasemia espontánea, se comunicaban prevalencias de menos del 1% de la población hipertensa. Sin embargo, actualmente se conoce sólo un tercio de los pacientes HAP tienen hipopotasemia y que el cribado puede hacerse con una

determinación analítica sencilla, el cociente aldosterona/actividad renina plasmática (ALD/ARP). Con la utilización de este cociente la prevalencia de HAP es mucho mayor, entre el 5 y el 10% de la población hipertensa.

La mayoría de casos (95%) se deben un adenoma suprarrenal productor de aldosterona (APA) o a una hiperplasia suprarrenal bilateral o hiperaldosteronismo idiopático (HAI). Muy raramente se debe a un carcinoma suprarrenal o una hiperplasia unilateral, también llamada hiperplasia suprarrenal primaria. Asimismo se han descrito tres formas hereditarias, el HAP familiar tipo 1 o remediable por glucocorticoides, de herencia autosómica dominante, el tipo 2, más frecuente, que se refiere a la aparición en familias de HAP por APA, HAI o ambos y es una enfermedad genéticamente heterogénea, y el más recientemente descrito tipo III, debido a mutaciones en el gen *KCNJ5*.

Es importante la detección de casos por su elevada prevalencia, posibilidad de curación mediante cirugía o tratamiento médico específico y asociación con daño cardiovascular y renal mayor de la explicable sólo por la elevación de la presión arterial. El cribado está indicado en:

- HTA persistente >150/100 mmHg
- HTA con hipopotasemia espontánea o inducida por dosis bajas de diuréticos
- HTA resistente (>140/90 mmHg) a 3 fármacos, incluyendo un diurético
- HTA controlada (<140/90) con 4 o más fármacos
- HTA e incidentaloma suprarrenal
- HTA y apnea del sueño
- Familiares de primer grado de pacientes con HAP
- HTA e historia familiar de HTA de inicio a edad joven o accidente cerebrovascular antes de los 40 años

El método de cribado recomendado es el cociente ALD/ARP, que consiste en la determinación de la concentración plasmática de aldosterona (ALD) y la actividad renina plasmática (ARP) o concentración de renina. Es recomendable que cada laboratorio establezca valores propios de normalidad para su interpretación y deben controlarse factores como la hora, la postura, el contenido de sal en la dieta, que debe liberalizarse antes de la extracción, la concentración de potasio en plasma, corrigiendo la hipopotasemia si existiese, así como los fármacos antihipertensivos. Respecto a esto último, es imprescindible suspender con antelación los fármacos antagonistas de los receptores de aldosterona, espironolactona y eplerenona, y el amiloride. Los IECAs, antagonistas del receptor de angiotensina II y otros diuréticos, pueden elevar la ARP, por lo que en pacientes tratados con éstos la presencia de una ARP detectable o un cociente ALD/ARP no excluye el diagnóstico, pero una ARP indetectable en estos casos es altamente sospechosa de HAP si se acompaña de ALD elevada. Los betabloqueantes pueden disminuir la ARP y en menor medida la ALD, dando lugar a una elevación del

cociente en individuos sin HAP y consiguientemente a un resultado falsamente positivo de la prueba, si bien en estos casos la ALD permanece por debajo de 15 ng/dl. Tienen un efecto prácticamente neutro sobre la prueba calcioantagonistas no dihidropirídnicos, bloqueantes alfa-adrenérgicos e hidralazina.

Es importante destacar que el cociente ALD/ARP es sólo un método para la detección de casos y que un resultado positivo debe ir seguido de la realización de pruebas de confirmación, para lo que el paciente ha de ser derivado a Endocrinología.

En resumen, la HTA endocrina representa una causa frecuente de HTA secundaria y su detección puede conducir a la curación de la HTA o permitir un tratamiento específico. Es especialmente importante la detección de la mayoría de casos posible de HAP, por su elevada frecuencia, repercusión clínica y ausencia de otras manifestaciones clínicas distintas de la HTA en la mayoría de casos, y en el feocromocitoma por su potencial gravedad.

TABLA 1. Causas de HTA endocrina

Mediada por catecolaminas
Feocromocitoma/paraganglioma
Mediada por mineralocorticoides
Hiperaldosteronismo primario
Exceso de desoxicorticosterona (DOCA)
Hiperplasia suprarrenal congénita
Déficit de 11 β -Hidroxilasa
Déficit de 17 α -Hidroxilasa
Tumores productores de DOCA
Resistencia primaria a cortisol
Exceso aparente de mineralocorticoides (déficit de 11 β -HSD tipo 2)
Congénito
Tipo 1
Tipo 2
Adquirido
Ingesta de regaliz y carbenoxolona
Síndrome de secreción ectópica de ACTH
Hipertensión exacerbada por la gestación (síndrome de Geller)
Tumores productores de renina
Mediada por glucocorticoides

Síndrome de Cushing

Administración exógena de glucocorticoides

Endógeno

Otras causas endocrinas de HTA

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Acromegalia

Hiperparatiroidismo primario