

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

SERIE DE CASOS DE HIPERTENSIÓN DE ORIGEN
ENDOCRINOLÓGICO DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. LUZ MIRIAM VARGAS GONZALEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
ENDOCRINOLOGIA

ASESOR DE TESIS:
DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ



NO. REGISTRO DE PROTOCOLO

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen

Introducción

Justificación

Material y métodos

Resultados

Discusión

Conclusión

Bibliografía

RESUMEN

La hipertensión arterial sistémica es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial. En el 85% de los pacientes se trata de hipertensión esencial y un 15% es hipertensión secundaria. Se ha reportado en estudios mundiales una prevalencia de hipertensión de origen endócrino que va del 0.1 al 1.2% incluyendo pacientes con hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma y recientemente se ha identificado a la resistencia a la insulina como causa de este tipo de hipertensión. El diagnóstico exacto de hipertensión endócrina ofrece la opción de terapéutica específica, ya sea con tratamiento quirúrgico o con respuesta favorable al tratamiento farmacológico específico. Dentro de las causas de hipertensión de origen endócrino, el hiperaldosteronismo primario es la más frecuente con una prevalencia del 6% reportado en la mayoría de las series.

OBJETIVO: Descripción de la prevalencia de las diferentes causas de hipertensión de origen endocrinológico en el servicio de endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se describió la cohorte de pacientes diagnosticados con hipertensión de origen endócrino en el servicio de endocrinología del CMN 20 Noviembre en el periodo de 2006-2010.

RESULTADOS: La etiología de la hipertensión de origen endócrino de los pacientes estudiados en el servicio de endocrinología del CMN 20 de Noviembre es similar a la que se reporta en la literatura mundial. La resistencia a la insulina es la causa más frecuente de hipertensión de origen endócrino.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial. En un 85% de los pacientes se trata de hipertensión esencial y en el 15% de hipertensión secundaria. Se ha reportado en estudios mundiales una prevalencia de hipertensión de origen endocrino que va del 0.1 al 1.2% incluyendo pacientes con hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma y resistencia a la insulina.⁽¹⁾

En la última década ha incrementado la prevalencia de obesidad a nivel mundial lo cual, a su vez, ha incrementado el número de pacientes que desarrollan resistencia a la insulina, la cuál ha sido reconocida como causa de hipertensión de difícil control en pacientes en los que se ha excluido el origen renovascular y otras causas endócrinas de hipertensión secundaria.⁽²⁾

El diagnóstico exacto de hipertensión endocrina ofrece la opción de terapéutica única ya sea con tratamiento quirúrgico o con respuesta favorable al tratamiento farmacológico específico

Dentro de las causas de hipertensión de origen endocrino, anteriormente el hiperaldosteronismo primario fue identificado como la más frecuente en la mayoría de las series reportadas, con una prevalencia del 6%, el síndrome de Cushing 1% y feocromocitoma con un 0.6%.

En las guías de manejo de hipertensión se ha recomendado realizar una valoración más profunda incluyendo perfil hormonal y renografía, en aquellos pacientes en los cuales las características clínicas sugieran hipertensión secundaria. Se ha reportado también que los pacientes con hiperaldosteronismo primario no siempre presentan hipocalcemia y sólo el 33 % de los pacientes con feocromocitoma cumplen dos criterios de la triada diagnóstica clásica (cefalea, palpitaciones y diaforesis)⁽³⁾ por lo que se debe hacer un estudio minucioso y completo de los pacientes con hipertensión de difícil control para descartar estas causas, aún cuando la clínica no sea muy claro; sin embargo este escrutinio tiene implicaciones económicas, motivo por el cual se han desarrollado algoritmos para el estudio de estos pacientes.

Hiperaldosteronismo primario

El hiperaldosteronismo primario engloba un grupo de desórdenes en los cuales existe una secreción inapropiadamente alta, relativamente autónoma de la aldosterona, no suprimible con una carga de sodio. Dicha secreción inadecuada propicia daño cardiovascular, supresión de la renina plasmática, hipertensión, retención de sodio y excreción incrementada de potasio que puede propiciar hipocalemia severa.

Anteriormente la prevalencia del hiperaldosteronismo primario fue subestimada, ya que en la actualidad se sabe que hasta el 10% de los casos de hipertensión arterial secundaria se deben a esta entidad.^(4,5,6) Un extenso estudio en la Comunidad Europea reportó en años previos una prevalencia de 4.8% ⁽⁷⁾, esto probablemente se deba a que anteriormente únicamente se realizaba escrutinio de hiperaldosteronismo en pacientes con hipocalemia. Actualmente se sabe que sólo una pequeña proporción (9 al 37%) presentan hipocalemia.⁽⁸⁾

Se recomienda el escrutinio de hiperaldosteronismo primario en grupos de pacientes con alta prevalencia. Esto incluye hipertensión arterial en estadio 2 o 3 de la Joint National Commission (JNC 7) (160–179/100–109 mm Hg, 180/110 mmHg), hipertensión resistente a tratamiento, hipocalemia espontánea inducida por diuréticos, hipertensión asociada a incidentaloma, hipertensión en jóvenes y pacientes con antecedentes familiares de eventos vasculares a edad temprana (< 40 años). También se recomienda el escrutinio en los familiares de primer grado de pacientes con hiperaldosteronismo.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario habitualmente se realiza en pacientes en la tercera a sexta década de la vida. Pocos síntomas son específicos del síndrome. El grado de hipertensión generalmente es de moderado a grave, y puede ser resistente a los tratamientos farmacológicos habituales. Los pacientes con adenomas productores de aldosterona tienden a tener presiones arteriales más altas que los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático bilateral. La prevalencia se incrementa con el grado de hipertensión, con una prevalencia de 2% de los pacientes con hipertensión leve (estadio 1 de la JN7C), 8% en

hipertensión moderada (estadio 2) y 13% en hipertensión severa (estadio 3),⁽⁹⁾ y hasta un 7 a 23% en los pacientes con hipertensión de difícil control.

La hiperplasia suprarrenal bilateral idiopática y el adenoma productor de aldosterona son las causas más frecuentes de aldosteronismo primario. En una forma mucho menos común, la hiperplasia unilateral, o hiperplasia suprarrenal primaria, está causada por una hiperplasia micronodular o macronodular de la zona glomerulosa de una glándula suprarrenal predominante. El hiperaldosteronismo familiar también es raro y se han descrito dos tipos (I y II).

El estudio de escrutinio que se recomienda es la medición de la relación aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmáticas (PAC/PRA).⁽⁹⁾

Un PAC/PRA mayor a 20, seguido de una prueba con carga de solución salina intravenosa, en la que no suprime la aldosterona plasmática confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. En la serie de Fogari hasta en un 5.9% de los pacientes con hipertensión previamente diagnosticada como esencial, muchos de los cuales eran normocalémicos, presentaron diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.⁽¹⁰⁾

Para realizar el estudio de escrutinio (PAC/PRA) se recomienda suspender por lo menos 4 semanas antes toma de medicamentos que interfieran con el receptor de mineralocorticoides (espironolactona y eplerrenona) y cualquier otro diurético. El paciente debe recibir una dieta normosódica y corregir la hipocalcemia; en caso de que el PAC/PRA resulte normal, se puede repetir el estudio suspendiendo por lo menos dos semanas antes los bloqueadores β , α 2 agonistas centrales, AINES, IECAs y ARA II.⁽¹¹⁾ Algunos autores toman como punto de corte una aldosterona < 15 ng/dl y un PAC/PRA >20, algunos otros mencionan que un punto de corte >30 tiene una mayor sensibilidad.

Una vez que se sospecha un hiperaldosteronismo hiporreninémico por un PAC/PRA elevado, se procede a realizar una de las 4 pruebas utilizadas actualmente para confirmar el diagnóstico: carga de solución salina IV, carga de sodio VO, prueba de supresión con fludrocortisona y prueba con captopril.

Una vez confirmado el diagnóstico se realiza la clasificación del hiperaldosteronismo primario, de acuerdo a su origen, para lo cual se recomienda

realizar una tomografía de glándulas suprarrenales en busca de un adenoma suprarrenal. Cuando se encuentra un adenoma (>1 cm), hipodenso (HU <10), unilateral, solitario y con morfología suprarrenal contralateral normal, en un paciente joven (menor de 40 años), con hiperaldosteronismo primario, la suprarrenalectomía unilateral es una opción terapéutica razonable.

Sin embargo, en muchos casos, la TAC puede mostrar glándulas suprarrenales de aspecto normal, mínimo engrosamiento de un segmento suprarrenal unilateral, microadenomas unilaterales o adenomas bilaterales, situaciones en las que se deben realizar pruebas adicionales para determinar el origen de la producción excesiva de aldosterona.

La obtención de muestras de las venas suprarrenales es el método estándar de referencia para diferenciar entre la enfermedad unilateral y la bilateral,⁽¹²⁾ con una sensibilidad de 95% y una especificidad 100%, contra la tomografía con un 78 y 75% respectivamente. Tomando en cuenta las dificultades técnicas para canalizar la vena suprarrenal derecha, el estudio adquiere mayor éxito cuanto más experimentado es el radiólogo intervencionista. El cateterismo de venas suprarrenales se puede llevar a cabo en 3 modalidades: 1) cateterización y toma de muestra sin estimulación, 2) cateterización y toma de muestra en ambas venas suprarrenales, después de un bolo de CRH y 3) muestreo con infusión continua de CRH.

Se debe calcular una relación de los niveles de aldosterona derecho e izquierdo entre sus niveles de cortisol para corregir el efecto dilucional del flujo de la vena subfrénica a la suprarrenal derecha si se cateteriza de manera subóptima (relación aldosterona/cortisol corregida), si esta relación es > 4:1 se puede localizar el sitio de hipersecreción; si la relación es < 3:1 orienta a hipersecreción bilateral.

Al equiparar a los pacientes con hipertensión secundaria a hiperaldosteronismo según edad, niveles de presión arterial y duración de la misma, con pacientes con hipertensión esencial, los primeros tienen mediciones de masa ventricular izquierda mayores. En los pacientes con adenoma suprarrenal productor de aldosterona, el grosor y masa de la pared del ventrículo izquierdo disminuyen de forma importante un año después de la suprarrenalectomía.

El objetivo del tratamiento es prevenir la morbimortalidad asociada con la hipertensión, la hipopotasemia y la lesión cardiovascular. La suprarrenalectomía laparoscópica unilateral es una excelente opción terapéutica para pacientes con un adenoma o hiperplasia unilateral. Aunque en control de la presión arterial mejora en casi el 100% de los pacientes post operatoriamente, las tasas de curación de la hipertensión a largo plazo después de la suprarrenalectomía unilateral para el adenoma oscilan entre el 30 y 60%. Se recomienda durante la primera semana del post operatorio dieta alta en sodio para evitar la hipercalemia por la supresión crónica de la glándula contralateral en el caso de un adenoma adrenal. La presión arterial suele regularizarse del primer al sexto mes post adrenalectomía, sin embargo puede tardar hasta un año en normalizar las cifras de presión arterial.

El hiperaldosteronismo idiopático bilateral y el hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides deberán tratarse farmacológicamente. Al éxito del tratamiento farmacológico contribuye una dieta con restricción de sodio (<100 mEq al día), el mantenimiento del peso corporal ideal, la evitación del tabaco y la práctica regular de ejercicio aeróbico. La espirinolactona ha sido el fármaco de elección para tratar el hiperaldosteronismo primario durante 3 décadas. La hipopotasemia corrige inmediatamente, pero la hipertensión puede tardar hasta 4 a 8 semanas en corregirse. Se han reportado disminuciones de presión arterial sistólica de 25% y 22% de la diastólica con el manejo con espirinolactona a dosis de 50 a 400 mg. (13,14), así como reducción de dosis y número de antihipertensivos. La eplerrenona es un antimineralocorticoide esteroideo que actúa como antagonista competitivo y selectivo de los receptores de la aldosterona sin efectos antiandrogénicos ni progestágenos lo cual reduce los efectos colaterales. Tiene una vida media menor que la espirinolactona por lo que debe ser administrada dos veces al día, así como el 60% de la potencia como antagonista de los mineralocorticoides de la espirinolactona; es mejor tolerado.

Feocromocitoma

Los tumores secretores de catecolaminas son infrecuentes con una incidencia anual de 2 a 8 casos por millón de personas. ^(15,16) Algunos estudios han reportado una prevalencia hasta de 1.9% con igual distribución en hombres que en mujeres.⁽¹⁷⁾ Al detectar causas secundarias de hipertensión en pacientes ambulatorios, se ha calculado que la prevalencia de feocromocitoma es de 0.1 a 0.6%. Hasta en el 10% de los pacientes los tumores son localizados de manera incidental por TAC o resonancia magnética.

Es importante sospechar, confirmar, localizar y resear estos tumores ya que la hipertensión asociada es potencialmente curable con la extirpación quirúrgica del tumor, existe un riesgo de paro mortal, por lo menos 10% de los tumores son malignos y del 10 al 20% son familiares por lo que la detección puede significar el diagnóstico precoz en otros familiares.

El espectro clínico tan variable refleja la variación en la liberación de catecolaminas, los patrones de liberación y la diferencia individuo a individuo de la sensibilidad a las mismas. No existe relación entre los niveles de catecolaminas circulantes y la existencia de hipertensión. Algunos pacientes pueden tener largos periodos de normotensión independientemente de los altos niveles de catecolaminas y presentar paroxismos no asociados al incremento en la liberación de las mismas. ⁽¹⁸⁾ En general la hipertensión es paroxística en 48% de los pacientes, persistente en el 29% y el 13% de los pacientes se encuentran normotensos. Los tumores secretores de norepinefrina (NE) se asocian con hipertensión persistente. Los tumores que producen grandes cantidades de epinefrina (E) y NE se asocian a hipertensión paroxística; en cambio los tumores que sólo secretan E pueden producir más hipotensión que hipertensión. ⁽¹⁹⁾ Tumores quísticos grandes (>50 grs) pueden cursar asintomáticos ya que las metanefrinas secretadas se metabolizan dentro del mismo tumor y únicamente pequeñas cantidades de metanefrinas libres son liberadas a la circulación.

Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son: cefalea holocraneana e intensa en un 80%, palpitaciones en un 64% y diaforesis en 57%. En un estudio se

encontró que los paroxismos tenían una sensibilidad de 90% y una especificidad de 93.8% ⁽²⁰⁾. Sin embargo hasta el 8% de los pacientes son asintomáticos.

Los tumores adrenales se encuentran poco relacionados con tumores extrarrenales en pacientes menores de 20 años y es la presentación más común en mayores de 60 años. Estos tumores fueron asociados a síndromes familiares hasta en un 14% de los pacientes.

Los tumores secretores de catecolaminas se presentan con la misma frecuencia en ambos sexos, principalmente en la tercera a la quinta décadas de la vida. Son tumores infrecuentes en los niños y cuando se descubren, pueden ser multifocales y asociarse con un síndrome hereditario. Los paroxismos que pueden ser de presentación muy variable, pero habitualmente incluyen un latido fuerte, palidez, temblor, cefalea y diaforesis. Las crisis pueden ser espontáneas o desencadenarse por un cambio postural, ansiedad o fármacos, ejercicio o maniobras que aumentan la presión intra abdominal. La duración típica de una crisis de un feocromocitoma es de 20 minutos, pero puede ser mucho más breve o durar varias horas.

Es importante diferenciar entre feocromocitoma y paraganglioma por las implicaciones de las neoplasias asociadas, el riesgo de malignidad y las pruebas genéticas. Los feocromocitomas se presentan hasta en un 50% de los pacientes con NEM 2A y 2B, en 25% de los pacientes con síndrome de Von Hippel Lindau tipo 2 y en un 5% de los pacientes con enfermedad de Von Recklinghausen.

Los feocromocitomas se localizan en las glándulas suprarrenales, con un diámetro promedio de 4.5 cm. Los paragangliomas se encuentran donde hay tejido cromafín, a lo largo de la cadena simpática paraaórtica, en los órganos de Zuckerkandl, en la pared de la vejiga urinaria y a lo largo de la cadena simpática del cuello o el mediastino.

Se ha propuesto una “regla de los 10” para describir las características de los tumores secretores de catecolaminas: 10% son extrasuprerrenales, 10% se producen en niños, 10% con múltiples o bilaterales, 10% recidivan después de la primera extirpación quirúrgica, 10% son malignos, 10% son familiares y 10% de los benignos se encuentran como incidentalomas.

La prevalencia de malignidad definida como invasión local o a distancia se ha reportado hasta un 10% y es más frecuente en tumores con un diámetro mayor de 5 cm.

El diagnóstico debe confirmarse bioquímicamente por la presencia de concentraciones aumentadas de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina o plasma. Gran parte del metabolismo de las catecolaminas es intratumoral, con formación de metanefrina y normetanefrina. En la Mayo Clinic, el método más fiable de búsqueda de casos para identificar tumores secretores de catecolaminas es determinar las metanefrinas en una muestra de orina de 24 horas en pacientes de baja sospecha (98% sensibilidad, 98% especificidad). Si la sospecha clínica es alta, también se deben determinar las metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas, que son producto del metabolismo de las metanefrinas. Intrafeocromocitoma es el método con mayor sensibilidad y especificidad, reportado en algunos estudios del 97 al 100% y del 96 al 100% respectivamente. (21,22)

El índice de sospecha debe ser alto en los siguientes cuadros clínicos: hipertensión resistente, crisis, antecedentes familiares de feocromocitoma, un síndrome genético que predispone a feocromocitoma (NEM 2 A y B, VHL y neurofibromatosis) antecedentes de feocromocitoma resecado e historia actual de hipertensión recurrente o crisis, una masa suprarrenal descubierta casualmente que tiene características radiológicas compatibles con un feocromocitoma (reforzamiento con medio de contraste tras la administración de medio de contraste en TAC), alta intensidad de señal en la RM, cambios quísticos o hemorrágicos, bilateralidad o tamaño más grande de 4 cm.

Se considera positiva la elevación >2 veces por encima del límite superior del normal de catecolaminas en orina o aumento de metanefrinas en orina (normetanefrina > 900 mcg ó metanefrina >400 mcg), en este caso se procede a la localización por RM o TAC abdominal / suprarrenal. La imagen típica por TAC es una imagen con una densidad > 20 UH, con un lavado de medio de contraste lento (50% a los 10 min de la administración)

Si los resultados de las técnicas abdominales son negativos, está indicado realizar la localización gammagráfica con ^{123}I MYBG (metayodobencilguanidina).

El tratamiento de elección de feocromocitoma es la resección quirúrgica completa. Las tasas de supervivencia quirúrgica son del 98 al 100%. Es fundamental la preparación farmacológica preoperatoria para el éxito del tratamiento. El bloqueo α y β - adrenérgico combinado es un método para controlar la presión arterial y prevenir crisis hipertensivas intraoperatorias. Debe empezarse este manejo 7 a 10 días antes de la intervención para normalizar la presión arterial y expandir el volumen sanguíneo contraído. El objetivo de la presión arterial es menor de 120/80 mmHg (sentado) con una presión sistólica mayor de 90 mmHg (de pie). La fenoxibenzamina es el fármaco preferido para la preparación preoperatoria para controlar la presión arterial y la arritmia. El antagonista β - adrenérgico debe administrarse sólo después de que el bloqueo α – adrenérgico sea efectivo.

El seguimiento post operatorio inicia aproximadamente 1 a 2 semanas después de la cirugía, cuando deben ser determinadas las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en una muestra de orina de 24 horas. Si las concentraciones son normales, la resección del feocromocitoma debe considerarse completa. Las concentraciones elevadas de catecolaminas y metanefrinas detectadas postoperatoriamente son compatibles con un tumor residual por una segunda lesión primaria o metástasis ocultas. Si se realizó adrenalectomía bilateral, se necesita un tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida.

Resistencia a la insulina

En los últimos años se han realizado estudios en los que se ha reconocido a la resistencia a la insulina como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica.

Modan et al, reportaron en un estudio en 1991 que los pacientes con hiperinsulinemia requerían mayores dosis de antihipertensivos para su control asociando a la hiperinsulinemia con el pobre control de la presión arterial independiente del IMC.⁽²³⁾ En la serie de Nieves Martell se evidenció que en los pacientes con hipertensión de difícil control existía una mayor resistencia a la

insulina tanto basal como por curva de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas que los pacientes hipertensos del mismo grupo de edad e IMC ⁽²⁾. Así mismo en el San Antonio Heart Study se ha identificado a la resistencia a la insulina como factor de riesgo cardiovascular independiente ⁽²⁴⁾

La fisiopatología de esta asociación se basa en las acciones metabólicas de la insulina sobre la vasodilatación periférica ya que estimula a la sintasa endotelial de óxido nítrico. Además la insulina puede utilizar otras vías de señalización para llevar a cabo acciones mitogénicas y de crecimiento a través de la MAPK incrementando la expresión de endotelina 1 y moléculas de adhesión dando como resultado la disfunción endotelial y vasoconstricción generalizada.

Por una parte está disminuída la producción de óxido nítrico por el defecto en la acción metabólica de la insulina y por otro, gracias a que se produce una hiperinsulinemia compensadora hay incremento en actividad mitogénica con aumento de factores de adhesión y vasoconstricción generalizada. ⁽²⁵⁾

Además la resistencia a la insulina está asociada a un incremento de la grasa visceral y con esta una sobreactividad simpática y como consecuencia una reabsorción tubular de sodio incrementada, vasoconstricción y remodelación de arteriolas.

Existe una actividad del eje renina angiotensina incrementada secundario a menor llegada de sodio a la macula densa debido a su absorción incrementada a nivel tubular inducida por la hiperinsulinemia o por la actividad de renina incrementada por estimulación simpática.

Con base a estos estudios se ha establecido la acción de la metformina mejorando los niveles de presión tanto sistólica como diastólica en pacientes con resistencia a la insulina e hipertensión arterial mejorando el riesgo cardiovascular global.

Síndrome de Cushing

En el síndrome de Cushing se produce hipertensión en el 75 a 80% de los pacientes. Entre los mecanismos de hipertensión se incluyen producción aumentada de DOC, sensibilidad vasopresora aumentada a vasoconstrictores endógenos, aumento de gasto cardiaco, activación del sistema renina-

angiotensina por aumento de la producción hepática de angiotensinógeno y sobrecarga por inactivación del cortisol con estimulación del receptor de mineralocorticoide. La producción de mineralocorticoides suele ser normal en el síndrome de Cushing endógeno; las concentraciones de aldosterona y renina habitualmente son normales. En carcinomas suprarrenales DOC y aldosterona pueden estar elevadas. La hipertensión asociada con el síndrome de Cushing debe tratarse hasta que se obtiene la curación quirúrgica. Los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, en dosis utilizadas para tratar el hiperaldosteronismo primario son eficaces para revertir la hipopotasemia.

Otras causas endocrinológicas, menos frecuentes de hipertensión son el hipertiroidismo por aumento de actividad metabólica y sensibilidad a las catecolaminas circulantes. El hiperparatiroidismo primario por la hipercalcemia producida en esta patología produce hipertensión en un 10 a 60% de los pacientes. Los mecanismos no están claros porque no existe una correlación directa con las concentraciones elevadas de paratirina o de calcio.

El exceso crónico de somatotropina produce hipertensión en un 20 a 40% de los pacientes acromegálicos se asocia con retención sódica y expansión del volumen extracelular. La cirugía hipofisiaria es el tratamiento de elección, de otra manera la hipertensión suele responder adecuadamente al tratamiento diurético.

JUSTIFICACION

La hipertensión arterial es una de las patologías más frecuentes en el mundo. El 85% de los pacientes tienen una hipertensión esencial o idiopática, aproximadamente un 15% tienen hipertensión secundaria. Las causas de hipertensión secundaria se clasifican en renales y endocrinas. Existen 14 trastornos endocrinos en los que la hipertensión puede ser la manifestación clínica y la mayoría de las cuales son potencialmente curables, de ahí deriva la importancia de realizar un pronto y adecuado diagnóstico, así como conocer la prevalencia de estas entidades para determinar el protocolo diagnóstico.

HIPÓTESIS

La causa más frecuente de hipertensión de origen endocrinológico es la resistencia a la insulina.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la causa más frecuente de hipertensión de origen endócrino en los pacientes del CMN 20 de noviembre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características de los pacientes con hipertensión de origen endocrino de acuerdo a la etiología diagnosticada.

Describir los métodos diagnósticos para cada una de las entidades etiológicas de la hipertensión de origen endocrino.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se hará estadística descriptiva para las variables demográficas, se calculará media, desviación estándar y porcentajes, se van a calcular porcentajes de cada una de las causas de hipertensión.

Descripción de la cohorte de pacientes diagnosticados con hipertensión de origen endocrino en el servicio de endocrinología del CMN 20 noviembre en el periodo de 2006-2010.

La información sobre cada una de las variables fue obtenida de los expedientes clínicos impresos y electrónicos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de ingreso de hipertensión secundaria o resistente al tratamiento mayores de 15 años, detectados en la consulta externa de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre en el periodo de 2006 – 2010.

RESULTADOS

Entre el año de 2006 y 2011 se diagnosticaron 44 pacientes con hipertensión de origen endócrino referidos de hospitales generales del ISSSTE para protocolo de estudio de hipertensión de difícil control o hipertensión secundaria. La edad promedio de los pacientes fue de 39.5 ± 17.2 años de los cuales 34 fueron mujeres y 11 hombres (Tabla 1).

Veinticinco de los 43 pacientes (58.1%) fueron referidos para estudio de hipertensión de difícil control con un número promedio de fármacos antihipertensivos de 3.5; 18 de los pacientes (41.8%) fueron referidos para protocolo de estudio de hipertensión secundaria en los cuales el promedio de fármacos utilizado fue de 1.6.

Número de pacientes	43
• Hombres	11
• Mujeres	34
Edad al diagnóstico	39.5 ± 17.2 (años)
TAS promedio	145 ±16.2
TAD promedio	93 ±29.3
No. Antihipertensivos en hipertensión de difícil control	3.5
No. Antihipertensivos en hipertensión secundaria	1.6

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

La etiología más frecuentemente encontrada en nuestra serie de pacientes fue la resistencia a la insulina que se presentó en 18 de los 43 pacientes evaluados (40.9%).

En segundo lugar en frecuencia fue el hiperaldosteronismo primario con 14 pacientes (31.8%) de los cuales 10 (71.4%) se diagnosticaron con hiperplasia adrenal bilateral, 3 pacientes (21.4%) con adenoma suprarrenal y 1 paciente (7.1%) sin etiología especificada del hiperaldosteronismo primario ya que tanto la imagen tomográfica como el cateterismo selectivo de venas suprarrenales no fueron concluyentes para diferenciar entre hiperplasia bilateral del adenoma. A este paciente se le indicó tratamiento farmacológico con espironolactona con respuesta parcial al mismo.

Se diagnosticó feocromocitoma en 10 de los 43 pacientes (22.7%); 3 de ellos paragangliomas (30%). En 2 pacientes (4.5%) se diagnosticó Enfermedad de Cushing (figura1).

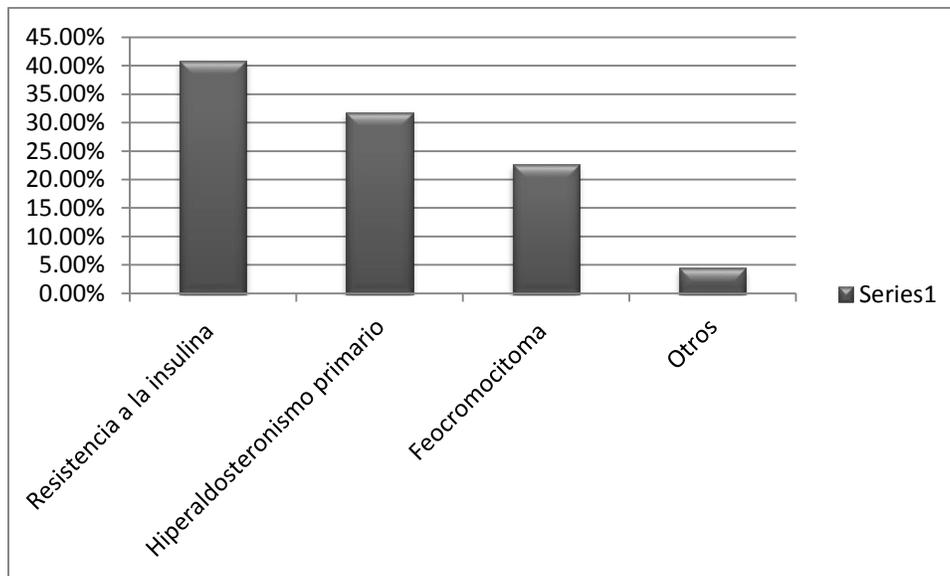


Figura 1. Prevalencia por etiología.

Dentro del grupo de pacientes con resistencia a la insulina se encontró que el 50% tenían obesidad en algún grado ($MC > 30$) y el otro 50% sobrepeso ($IMC 25-29.9$), con un índice de resistencia a la insulina (HOMA) promedio de 4.7 ± 2 y una glucosa de ayuno promedio de 97.8 ± 10.5 mg/dl. (Tabla 2). Los pacientes con hiperaldosteronismo primario fueron los que tuvieron cifras de presión arterial mayores al momento del diagnóstico con un promedio de presión arterial sistólica (TAS) de 154 mmHg y presión arterial diastólica (TAD) promedio de 95 mmHg; a este grupo le siguieron los pacientes con resistencia a la insulina con una TAS promedio de 145 mmHg y una TAD promedio de 92 mmHg. El grupo con presión arterial menor fueron los 2 pacientes en los que se diagnosticó síndrome de Cushing con una TAS promedio de 135 mmHg y una TAD de 90 mmHg.

Los pacientes que fueron diagnosticados con hiperaldosteronismo primario tuvieron un índice de aldosterona/actividad de renina (PAC/PRA) promedio de 84.3, considerando como punto de corte para diagnóstico de hiperaldosteronismo un índice > 20 . La prueba confirmatoria con la que se realizaron la mayoría de los diagnósticos fue la carga de sodio intravenosa, con la que se diagnosticaron 11 de los 14 pacientes (78.5%); dos pacientes fueron diagnosticados con carga de sodio

VO y uno de ellos hasta el momento del estudio se encuentra con etiología indeterminada ya que ambas pruebas resultaron limítrofes.

En los pacientes con feocromocitoma el diagnóstico se realizó en el 50% con metanefrinas urinarias, 20% con niveles de metanefrinas séricas y en el 30% restante con estudios de imagen se decidió manejo quirúrgico en otras instituciones y fueron referidos a nuestro servicio para valoración por reporte histopatológico de feocromocitoma o paraganglioma.

En cuanto a complicaciones secundarias al descontrol hipertensivo, se reportaron con mayor frecuencia en los pacientes con hiperaldosteronismo primario (57.1%) seguido de los pacientes con resistencia a la insulina (28.5%) y por último los pacientes con feocromocitoma (14%).

Variable	Resistencia a la insulina	Hiperaldosteronismo primario	Feocromocitoma	Otros
Edad (años)	33.6	46.2	42.5	45.5
IMC	31.7			
TAS (mmHg)	145	154	136	135
TAD (mmHg)	92	95	92	90
No. Fármacos	2.7	2.8	2.9	1
Emergencias hipertensivas	2	4	1	0
PAC/PRA(prom)	84.3(±60.2)			

Tabla 2

Dentro de los pacientes en los que se concluyó que la etiología de la hipertensión era la resistencia a la insulina la edad promedio fue de 33.6 ± 16.5 años; con un índice de masa corporal (IMC) promedio de 31.7 ± 6.9 kg/m² y un índice de resistencia a la insulina (HOMA) promedio de 5.06 ± 1.9 .

DISCUSIÓN

El hiperaldosteronismo primario se considera la causa más frecuente de hipertensión de origen endócrino en la mayoría de las series reportadas anteriormente, sin embargo en la última década se ha estudiado y reconocido a la resistencia a la insulina como la causa más frecuente de hipertensión de origen endócrino, lo cual coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en donde se encontró que en un 40.9% de los casos la hipertensión fue secundaria a resistencia a la insulina comparado con el 69% reportado en la serie de Martell en 2003. La prevalencia del hiperaldosteronismo primario se reportó en 31.8% en nuestra serie, la de feocromocitoma de 22.7%, contra el 14 y 4% respectivamente en la serie de Martell. ⁽²⁾

Es importante mencionar que los pacientes con hipertensión secundaria a resistencia a la insulina tienen un promedio de edad menor y cifras de tensión arterial menos elevadas que los pacientes con otros diagnósticos. En general, en los pacientes con hipertensión secundaria a resistencia a la insulina, el motivo de envío fue el estudio de hipertensión secundaria, precisamente por tratarse de pacientes jóvenes. El problema de sobrepeso y de obesidad que se presenta en nuestro país es bastante serio, por lo que no es de llamar la atención que grados importantes de resistencia a la insulina estén presentándose en décadas tempranas de la vida y que ocasionen hipertensión arterial, así como acantosis nigricans, dislipidemia mixta, síndrome de ovarios poliquísticos e incremento en el riesgo cardiovascular.

Existen pocos estudios que incluyan la medición de la resistencia a la insulina como causa de hipertensión secundaria o hipertensión resistente al tratamiento. Es importante mencionar que en nuestra serie, este diagnóstico fue de exclusión, es decir, primero se descartaron causas de hipertensión secundaria, tanto endocrinológicas, como renales y cardiovasculares. Todos los pacientes diagnosticados con hipertensión por resistencia a la insulina se sometieron a dieta, ejercicio y tratamiento con biguanidas con mejoría importante en el control de la presión arterial, disminuyendo el requerimiento de fármacos antihipertensivos.

De la misma manera, cabe mencionar que los pacientes con hipertensión secundaria a resistencia a la insulina únicamente uno de los dieciocho pacientes no tenía sobrepeso u obesidad y en el resto de los pacientes la mayoría estaban en rango de obesidad lo cual se ha identificado contundentemente como factor de riesgo para desarrollo de resistencia a la insulina e hipertensión arterial, por lo que los cambios en el estilo de vida resultan una estrategia terapéutica crucial en el manejo de estos pacientes.

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario encontramos que la incidencia en nuestro servicio es similar a la reportada en la literatura, en donde, la hiperplasia suprarrenal bilateral es la etiología más frecuente y con adecuada respuesta a tratamiento farmacológico. Encontramos que el protocolo diagnóstico que se llevó a cabo con estos pacientes resultó exitoso para hacer el diagnóstico etiológico en cada caso con excepción en uno de los pacientes en el que no se pudo determinar, al momento del estudio, la etiología exacta del hiperaldosteronismo debido a que el cateterismo de venas suprarrenales no fue concluyente y el cuadro clínico no era sugerente de alguna patología en particular.

Por otro lado, en el grupo de pacientes con diagnóstico de feocromocitoma, se encontró que el diagnóstico se realizó con diferentes pruebas a las que consideramos actualmente las de mayor sensibilidad y especificidad, esto como resultado de varios estudios en los que se propuso ciertos protocolos diagnósticos debido a la dificultad para medir los metabolitos de las catecolaminas y determinar su sensibilidad diagnóstica. Actualmente con la utilización de los criterios de la Clínica Mayo para el diagnóstico de feocromocitoma se puede realizar un protocolo de estudio más dirigido según el grado de sospecha de la enfermedad el cual ha permitido realizar diagnósticos con mayor certeza en los últimos años.

Como se comentó anteriormente el diagnóstico de hipertensión arterial secundaria a resistencia a la insulina se hizo como diagnóstico de exclusión. Es importante hacer hincapié en que debido a las características de nuestra población y la creciente prevalencia de la obesidad, la resistencia a la insulina es un diagnóstico

que se debe de tener en mente siempre que se tenga pacientes con las características mencionadas.

CONCLUSIÓN

La causa más frecuente de hipertensión de origen endocrino es la resistencia a la insulina, seguida del hiperaldosteronismo primario y el feocromocitoma, por lo que dentro del protocolo de estudio de hipertensión de origen endócrino se deben descartar estas causas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Masaro Omura, Yun Saito, Kunio Yamaguchi, Yukio Kakuta, Tetsuo Nishikawa. Prospective Study on the Prevalence of Secondary Hypertension among Hypertensive Patients, *Hypertens Res* Vol. 27, No. 3 (2004)
- (2) Martell N, Rodriguez-Cerrillo M. High Prevalence of Secondary Hypertension and Insulin Resistance in Patients with Refractory Hypertension. *Blood pressure* 2003;12: 149-154.
- (3) Loh KC, Shlossberg AH, Abbott EC, et al: Pheochromocytoma: a ten-year survey. *QJM* 1997; 90: 51–60.
- (4) Schawartz GL. Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386-394.
- (5) Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA & Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 1994 21 315–318.
- (6) Fardella CE, Mosso L, Go´mez-Sa´nchez C, Corte´s P, Soto J, Go´mez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A & Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *Journal of Clinical. Endocrinology and Metabolism* 2000 85 1863–1867.
- (7) Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello M J, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F & PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 48 2293–2300.

- (8) Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young Jr WF 2004 Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045–1050.
- (9) John W. Funder, J et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *Clin Endocrinol Metab*. September 2008, 93(9):3266–3281.
- (10) Roberto Fogari, Paola Pret, Annalisa Zoppi, Andrea Rinaldi, Elena Fogari,, and Amedeo Muguelini. Prevalence of Primary Aldosteronism among Unselected Hypertensive Patients: A Prospective Study Based on the Use of an Aldosterone/Renin Ratio above 25 as a Screening Test. *Hypertens Res* Vol. 30, No. 2 (2007)
- (11) Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008 93 3266–3281.
- (12) Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role of adrenal venous sampling in primary aldosteronism *Surgry* 2004;136: 1227-1235.
- (13) Crane MG, Harris JJ 1970 Effect of spironolactone in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 260:311–330.
- (14) Ganguly A, Luetscher JA 1976 Spironolactone therapy in primary aldosteronism: diagnostic and therapeutic implications. In: Sambhi MP, ed. *Systemic effects of antihypertensive agents*. New York: Stratton; 383–392.
- (15) Smythe GA, Edwards G, Graham P, Lazarus L 1992 Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin Chem* 38:486–492.

- (16) Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT 1983 Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 58:802–80.
- (17) Smythe GA, Edwards G, Graham P, Lazarus L 1992 Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin Chem* 38:486–492.
- (18) Bravo, EL. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects. *Endocrine Reviews* 24(4):539–553
- (19) Page LB, Raker JW, Berberich FR 1969 Pheochromocytoma with predominant epinephrine secretion. *Am J Med* 47:648–652
- (20) Plouin PF, Degoulet P, Tugaye A, Ducrocq MB, Menard J 1981 Screening for phaeochromocytoma: in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 10:869– 872.
- (21) Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, Kloppeborg PN, Thien T, Eisenhofer G 1995 Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 123:101–109.
- (22) Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR 1999 Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 340:1872-1879
- (23) Modan M, Almug S, Fuchs Z, Chetrit A, Lusky A, Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 17: 565–73.
- (24) Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177–84.

- (25) Cleland SJ, Connell JMC. Insulin resistance, hypertension and endothelial dysfunction. En: Kumar S, O'Rahilly S (eds): Insulin resistance. 1st ed. West Sussex, John Wiley & Sons, 2005:467-478
- (26) Williams Textbook of Endocrinology. Henry M. Krogenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Saunders Elsevier. 2008. 11th Ed.
- (27) Japanese Society of Hypertension Guidelines Subcommittee for the Management of Hypertension: Guidelines for the management of hypertension for general practitioners. Hypertens Res 2001; 24: 613–634.
- (28) Loh K, Koay E, Khaw M, et al: Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2854–2859