

La hipertensión arterial primaria, ¿una enfermedad endocrina?

J. Sillero F. de Cañete

La hipertensión arterial es un proceso ciertamente frecuente, ya que hasta un 15-20% de la población adulta presenta presión sanguínea elevada. Sólo en una pequeña fracción de este colectivo alcanzamos a conocer su causa (entre el 5 y 10% de los casos), quedando los restantes calificados de hipertensión primaria o esencial. Como dice WILLIAMS (1), probablemente el mayor obstáculo para el conocimiento etiopatogénico de la hipertensión esencial estriba en haberla considerado como una entidad unitaria y no como un síndrome. Hoy vamos, en efecto, comprendiendo que en su seno se engloban subgrupos de pacientes con disturbios endocrinos diversos, principalmente disfunciones del eje renina-angiotensina-aldosterona, pero también otras alteraciones de la homeostasis humoral. Así, es posible presumir que en un próximo futuro la hipertensión arterial primaria se desglose en cierto número de parcelas etiopatogénicas, cuyo reconocimiento puede ser por lo demás de evidente utilidad en punto a su manejo terapéutico.

I. El eje renina-angiotensina-aldosterona tiene dos efectores finales: la angiotensina II capaz de procurar vasoconstricción y aumentar las resistencias periféricas, regulando así al alza la presión sanguínea, y la aldosterona, mineralcorticoide cuya secreción es promovida por la propia angiotensina II y que a su vez favorece la reabsorción tubular de sodio en intercambio con potasio manteniendo de este modo el volumen vascular y extracelular y por ende la propia presión arterial. Este eje se pone en marcha

en respuesta a cambios en el flujo renal, alzas en la kaliemia, descensos de la angiotensina o estímulos del sistema nervioso adrenérgico. En todo caso, la regulación fina de la respuesta del eje a través de sus dos efectores está vinculada al tenor actual del sodio (2): durante la restricción dietética de sal, aumenta la respuesta adrenal mineralcorticoide a los impulsos de la angiotensina II y se amortigua la vascular; en régimen rico en sodio ocurre lo contrario, y la reacción vascular a angiotensina se hace dominante.

II. Fueron LARACH (3) y su grupo quienes en los años 70 hicieron un esfuerzo para establecer varias categorías en la hipertensión arterial primaria de acuerdo al tenor funcional del eje renina-angiotensina-aldosterona. Consideraron en esencia dos grupos polares de hipertensos: — Los que presentan un bajo nivel de actividad de la renina plasmática, que ofrecen una hipertensión volumen-sensible, están más protegidos de eventos cardiovasculares adversos y responden preferentemente a la terapia con diuréticos.

— Y los que tienen un alto tenor reninémico, con una hipertensión esencialmente vasoconstrictiva, más propensos a complicaciones cardiovasculares y con mejor respuesta a inhibidores de la angiotensina, como los IECA y betabloqueantes.

En la pasada década, estos conceptos avanzados por LARACH fueron cuestionados cuando se vio que la actividad de renina plasmática cambia fácilmente con la manipulación del so-

Palabras clave: HTA hiporreninémica. HTA sensible a glucocorticoides. HTA e insulinorresistencia.

Fecha de recepción: Octubre 1994.

cio (4) (y así un paciente hiporreninémico en restricción del sodio en la dieta o bajo diuréticos puede elevar mucho la renina) y también depende de factores raciales (hiporreninemia habitual en la raza negra). En todo caso, las ideas de estos investigadores van a ser punto de partida para considerar formas específicas de hipertensión, al comprobarse grupos de pacientes con perturbaciones distintivas del eje renina-angiotensina-aldosterona.

III. Uno de estos grupos es —o sigue siendo— el de *las hipertensiones hiporreninémicas*, hipertensiones con baja actividad de la renina plasmática y exceso de volumen. Es posible que diversos mecanismos fisiopatológicos puedan causar ese exceso de volumen y la consecuente supresión de la producción de renina, algunos de ellos hormonales y otros no. Se han acotado al menos estas variantes:

1. Sujetos hiporreninémicos que en régimen de alta ingesta de sodio responden a la infusión de angiotensina II con una estimulación adrenal exagerada (5) (en contra de los que ocurre en sujetos normales o normorreninémicos). Esta respuesta estimuladora mineralcorticoide exagerada procura acusada retención de sodio, aumento de volumen plasmático y supresión de renina por feedback negativo. La terapia diurética controla muy eficazmente la hipertensión en estos casos.

2. En 1966, SUTHERLAND et al. (6), comunicaron el caso de dos sujetos (padre e hijo) con hipertensión, exceso de aldosterona e hiporreninemia remediables con dexametasona; casos similares descritos después condujeron al concepto de «aldosteronismo remediable por glucocorticoides». Aunque en principio estos enfermos fueron clasificados en el grupo de los hiperaldosteronismos primarios, luego se ha visto que en ellos la hipokaliemia no es constante, sino contingente. La clarificación final de este colectivo se debe a las investigaciones de DLUHY (7) y otros, aislando el gen responsable del síndrome, que resulta ser un gen quimérico con regiones reguladoras de la actividad de la enzima 11-beta-hidroxilasa junto a otras responsables de la aldosterona-sintetasa; este

gen se expresa en la región fasciculada de la corteza suprarrenal y se encuentra en consecuencia bajo el control de la ACTH, pudiendo frenarse por tanto con dexametasona. Es obvio que sin esta prueba tales pacientes puede muy bien pasar como hipertensos esenciales. 3. Pero el grupo de hipertensos esenciales en los que la presión sanguínea muestra una caída aparentemente paradójica bajo tratamiento con dexametasona es más amplio, no concretándose al pequeño sector descrito en el apartado precedente. Como subrayan WHITWORTH et al. (8), toda hipertensión que responde a glucocorticoides debe orientar hacia una dependencia de la hormona adrenocorticotrópica.

WALKER y colaboradores (9) han evidenciado en 20 de estos pacientes una significativa prolongación de la vida media del cortisol marcado con tritio (11-alfa- H^3 cortisol), haciendo suponer que en ellos hay un obstáculo para el paso de cortisol a cortisona y, por tanto, un déficit de la enzima responsable, la 11-beta-deshidrogenasa, del mismo tipo que el que se genera por la ingesta iterativa de regaliz o durante el empleo terapéutico de carbenoxolona. De acuerdo con la hipótesis de WALKER Y EDWARDS (10), el déficit de 11-beta-deshidrogenasa permite que el cortisol intacto acceda a los receptores mineralcorticoide de riñón, vasos, etc. y procure su estimulación, determinando así una hipertensión volumen-dependiente similar a la condicionada por el exceso de aldosterona.

Que este mecanismo puede ser realmente importante y operativo en bastantes hipertensos esenciales lo sugieren además los estudios de BARKER y cols., que correlacionan el riesgo cardiovascular de un sujeto con el peso al nacer y el tamaño de la placenta, de manera que sería sensiblemente mayor dicho riesgo entre individuos con peso neonatal menguado y placentas grandes. Pues bien: se ha puesto en evidencia que la actividad de la 11-beta-deshidrogenasa en general y placentaria en particular se correlaciona positivamente con el peso al nacimiento y negativamente con el tamaño placentario (11), lo que apunta hacia una acti-

vidad deficiente de esta enzima en etapas precoces de la vida como factor que dicta la susceptibilidad a enfermedad cardiovascular en fases más tardías de la vida, en la adultez (EDWARDS) (12).

IV. Se designa como «hipertensión no modulante» un tipo de hipertensión en la que, a diferencia de lo que acontece en sujetos normales o en otros hipertensos, el tenor de sodio no procura esa modulación fina de la respuesta vascular y suprarrenal a la administración de angiotensina II referida anteriormente (13). En comunidad con los pacientes hiporreninémicos, los enfermos «no moduladores» son muy sensibles en su nivel tensional a la ingesta de sodio; pero en los demás rasgos son diferentes:

— su respuesta adrenal a la angiotensina está reducida;

— cuando se restringe la sal, se hacen normo o hiperreninémicos;

— muestran una distribución bimodal de su población hipertensa.

Dos técnicas se aplican para su detección diagnóstica, de acuerdo con el concepto de la no modulación: la medición de la respuesta aldosterónica a la infusión de angiotensina II (3 ng × kg × m) en régimen de bajo contenido sódico, y la determinación de la respuesta del flujo renal a la misma dosis de angiotensina, pero con un régimen rico en sodio.

Aunque se discute su fisiopatología, se admite que existe alguna anomalía a las dianas habituales del eje renina-angiotensina-aldosterona que interfiere con un normal comportamiento. Por ello, en régimen hiposódico el mantenimiento de la presión arterial depende del alto tenor en angiotensina II, y cuando la ingesta de sodio se liberaliza al no existir respuesta de aumento de flujo renal y de la natriuria compensadoramente se retiene el sodio en exceso y la elevación tensional se hace marcada. El papel crítico de la angiotensina II en esta modalidad HTA explica cumplidamente la eficacia de la IECA en su manejo (14).

Se estima hoy que nada menos que un 20 a 30% del total de la población hipertensa es no moduladora, y que la mayor parte de este co-

lectivo muestra carácter familiar (4 de cada 5 pacientes).

V. Existe otro grupo importante de hipertensos esenciales que muestra resistencia a la insulina: el estudio del denominado desde REAVEN «síndrome X» ha puesto el acento acerca de la frecuencia de la resistencia a la insulina en el hipertenso, con o sin obesidad manifiesta (15). Es una anomalía metabólica que, sin embargo, varía en incidencia de acuerdo por los grupos étnicos, no observándose en negros ni en los indios Pima americanos.

Los mecanismos de enlace entre hipertensión e insulinresistencia pueden ser de índole varia:

— De acuerdo con DRAZNIN y cols. (16), es posible inducir resistencia a la insulina en el adipocito por elevación del calcio citosólico; teniendo en cuenta que la hormona insular estimula directamente la bomba del calcio favoreciendo un descenso de su tenor en el citosol, una resistencia a la insulina puede conducir al acúmulo progresivo del catión divalente cada vez con mayor refractariedad; si admitimos que esto ocurre también en la célula muscular lisa de la pared vascular, el exceso de calcio citosólico propende a una mayor respuesta a los estímulos vasoconstrictores.

— Se admite que la resistencia a la insulina conduce a un hiperinsulinismo reactivo: si este hiperinsulinismo ejerce su efecto sobre un riñón cuya sensibilidad a la hormona se mantiene intacta, el resultado será un neto aumento de la reabsorción tubular de sodio (17), con todas sus consecuencias; si el ganglio autónomo también responde en las mismas circunstancias, habrá un estímulo no frenado a la vasoconstricción mediada adrenérgicamente, capaz de superar la acción vasodilatadora intrínseca de la insulina (18).

El conocimiento de estos casos nada raros de resistencia a la insulina (pero solamente definibles en forma fiable por la técnica del «clamp euglicémico») nos va a permitir arbitrar una serie de medidas terapéuticas de utilidad, tales como el empleo de IECA, acarbosa, ciertos fibratos, etc. Recientemente, NOLAN y cols. publican en *N. Engl. J. Med.* un trabajo sobre

troglitazona, fármaco de la familia de las tiazolidinodionas, capaces de reducir la resistencia a la insulina aumentando la acción hormonal a nivel de receptores hepáticos y musculares. No solamente mejora la tolerancia a la glucosa, desciende la trigliceridemia y se eleva el colesterol-HDL, sino que también se produce una pequeña pero significativa reducción de la presión arterial.

A título de resumen, podríamos concluir diciendo que de estos ejemplos interesantes e ilustrativos se infiere una panorámica más general, según la cual la mayoría de los pacientes con

hipertensión arterial esencial albergan mecanismos endocrinos pervertidos que conducen a la elevación tensional; no se trata claramente de enfermedades endocrinas «mayores», con hipersecreciones absolutas o carencias de incretas, sino más bien de alteraciones periféricas, en los órganos diana, como respuesta a esas hormonas específicas. Su conocimiento tendrá sin duda una repercusión terapéutica importante. ◀

J. Sillero Fernández de Cañete, Médico internista.

Referencias bibliográficas

1. WILLIAMS, G. H.: «Essential hypertension as an endocrine disease». *Endocrinol. Met. Clin. N. A.*, 1994; 23:429-44.
2. HOLLENBERG, N. K.; CHENTIZ, W. R.; ADAMS, D. F.: «Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular response to angiotensin II in normal man». *J. Clin. Invest.*, 1994; 54:32-42.
3. LARAGH, J. H.: «Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles». *Am. J. Med.*, 1973; 55:261-74.
4. MITCHELL, J. R.; TAYLOR, A. A.; POOL, J. L., et al.: «Renin-aldosterone profiling in hypertension». *Ann. Intern. Med.*, 1977; 87:596-612.
5. WISERHOF, M.; BROWN, R. D.: «Increased adrenal sensitivity to angiotensin II in low-renin essential hypertension». *J. Clin. Invest.*, 1979; 63:1.456-62.
6. SUTHERLAND, D. J.; RUSE, J. L.; LAIDLAW, J. C.: «Hypertension, increased aldosterone secretion, and low plasma renin activity relieved by dexametasone». *Can. Med. Assoc. J.*, 1966; 95:1.109-19.
7. LIPTON, R. G.; DLUHY, R. G.; POWERS, M., et al.: «A chimeric 11- β -hydroxylase/aldosteronesynthetase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension». *Nature*, 1992; 355:262-5.
8. WHITWORTH, J. A.; GORDON, D.; MC LACHLAN-TROUP, N., et al.: «Dexametasone suppression in essential hypertension: Effects on cortisol and blood pressure». *Clin. Exp. Hypertens.*, A 11:333.
9. WALHER, B. R.; STEWART, P. M.; SHACKLETON, C. H. L., et al.: «Deficient inactivation of cortisol by 11-beta-hydroxysteroid-deshydrogenase in essential hypertension». *Clin. Endocrinol. Oxf.*, 1993; 39:221-7.
10. WALKER, B. R.; EDWARDS, C. R. W.: «Licorice-induced hypertension and syndrome of apparent mineralocorticoid excess». *Endocrinol. Met. Clin. N. A.*, 1994; 23:359-77.
11. BARKER, D. J. P.; BULL, A. R.; OSMOND, C., et al.: «Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life». *BMJ*, 1990; 301:259.
12. EDWARDS, C. R. W.; BENEDIKSSON, R.; LINDSAY, R. S., et al.: «Dysfunction of placental glucocorticoid ba-

- rier: Link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet*, 1993; 341:355.
13. SHOBACK, D. M.; MOORE, T. J.; DLUHY, R. G., et al.: «Defect in the sodium-modulate tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension». *J. Clin. Invest.*, 1983; 72:2,115-24.
 14. REDGRAVE, J. E.; RABENOWE, S. L.; HOLLENBERG, N. K., et al.: «Correction of abnormal renal blood flow response to angiotensin II by converting enzyme inhibition in essential hypertension». *J. Clin. Invest.*, 1985; 75:1,285-90.
 15. REAVEN, G. M.; HOFMAN, B. B.: «Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism». 1989, 8:25-26. *Am. J. Med.*
 16. DRAZNIN, B.; SUSSMAN, K. E.; ECHEL, R. H., et al.: «Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia». *J. Clin. Invest.*, 1988; 28:1,848-52.
 17. DE FRONZO, P. A.; COOKE, C. R.; ADRES, R., et al.: «The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man». *J. Clin. Invest.*, 1975; 55:845-55.
 18. ANDERSON, E. H.; HOFFMAN, R. P.; BALON, T. W., et al.: «Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans». *J. Clin. Invest.*, 1991; 84:2,246-52.
 19. NOLAN, J. J.; LUDVIK, B.; BEERDSEN, R. N., et al.: «Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone». *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331:1,188-93.