

Palabras clave

Hipertensión arterial secundaria; Hipertiroidismo; Hipotiroidismo; Acromegalia; Hiper cortisolismo; Síndrome de Cushing.

Abreviaturas utilizadas

- RVS:** resistencia vascular sistémica
- SRAA:** sistema renina-angiotensina aldosterona
- T3:** triyodotironina
- Ang II:** angiotensina II
- SC:** síndrome de cushing
- HTA:** hipertensión arterial
- ON:** óxido nítrico
- GH:** hormona de crecimiento
- IGF-1:** factor de crecimiento insulino-símil tipo 1
- FNA:** factor natriurético auricular

Síntesis Inicial

La hipertensión arterial es un componente frecuentemente detectado en diversas patologías endócrinas. Así, en el hipertiroidismo suele verse con relativa frecuencia hipertensión arterial sistólica, y en el hipotiroidismo hipertensión diastólica. En la acromegalia y en el síndrome de Cushing, la hipertensión arterial constituye un importante factor de riesgo de la evolución de los sujetos afectados por dichas patologías. Los mecanismos implicados son variados y dependen de la patología de base. En general, pueden evocarse efectos vasculares directos, aumento de la volemia y del gasto cardíaco y factores concurrentes como la apnea del sueño y el compromiso endotelial.

EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial está determinada por parámetros cardíacos (gasto cardíaco) y vasculares (RVS) regulados por diversos factores. Los efectos de las hormonas tiroideas sobre la presión arterial derivan particularmente de su interacción con estos dos parámetros. Aunque, cabe recordar, también se vinculan con otros aspectos hemodinámicos como la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica (tabla 54-1).

El volumen minuto es la cantidad de sangre bombeada por cada ventrículo en un minuto y depende a su vez de la cantidad de sangre bombeada en cada sístole (volumen de eyección ventricular) y de la cantidad de sístoles por minuto (frecuencia cardíaca). La precarga, por su parte, está determinada por el volumen de sangre venosa que ingresa a la aurícula (retorno venoso) el que depende del tono venoso y la RVS.

Los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas afectan la RVS no son del todo claros, aunque algunos autores han reportado efectos sobre la densidad capilar, así

Tabla 54-1 Efectos hemodinámicos de las tiroideopatías

	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Frecuencia cardíaca	Disminuida	Aumentada
Resistencia vascular sistémica	Aumentada	Disminuida
Presión de la arteria pulmonar	Disminuida	Aumentada
Gasto cardíaco	Disminuido	Aumentado
Fracción de eyección	Disminuido	Aumentada
Presión arterial diastólica	Aumentada	Disminuida
Consumo de oxígeno miocárdico	Disminuido	Aumentado

como mayor expresión de factores de crecimiento vascular endotelial que podrían tener una influencia importante en la determinación del valor de la presión arterial.¹

Las hormonas tiroideas a su vez regulan la presión arterial activando el SRAA.¹ En el hipertiroidismo el SRAA está activado en respuesta a una reducción de la RVS. Se ha demostrado que la T_3 estimula directamente la síntesis del sustrato de renina en el hígado y aumenta la expresión del ARNm de renina a nivel cardíaco, conduciendo a un aumento de la producción local de renina como de Ang II. En el corazón, la Ang II localmente producida induce hipertrofia, inflamación y fibrosis. En el hipotiroidismo existe una disminución de los componentes del SRAA, incluyendo la secreción de renina, la producción hepática de Ang II, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y la producción adrenal de aldosterona.

Finalmente, las hormonas tiroideas estimulan la secreción de eritropoyetina y aumentan la masa de glóbulos rojos pudiendo contribuir al aumento del volumen sanguíneo y de la presión arterial.

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo es el cuadro clínico asociado con el exceso, endógeno o exógeno, de hormonas tiroideas. Su prevalencia es alrededor del 1.3% de la población total y predomina en las mujeres con un pico de incidencia entre los 20 y 50 años de edad. Las causas más frecuentes son la enfermedad de Graves, de naturaleza autoinmune, y el bocio nodular tóxico (enfermedad de Plummer) y la tirotoxicosis facticia, producida por la ingesta excesiva de levotiroxina.²

La HTA es tan frecuente en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo. La HTA sistólica es casi tres veces más frecuente en pacientes con hipertiroidismo que en sujetos normales. Se estima que la prevalencia de HTA en el hipertiroidismo es de alrededor del 20-30%, aunque diversas publicaciones dan cuenta de un porcentaje mayor en sujetos de edad avanzada.³

La T_3 , forma activa de las hormonas tiroideas, dilata las arteriolas y reduce la RVS, estimulando directamente la relajación de las células musculares lisas.

La frecuencia cardíaca puede incrementarse hasta en un 40% y el gasto cardíaco llegar a ser un 300% más alto en un sujeto con hipertiroidismo que en un hipotiroideo. Estos cambios funcionales son el resultado de un aumento en la expresión de la ATPasa calcio dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA) y una menor expresión de la proteína inhibitoria, la fosfolamban, junto a disminución en la RVP. Desde el punto de vista hemodinámico, la HTA sistólica del hipertiroidismo guarda relación con: 1) el aumento de la precarga, que a su vez depende del aumento del retorno venoso y de la manutención del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo a pesar de la taquicardia, 2) el incremento de la presión del pulso vinculada con el efecto precoz de la onda de presión retrograda o refleja.

Las hormonas tiroideas ejercen efectos genómicos y no genómicos.⁴ Sus acciones genómicas están mediadas por activación transcripcional o represión de genes diana específi-

cos que codifican para proteínas estructurales y funcionales. Este proceso comienza con la entrada de T_3 dentro del cardiomiocito a través de proteínas transportadoras específicas localizadas dentro de la membrana celular. Una vez en el cardiomiocito la T_3 ingresa al núcleo e interactúa con activadores (receptor nuclear $\alpha 1$) o represores (receptor nuclear $\alpha 2$) específicos de la transcripción. La ocupación de estos receptores por la T_3 , en combinación con los cofactores reclutados, permite al complejo receptor-hormona tiroidea unirse (receptor nuclear $\alpha 1$) o liberar (receptor $\alpha 2$) secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta a la hormona tiroidea) modificando la tasa de transcripción de genes diana, en particular aquellos que regulan el calcio intracelular. La T_3 tiene también acciones no genómicas, más rápidas y no requieren de la unión a un receptor intranuclear, incluyen efectos sobre los canales de sodio, potasio y calcio, y sobre la polimerización de la actina.

HIPOTIROIDISMO

Se denomina hipotiroidismo a la condición caracterizada por una deficiente secreción (acción) de hormonas tiroideas. Es la afección tiroidea más común y afecta principalmente a mujeres. Su prevalencia es de alrededor del 5% de la población general en áreas con cantidades suficientes de yodo, y se incrementa con la edad. Ocurre con más frecuencia en poblaciones especiales como en pacientes con síndrome de Down, hipertensión pulmonar primaria, mujeres en posparto, entre otras.

Luego de la hipertensión renovascular, el hipotiroidismo es la segunda causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria.¹ La prevalencia de HTA alcanza un 50%, con mayor frecuencia en personas ańosas, especialmente mujeres.

La gran vasoconstricción es el mecanismo más importante que conduce a HTA, y esto se debe a la ausencia del efecto vasodilatador de la T_3 sobre la célula muscular lisa vascular.⁵ El hipotiroidismo causa también una disminución en la liberación del factor de relajación derivado del endotelio promoviendo la contracción de estas células aumentando la RVS.

El aumento de la rigidez arterial que resulta del mixedema de la pared arterial es posiblemente otro mecanismo implicado en el desarrollo de la HTA.⁶ Se ha invocado como un factor adicional, la disminución de la inactivación del cortisol que podría estimular el receptor mineralocorticoide.

El tratamiento de la disfunción tiroidea suele contribuir a la disminución de la presión arterial en la mayoría de los pacientes aunque, en algunos casos, puede ser necesario el tratamiento con drogas antihipertensivas. No obstante, cabe señalar que la respuesta terapéutica depende, en gran medida, de la concurrencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

SINDROME DE CUSHING

Se denomina SC a un conjunto de síntomas y signos, que derivan de la exageración de las acciones fisiológicas del

cortisol tales como: aumento del catabolismo proteico, hiperglucemia, movilización de grasas, dislipemia, retención hidrosalina, inmunosupresión y mayor susceptibilidad a infecciones. Pese a su baja frecuencia, el SC no es una entidad clínica excepcional. El creciente número de casos derivados a centros especializados es sugestivo de su mayor reconocimiento por parte de médicos de diversas especialidades. El desarrollo rápido y sin causa aparente de obesidad troncular, cambios psicológicos, fatiga, debilidad, miopatía, fragilidad vascular, estrías rojo vinosas, hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemia, son signos sugestivos de diagnóstico. Desde el punto de vista epidemiológico, la existencia de este síndrome debe ser sospechada y consecuentemente buscada en pacientes con HTA o diabetes mal controladas, síndrome metabólico, poliquistosis ovárica, osteoporosis, síndrome depresivo o incidentalomas adrenales.⁷

Desafortunadamente, el uso crónico de glucocorticoides sistémicos en dosis suprafsiológicas, a veces inevitable en ciertas condiciones médicas, conduce a menudo al SC iatrogénico, más común que su homólogo endógeno. A su vez, el SC iatrogénico como el endógeno, están asociados con eventos adversos cardiovasculares y metabólicos.

Hipertensión Arterial y Síndrome de Cushing

Aproximadamente el 80% de los pacientes con SC tienen HTA, y alrededor del 20% de quienes reciben dosis farmacológicas de glucocorticoides. La administración de glucocorticoides produce aumentos significativos en la presión sistólica y diastólica dentro de las primeras 24 horas, con un pico de respuesta observado entre el 4º y 5º día de tratamiento. Los mecanismos patogénicos implicados en la HTA inducida por el hiper cortisolismo endógeno son considerados multifactoriales incluyendo una mayor acción mineralocorticoide (saturación de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) junto con un incremento de la producción hepática de angiotensinógeno, una acción inhibitoria sobre los sistemas vasodilatadores (calicreína, prostaglandinas, óxido nítrico), un aumento de la respuesta cardiovascular a sustancias vasoactivas y un efecto directo de la ACTH sobre el tono vascular. Además, el exceso de glucocorticoides puede acelerar el desarrollo de la aterosclerosis, promoviendo una lesión directa de las células endoteliales mediante la inducción de grados variables de intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia, factores que contribuyen al daño vascular. Cabe señalar, finalmente, el papel preponderante de la apnea de sueño relacionada con el aumento de peso desproporcionado a predominio troncular y con la disminución del tono de la musculatura respiratoria extrínseca.⁸ La ACTH aumenta la presión arterial mediante el control de la producción de cortisol en las glándulas suprarrenales. Además, la ACTH parece aumentar el efecto del cortisol sobre el tono vascular a través de la inhibición de la conversión periférica de cortisol a cortisona en el riñón.

Se han llevado a cabo diversos estudios experimentales para evaluar el perfil hemodinámico de la HTA inducido

por glucocorticoides.⁹ En ratas y en humanos la HTA provocada por corticoides sintéticos con actividad glucocorticoide predominante, inducida tras la administración de 1 mg de dexametasona cada 8 hs. por 7 días, se asoció con un aumento significativo de la resistencia vascular periférica sin diferencias significativas en el gasto o en la frecuencia cardíaca. En ratas, el pre-tratamiento con minoxidil no previene la HTA inducida por glucocorticoides pese a la reducción significativa de la resistencia vascular. Por lo tanto, esta alteración hemodinámica no parece ser crucial para el aumento de la presión arterial.

Por otro lado, en humanos, la HTA secundaria a glucocorticoides endógenos como el cortisol (hidrocortisona 200 mg/día) se caracteriza por el aumento del gasto cardíaco y la resistencia vascular renal, aunque el primero parece no ser crucial para el desarrollo de la misma ya que el pre-tratamiento con β -bloqueantes (atenolol) reduce el gasto cardíaco pero no mejora la HTA. Los bloqueantes de los canales de calcio, que disminuyen la resistencia vascular, no tuvieron efecto en la HTA provocada por la administración de hidrocortisona en humanos.¹⁰

El interés actual se centra en el rol del ON, el estrés oxidativo, y sus interacciones con el metabolismo del ácido araquidónico. Publicaciones recientes,¹¹ han demostrado que los glucocorticoides alteran la producción de óxido nítrico a través de la disminución de la expresión y de la actividad de la óxido nítrico sintetasa al tiempo que disminuyen a su cofactor, la tetrahidrobiopterina, esencial para la producción de ON.

La HTA debe ser tratada hasta lograr la remisión de la enfermedad de base con un tratamiento definitivo. No obstante, una vez alcanzada la remisión del SC, alrededor del 70% de los pacientes normalizan su presión arterial dentro de un corto a mediano plazo y los agentes antihipertensivos pueden disminuirse gradualmente o retirarse.³

ACROMEGALIA

El exceso de GH produce acromegalia, enfermedad crónica asociada con un crecimiento grotesco y exagerado de los huesos, partes blandas y órganos. Casi todos los pacientes acromegálicos padecen adenomas hipofisarios perfectamente definidos, y los niveles de GH correlacionan en general con el tamaño del tumor. Los signos sugestivos son: rasgos toscos y agrandamiento acral en pacientes que consultan por un cuadro reumatoide mal definido, apnea del sueño, síndrome del túnel carpiano, diabetes o HTA.

Hipertensión Arterial y Acromegalia

Las alteraciones cardiovasculares asociadas son: HTA, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía.

La cardiomiopatía se caracteriza por disfunción diastólica y arritmias. Estas alteraciones se deben tanto a la HTA (presente en el 43% de los pacientes con enfermedad activa) como a la propia acromegalia.

Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes y constituyen la causa más frecuente de mortalidad en la acromegalia. La prevalencia de HTA en los pacientes con exceso de hormona de crecimiento es aproximadamente del 46% y es más frecuente que en la población general.

Los mecanismos patogénicos de la HTA en la acromegalia no son del todo conocidos y varios pueden estar involucrados (tabla 54-2).

Expansión del volumen plasmático

La acromegalia representa un modelo fisiopatológico del efecto del exceso de GH en la homeostasis de sodio.¹² El sodio intercambiable y corporal total, el agua extracelular y el volumen plasmático, están aumentados en la acromegalia activa. Se ha demostrado que el efecto antinatriurético correlaciona positivamente con la presión arterial y los niveles de GH. Por lo tanto, la retención de sodio y la expansión de volumen contribuirían al desarrollo de la HTA en la acromegalia.

Los estudios clínicos y experimentales sugieren un efecto directo de la IGF-1 sobre los canales de sodio a nivel del túbulo distal, que favorecería la reabsorción de sodio y agua. Por otra parte la administración de GH provoca un aumento en la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal, mediado probablemente por óxido nítrico y prostaglandinas.¹²

Disminución del Factor Natriurético Auricular

Existe evidencia a favor de una acción inhibitoria de la GH sobre el FNA pudiendo contribuir con la acción antinatriurética con la consecuente retención de sodio y agua, y el desarrollo de HTA.

Tabla 54-2 Patogenia de la hta en acromegalia. mecanismos involucrados

Disfunción endotelial: Aumento de la resistencia periférica

Inhibición de la secreción de FNA

Expansión de volumen-Activación del SRAA

Insulinorresistencia-Hiperinsulinismo

Apnea del sueño-Hiperactividad adrenérgica

Hiperinsulinemia

La acromegalia se asocia a menudo con trastornos metabólicos como la diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, factor de riesgo importante para el desarrollo de HTA. Es posible que este aumento en los niveles de insulina pueda inducir HTA al estimular la reabsorción renal de sodio y el sistema simpático. Por otra parte, la insulina estimula el SRAA y el crecimiento de las células musculares lisas de la pared vascular y altera la producción de óxido nítrico con el consecuente deterioro de la vasodilatación.¹²

Bibliografía sugerida

- Mazza A, Beltramello G, Armigliato M y col. Arterial hypertension and thyroid disorders: What is important to know in clinical practice? *Ann Endocrinol* 2011; 72: 296-303.
- Sala M., Niepomniszcze H. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo. Tratado Argentino de Tiroides. Parte 4, sección 1, capítulo 33.
- Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: A Secondary Cause of Isolated Systolic Hypertension. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 596-599.
- Harvey CB, Williams GR. Mechanism of Thyroid Hormone Action. *Thyroid* 2002; 12: 441-446.
- Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4662-4666.
- Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y y col. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 91: 154-158.
- Gómez R, Albiger N, Diaz A, Moncet D, Pitoia FA, Bruno OD. Effect of hypercortisolism control on high blood pressure in Cushing syndrome. *Medicina* 2007; 67: 439-444.
- Mangiakou MA, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 467-482.
- Ong SL, Zhang Y, Sutton M, Whitworth JA. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat. *Hypertens Res* 2009; 32: 889-894.
- Pirpiris M, Yeung S, Dewar E, Jennings GL, Whitworth JA. Hydrocortisone-induced hypertension in men. The role of cardiac output. *Am J Hypertens* 1993; 6: 287-294.
- Ong SLH, Whitworth JA. How do glucocorticoids causes hypertension: Role of nitric oxide deficiency, oxidative stress and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 393-407.
- Bondanelli M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4: 239-249.