

Hipertensión arterial resistente en paciente obeso y diabético tipo 2

Sara Luis-García, Leyre Alonso-Gonzalo, Candela González-San Narciso, Fernando Jiménez-Segovia, Ana Torres-Do Rego

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido: 14/02/2022

Aceptado: 20/03/2022

En línea: 30/04/2022

Citar como: Luis-García S, Alonso-Gonzalo L, González-San Narciso C, Jiménez-Segovia F, Torres-Do Rego A. Hipertensión arterial resistente en paciente obeso y diabético tipo 2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 25-28. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a9.

Cite this as: Luis-García S, Alonso-Gonzalo L, González-San Narciso C, Jiménez-Segovia F, Torres-Do Rego A. *Resistant arterial hypertension in obese and type 2 diabetic patients.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 25-28. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a9.

Autor para correspondencia: Sara Luis-García. saraluisg23@gmail.com

Palabras clave

- Síndrome de Cushing cíclico
- Hipertensión arterial resistente
- Enfermedad de Cushing

Keywords

- *Cyclic Cushing's Syndrome*
- *Resistant Hypertension*
- *Cushing's disease*

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 56 años con obesidad central e hipertensión arterial resistente refractaria a cuádruple terapia que, en su estudio, muestra una alternancia cíclica entre períodos de normofunción suprarrenal con períodos de hipercortisolismo, compatible con el diagnóstico de síndrome de Cushing cíclico. Este caso pone de manifiesto que es recomendable realizar determinaciones analíticas hormonales periódicas durante el seguimiento de pacientes con alta sospecha clínica de síndrome de Cushing, para descartar esta entidad muchas veces infradiagnosticada.

Abstract

We present a case of a 56-year-old man with central obesity and resistant arterial hypertension refractory to quadruple therapy who, in his study, shows a cyclical alternation between periods of normal adrenal function with periods of hypercortisolism compatible with the diagnosis of cyclic Cushing's syndrome. This case report shows periodical hormone test is recommended in patients where Cushing syndrome is suspected. This practice allows to identify this disease, many times under diagnosed.

Puntos destacados

- La presencia de hipertensión arterial (HTA) resistente nos obliga a buscar posibles causas de HTA secundaria. El síndrome de Cushing es una causa poco frecuente de HTA que se ha de sospechar en casos de resistencia, aumento de peso y aparición de edemas en miembros inferiores.
- El síndrome de Cushing cíclico es una variante rara de este síndrome, probablemente infradiagnosticada, por lo que es recomendable realizar determinaciones analíticas hormonales periódicas durante el seguimiento de pacientes con alta sospecha clínica de síndrome de Cushing con normalización del estudio hormonal para descartar esta entidad.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) resistente se define como aquella con cifras superiores a 140/90 mmHg pese al tratamiento con 3 fármacos, siendo uno de ellos un diurético en dosis elevadas. Cursa en menos de un 10% de pacientes hipertensos (tras descartarse pseudo-resistencia), y se debe realizar una búsqueda de posibles causas de hipertensión secundaria.

Las causas más frecuentes en pacientes adultos son: el hiperaldosteronismo primario, la estenosis de arterias renales, la insuficiencia renal crónica y el sín-

drome de apnea obstructiva del sueño, siendo la prevalencia del hipercortisolismo mucho menor¹, por lo que debemos apoyarnos en datos clínicos que nos ayuden a sospechar el diagnóstico.

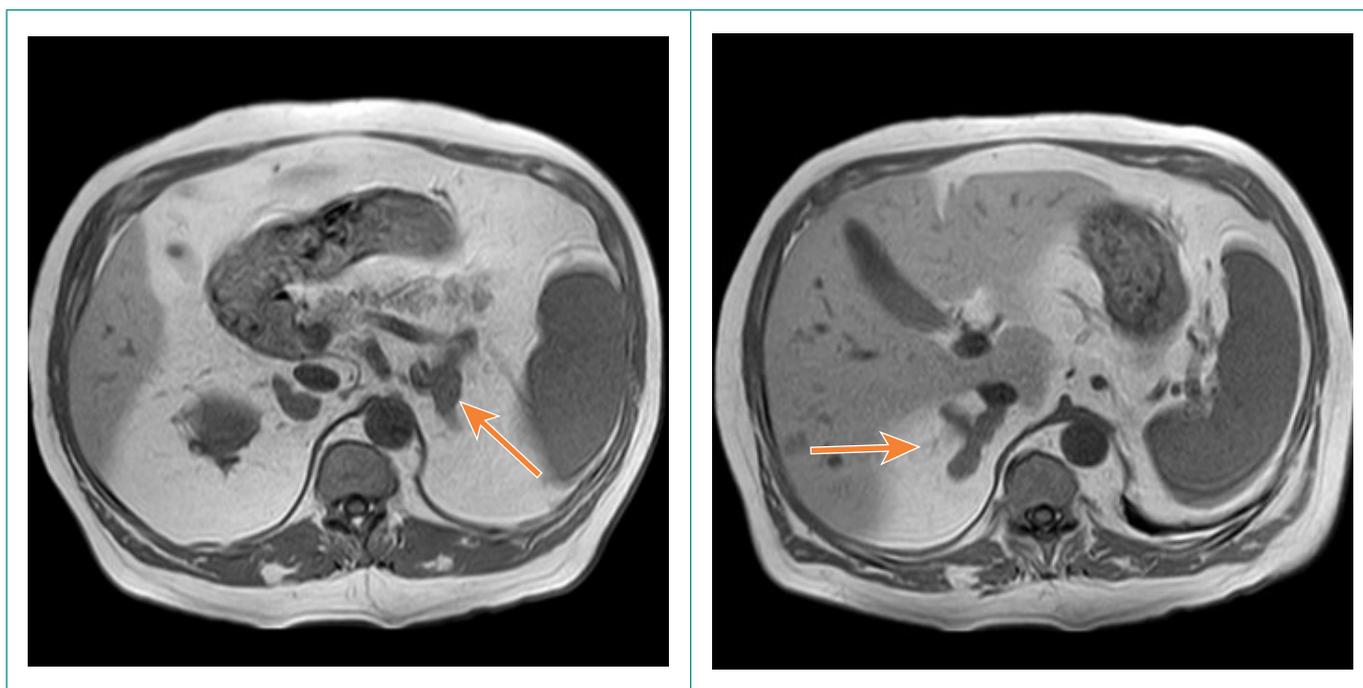
Caso clínico

Antecedentes personales y enfermedad actual

Paciente varón de 56 años que como antecedentes médicos principales presenta diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente con buen control metabólico, hipertensión arterial diagnosticada hace 5 años, obesidad, insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada y angina estable sin lesiones coronarias significativas.

Se encontraba en tratamiento diario con ramipril 10 mg, furosemida 40 mg, amlodipino 10 mg, doxazosina 4 mg, AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg, ibuprofeno 10 mg, metformina 1700 mg, insulina degludec 44 UL e insulina aspart 30 UL.

Se le deriva a la consulta de hipertensión arterial de nuestro centro por mal control de las cifras tensionales a pesar de cuádruple terapia. Refería aumento importante de peso en el último año pese a mantener dieta sin sal y ejercicio físico diario, así como una buena adherencia al tratamiento.



Figuras 1 y 2. Resonancia magnética de glándulas suprarrenales. Las flechas naranjas muestran las glándulas suprarrenales.

Exploración física

Destacaba obesidad de predominio central con índice de masa corporal (IMC) 31,8, auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad, ausencia de estrías rojo-vinosas y edemas con fóvea bilaterales hasta las rodillas.

Respecto a las cifras de tensión arterial (TA) en consulta presentaba valores de 188/77 mmHg en brazo izquierdo y 167/87 mmHg en brazo derecho, confirmando el mal control mediante monitorización ambulatoria durante 24 h con una media de 24 h de 160/89 mmHg, media diurna de 152/88 mmHg, y media nocturna de 174/90 mmHg (patrón riser).

Pruebas complementarias

Una vez confirmado el diagnóstico de HTA resistente se realiza un estudio de causas de HTA secundaria en el que destacaban una función renal conservada con iones en rango, sedimento urinario sin alteraciones con un cociente albúmina/creatinina de 4 mg/g, aldosterona 13,2 ng/dL (7-30 ng/dL) y niveles plasmáticos de cortisol en ayunas 36,1 ng/L (5-25 ng/L). Las metanefrinas en orina de 24 h estaban dentro de la normalidad. Se solicitó una ecografía doppler renal descartándose la etiología vasculorrenal y un ecocardiograma que presentaba una FEVI preservada y un ventrículo izquierdo con espesores parietales moderadamente aumentados a nivel septal, con movimiento sistólico anterior de la válvula mitral, sin dilatación de cavidades ni valvulopatías significativas.

Posteriormente se amplía el estudio presentando unas cifras elevadas de cortisol libre urinario 286,2 ng/L (20-120 ng/L) y de cortisol salival nocturno de 0,654 µg/dL (0,000-0,208 µg/dL), junto a cifras de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) suprimidas (<1,6 ng/L), por lo que se le diagnostica de síndrome de Cushing ACTH-independiente. Se realiza un test de supresión de dexametasona de 1 mg con un resultado de cortisol de 17,2 ng/L (< 2 ng/L) que confirma el diagnóstico.

Para completar el estudio etiológico, se solicita una resonancia magnética craneal en la que no se objetivan alteraciones hipofisarias y una resonancia magnética de glándulas suprarrenales (figuras 1 y 2), que muestra una imagen

compatible con hiperplasia suprarrenal bilateral multinodular, así como una gammagrafía con norcolestero I-131 (figura 3) para descartar producción autónoma nodular, apreciándose una captación focal sin lateralización de ambas glándulas suprarrenales.

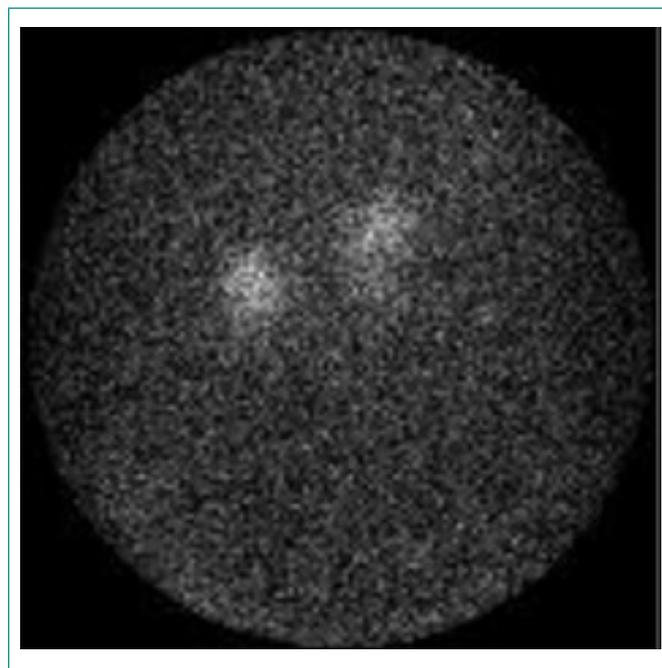


Figura 3. Gammagrafía con norcolestero I-131.

Revisando la historia previa del paciente se objetivan varias determinaciones de colesterol libre urinario (CLU) (figura 4) en las que se observa una alternancia cíclica entre períodos de normofunción suprarrenal con períodos de hiper-cortisolismo, coincidiendo estos últimos con elevación de las cifras tensionales y un aumento ponderal inexplicado. Se repitieron, así mismo, las determinaciones de ACTH, resultando todas las cifras suprimidas.

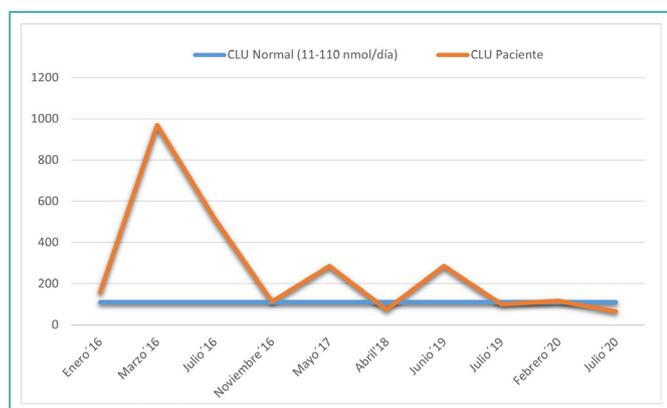


Figura 4. Determinaciones de cortisol libre urinario a lo largo del tiempo.

Evolución

Se descarta el tratamiento quirúrgico debido a la afectación de ambas glándulas suprarrenales, iniciándose tratamiento médico con inhibidores de la síntesis de cortisol (metirapona). Desde que se inicia el bloqueo hormonal, el paciente permanece sin nuevos picos de hipercortisolismo, con buen control glucémico y mejoría del control tensional con cifras en consulta de 132/77 mmHg, aunque persiste con una HTA resistente con necesidad de 5 fármacos para su control.

Diagnóstico

Síndrome de Cushing cíclico (SCC) secundario a hiperplasia suprarrenal bilateral nodular.

Discusión

El síndrome de Cushing se caracteriza por un estado de hipercortisolemia que condiciona la aparición de un amplio abanico de signos y síntomas entre los que se encuentran la hipertensión arterial, la hiperglucemia, la obesidad troncular, las estrías rojo-violáceas abdominales, la osteoporosis, la fragilidad capilar y los trastornos psiquiátricos².

En este caso la refractariedad de la HTA pese a la buena adherencia al tratamiento, con aumento de peso asociado y edemas en miembros inferiores nos obliga a descartar causas nefrológicas de la HTA tanto parenquimatosas como de causa vasculorenal, insuficiencia cardíaca y, dentro de las hormonales, el aumento de la producción de cortisol, ya que el de aldosterona no suele cursar con edemas por el escape de la aldosterona a nivel renal.

La HTA aparece en un 85% de los pacientes con síndrome de Cushing, y aquellos con síndrome activo presentan un aumento de la aterosclerosis tanto a nivel carotídeo como coronario y aórtico³. Respecto a la HTA, un 28% de los pacientes pueden permanecer hipertensos tras el tratamiento quirúrgico, siendo la probabilidad de remisión menor conforme la duración de la hipertensión sea mayor, probablemente debido al remodelado vascular. De hecho, este paciente con elevaciones periódicas de cortisol presentaba dentro de sus antecedentes cardiopatía isquémica. Tras iniciar el tratamiento farmacológico, mejoró la sintomatología asociada al síndrome de Cushing, pero persistía con datos de HTA resistente aunque con mejor control.

Una variante especial dentro de esta patología es el SCC, definido por una fluctuación periódica del cortisol plasmático, objetivando al menos tres períodos de hipercortisolismo intercalados con al menos dos episodios de normalización⁴. El SCC se definió por primera vez en 1971 y desde entonces se han descrito pocos casos en la literatura. En 2009, Aleksandri *et al.* analizaron

retrospectivamente un grupo de 201 pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing, encontrando periodicidad en la liberación de cortisol en 30 de ellos (14%), lo que apunta a una infraestimación de la prevalencia real de esta variante⁵.

La causa más frecuente de SCC es el adenoma hipofisario, seguido del tumor ectópico productor de corticotropina (ACTH), sobre todo de estirpe carcinoide. Solo un 10% de los casos de SCC se han asociado a patología suprarrenal⁶.

Hay una gran variabilidad entre pacientes, tanto en la duración de los períodos de hipercortisolismo como de los períodos intercríticos. En muchos casos presentan una menor expresión de síntomas y signos característicos del aumento de la producción de cortisol, lo que acarrea una dificultad en el diagnóstico y obliga a realizar determinaciones secuenciales de cortisol salival o cortisol libre urinario en aquellos pacientes en los que lo sospechemos⁷.

El mecanismo que subyace bajo este síndrome está aún pendiente de definir. Se ha propuesto la posible influencia de la ghrelina y de los cambios en el tono dopaminérgico⁸. Por otro lado, la necrosis o el sangrado espontáneo de un tumor productor de ACTH podrían explicar la liberación periódica de cortisol⁹.

El tratamiento es el de la causa subyacente. Como particularidad en el SCC se ha descrito la terapia «block and replace» que consiste en bloquear el sistema corticoadrenal y administrar tratamiento sustitutivo; así evitamos las manifestaciones fluctuantes de los brotes, manteniendo constante el nivel corticoideo¹⁰.

Conclusiones

El SCC es una causa infradiagnosticada de hipercortisolemia que se debe sospechar en pacientes con síntomas y fenotipo compatibles con síndrome de Cushing, pero con determinaciones normales de cortisol plasmático o con respuesta paradójica a los test de supresión.

La variabilidad de los períodos de elevación y normalización de cortisol, así como la escasa rentabilidad de las pruebas de cribado de las que se dispone actualmente, lo convierten en un reto diagnóstico y reflejan la necesidad de un seguimiento estrecho y continuado en el tiempo en este perfil de pacientes. También sería conveniente implementar nuevas estrategias diagnósticas que faciliten su detección.

Bibliografía

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M *et al.* 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018; 27(6): 314-340. doi: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>.
- Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23(3): 209-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0153-4>.
- Nieman LK. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019; 48(4): 717-725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2019.08.005>.
- Bailey RE. Periodic hormonogenesis—a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 32(3): 317-27. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-32-3-317>.
- Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, *et al.* The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(6): 1011-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0046>.

6. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(3): 245-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0262>.
7. Atkinson B, Mullan KR. What is the best approach to suspected cyclical Cushing syndrome? Strategies for managing Cushing's syndrome with variable laboratory data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(1): 27-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04033.x>.
8. Arnaldi G, Mancini T, Kola B, Appolloni G, Freddi S, Concettoni C *et al.* Cyclical Cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin and growth hormone secretagogue receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5834-40. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030514>.
9. Meinardi JR, van den Berg G, Wolffenbuttel BH, Kema IP, Dullaart RP. Cyclical Cushing's syndrome due to an atypical thymic carcinoid. *Neth J Med.* 2006; 64(1): 23-7.
10. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage Moet al; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(8): 2807-31. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>.