

Insuficiencia suprarrenal en la hipertensión maligna

M. GONZALEZ-MOLINA, S. PERAN *, F. GIL *, P. ARANDA, M. DE FRUTOS, G. MARTIN, J. L. MARTINEZ, J. M. MARTINEZ y D. TORAN.

Sección de Nefrología y Servicio de Laboratorio * Ciudad Sanitaria Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

La hipertensión maligna produce lesiones de necrosis fibrinoide que afectan a los vasos del riñón, páncreas, etc. Ello afecta la función de los órganos lesionados. En la necropsia de nuestros enfermos fallecidos por hipertensión maligna eran llamativas las lesiones vasculares de las suprarrenales. Este dato histológico había sido previamente señalado por otros autores. Basándonos en las lesiones histológicas programamos un estudio sobre la respuesta del cortisol plasmático al estímulo con ACTH. Para ello se estudiaron tres grupos formados por pacientes con hipertensión leve sin afectación visceral, enfermos con hipertensión maligna y un último grupo constituido por estos pacientes 6 meses después de controlar su hipertensión arterial. Se demuestra una diferencia estadística significativa ($p < 0,01$) de la respuesta suprarrenal entre los enfermos con hipertensión leve y el 60 % de los pacientes con hipertensión maligna que normalizan su respuesta suprarrenal ($p = NS$) después de 6 meses de controlada la hipertensión. Estos datos hablan a favor de la presencia de lesiones vasculares agudas en las suprarrenales de la hipertensión maligna, que producen una hiporrespuesta al estímulo con ACTH.

Palabra clave: Hipertensión maligna. Insuficiencia suprarrenal. Cortisol.

SUMMARY

Malignant hypertension produces lesions of fibrinoid necrosis, which affects the blood vessels of different organs, leading to alteration of their function. We were very impressed by the marked vascular lesions in the adrenal glands at autopsy of patients with malignant hypertension. This histological alteration has been described previously by other authors. On the basis of these data, we studied the response of the plasma cortisol to stimulation by ACTH. Three groups of patients were studied: 1. Patients with mild hypertension, 2. Patients with malignant hypertension and 3. A group of these patients in which the blood pressure was under control for at least six months. There was a statistically significant difference ($p < 0.01$) of the cortisol response in 60 % of the patients with malignant hypertension which was normalized ($p = NS$) after six months of control of the blood pressure. These data suggest the presence of acute vascular lesions in the adrenal glands of the patients with malignant hypertension which produces an insufficient response to the stimulation by ACTH.

Key Words: Malignant hypertension. Adrenal insufficiency. Cortisol.

INTRODUCCION

La hipertensión maligna se caracteriza por la aparición de necrosis fibrinoide diseminada, que determina un aumento del grosor de la pared de los vasos, reducción del flujo vascular y deterioro de la función del órgano afectado.

El riñón es el órgano más lesionado y en la literatura médica hay multitud de trabajos en los que se describe la alteración de su función¹⁻⁵. Igualmente, hay otros órga-

nos cuya lesión en la hipertensión maligna es significativa, como ocurre con el corazón⁶, cerebro⁷, etc. También se han descrito lesiones de necrosis fibrinoide en el páncreas y suprarrenales⁸ en el 50 % de los casos de hipertensión maligna.

En un análisis de 44 enfermos con hipertensión maligna, seguidos durante 5 años, pudimos comprobar en la necropsia de los fallecidos que el estudio histológico de las suprarrenales presentaba en su cortical importantes lesiones vasculares. En la literatura médica no existe nin-

guna comunicación en la que se describa una hipofunción de la corteza suprarrenal o de algunas de sus capas, secundarias a las lesiones vasculares producidas por la hipertensión. Si había otros órganos que presentaban alteración de su función, las suprarrenales también la podían tener y ése fue el motivo del estudio.

MATERIAL Y METODO

La hipertensión maligna fue definida como hipertensión diastólica con edema de papila y evidencia histológica de necrosis fibrinoide de las arteriolas renales.

Los pacientes estudiados fueron divididos en tres grupos. El primero estaba formado por 10 enfermos (6 varones y 4 hembras) con hipertensión arterial leve, con edad de $37 \pm 3,9$ años (media \pm EEM), cifras séricas de creatinina normales y presión arterial de $155/100,5 \pm 6,3/4$ mmHg (media \pm EEM), que era controlada, simplemente, por una dieta adecuada o con pequeñas dosis de diuréticos o de hipotensores. Durante su evolución no se pudo comprobar afectación visceral. Estos enfermos sirvieron como grupo control.

En el segundo grupo se estudiaron 10 enfermos (8 varones y 2 hembras) con hipertensión maligna con cifras de $195/131,5 \pm 11,5/9,5$ mmHg (media \pm EEM) que ingresaron sintomáticos en el hospital y con importante repercusión visceral reflejada por severa afectación del fondo de ojo, creatinina sérica de $4,9 \pm 2,03$ mg. % (media \pm EEM) y crecimiento ventricular izquierdo. El estudio de la función suprarrenal fue realizado dentro de la primera semana de su ingreso.

En el tercer grupo se estudiaron 6 enfermos (varones) de los 10 con hipertensión maligna, que habían presentado una hiporrespuesta del cortisol plasmático al estímulo de ACTH, después de 6 meses de estar controlada su presión arterial cuyas cifras eran de $143,3/88,3 \pm 6,1/7,3$ mmHg (media \pm EEM). La pauta de tratamiento fue la misma para todos ellos e incluía un régimen dietético sin sal, tiazidas o furosemida según el aclaramiento de creatinina, hidralazina y beta-bloqueantes.

En todos los pacientes de los distintos grupos se estudió la respuesta del cortisol plasmático al estímulo con 30 unidades internacionales intravenosas de ACTH. El cortisol se midió en condiciones basales y a los 20, 40, 60, 90, 120 y 180 minutos de la administración de ACTH. En los enfermos con hipertensión maligna, pertenecientes al segundo grupo, las determinaciones se hicieron a los 0, 60 y 120 minutos. Las pruebas se realizaron siempre en las mismas condiciones y a la misma hora

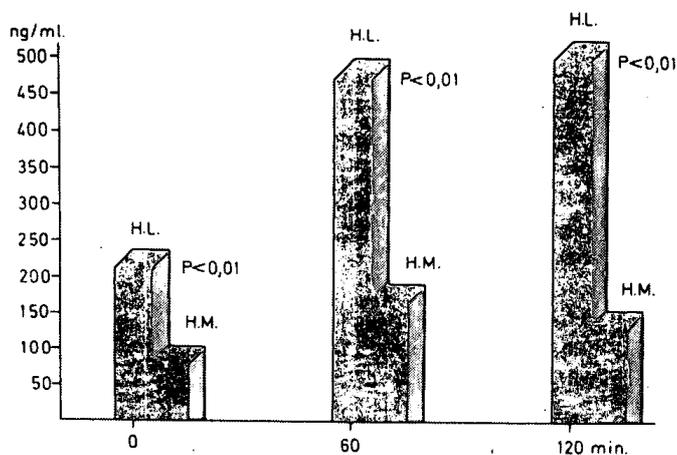


Fig. 1.—Representación de las medias de la respuesta del cortisol plasmático al estímulo con ACTH en enfermos con HL y HM: $p < 0,01$.

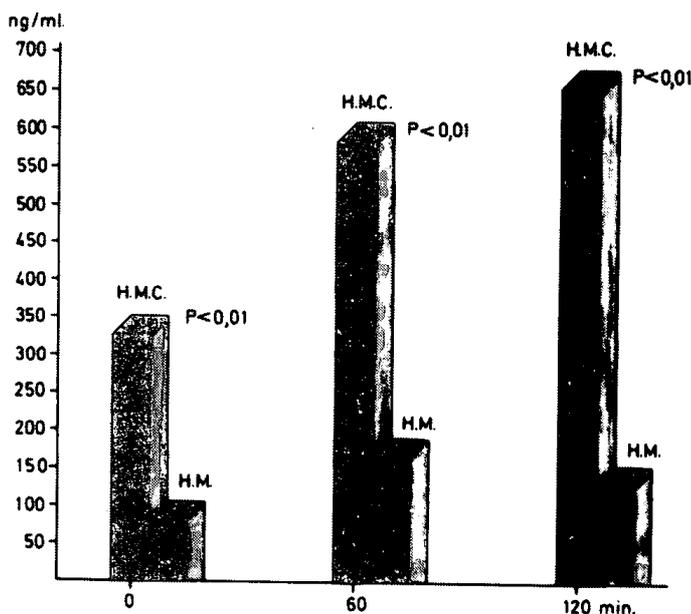


Fig. 2.—Representación de las medias de la respuesta del cortisol plasmático al estímulo con ACTH en enfermos con HM y 6 meses después de controlada su hipertensión (HMC): $p < 0,01$.

sin canalizar la vía de toma de sangre. Las determinaciones del cortisol plasmático se hicieron por RIA⁹ y durante el estudio los enfermos no tomaron ningún medicamento que interfiriera su respuesta. El estudio consta de las siguientes partes: estudio descriptivo de los datos obtenidos, hallando los parámetros fundamentales de cada muestra relativa a las distintas patologías que se presentan: media, desviación estándar y error estándar de la media. Se compararon las medias de los tres grupos por medio de la t de Student y teniendo en cuenta que en varios pares que se comparan no se pueden considerar iguales las desviaciones típicas, se utiliza la aproximación de Welch.

RESULTADOS

Todos los enfermos incluidos en el grupo de hipertensión maligna tenían afectación de la función renal con creatininas séricas comprendidas entre 2,3 y 8,5 mg. % y tenían un fondo de ojo con edema de papila, hemorragias y exudados. El 50 % tenía biopsia renal en la que destacaban lesiones vasculares con imágenes de necrosis fibrinoide. El 20 % ingresó en programa de hemodiálisis, pese a controlarse la PA, y el 40 % mejoraron en función renal durante los 6 meses de fecha límite para efectuar su nuevo estudio.

La figura 1 representa las medias en los tiempos referidos, de la respuesta al estímulo con ACTH de los pacientes con hipertensión leve (HL) y de los de hipertensión maligna (HM) que tuvieron una hiporrespuesta (60 %) al estímulo ($p < 0,01$).

En la figura 2 se representa la media del cortisol plasmático en su respuesta al estímulo con ACTH, en el 60 % de los enfermos (HM) que tuvieron una respuesta de insuficiencia suprarrenal y la que tuvieron a los 6 meses de estar controlada su hipertensión arterial (HMC). Estos pacientes normalizaron su función suprarrenal después de mantener controlada su presión arterial du-

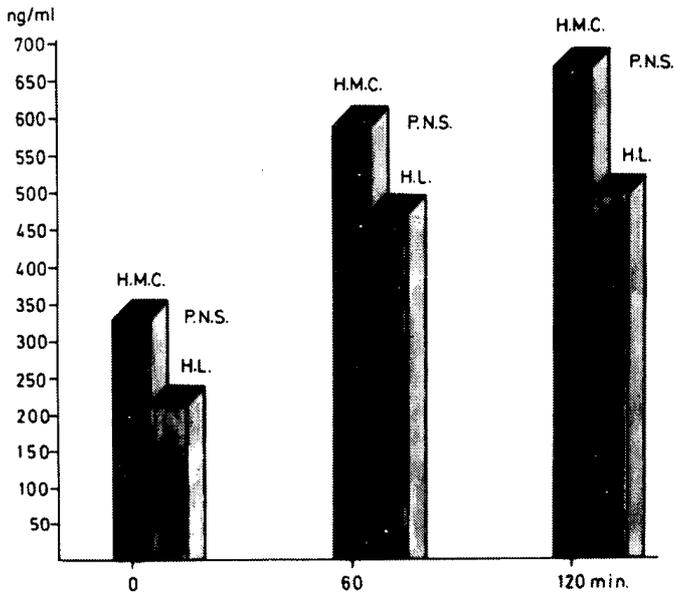


Fig. 3.—Representación de las medias de la respuesta del cortisol plasmático al estímulo con ACTH en enfermos con HL y HCM.

rante 6 meses ($p < 0,01$). Ello coincidió con la mejoría del fondo de ojo y de la creatinina sérica en las cifras antes citadas.

En la figura 3 se representan las medias de los grupos HL y HMC con p no significativa ($p = NS$).

La tabla I resume el estudio estadístico realizado, indicándose el valor de la t de Student para los pares de medias comparadas, el nivel de significación estadística de las diferencias de las medias para un test unilateral y el número correspondiente a los grados de libertad de los grupos de enfermos HL, HM y HMC. Con los datos obtenidos se demuestra una diferencia estadística significativa ($p < 0,01$) en el 60 % de enfermos con hipertensión arterial maligna en el cortisol plasmático al estímulo con ACTH. Este defecto se corrige ($p = NS$) una vez que se controla la hipertensión arterial.

La figura 4 representa la respuesta comparativa de los distintos grupos de enfermos HL, HM, HMC y HMRN (enfermos con hipertensión maligna que siempre tuvieron una respuesta del cortisol normal y representados por el 40 % de los pacientes del segundo grupo).

DISCUSION

Al tener la oportunidad de estudiar una serie de enfermos con hipertensión maligna y de practicar la autopsia a los que fallecieron, observamos de forma llamativa las lesiones de endarteritis proliferativa y de arteriolitis necrotizante con áreas de infarto de las suprarrenales. Este hecho histológico había sido descrito previamente⁸, sin que existiese ningún estudio sobre la función suprarrenal en la hipertensión maligna en la fase de lesiones vasculares agudas. Basándose en parecida hipótesis, uno de nosotros¹⁰ describió una alta incidencia de pancreatitis

aguda en enfermos con hipertensión arterial maligna, que seguiría una evolución dependiente del control o no de la hipertensión y siendo llamativas lesiones vasculares muy severas en el estudio histológico del páncreas de los enfermos fallecidos.

La arteriolitis necrotizante¹¹ es la lesión histológica que caracteriza a la hipertensión maligna y ha sido descrita en varios órganos. El control de la hipertensión lleva consigo su remisión y cicatrización. Este hecho ha sido demostrado en especial en enfermos con insuficiencia renal^{12,13} que han mejorado su función si la hipertensión ha sido controlada. Bajo este mismo contexto situamos nuestro estudio. Los enfermos del grupo de la hipertensión maligna eran portadores de lesiones vasculares agudas que motivaron una hiporrespuesta suprarrenal al estímulo con ACTH. Después de 6 meses de tener su presión controlada normalizaron su respuesta suprarrenal, coincidiendo con una mejoría en el fondo de ojo y en un 40 % de la creatinina sérica. Al igual que en otros órganos, el déficit del flujo sanguíneo producido por las lesiones vasculares ocasionaba una insuficiencia suprarrenal que se normalizaba después de un tiempo de control de la hipertensión y presunta mejoría de las lesiones vasculares.

No se ha estudiado la respuesta de la aldosterona en estos pacientes que estaban en fase sintomática de su severa hipertensión. Clásicamente se ha admitido un porcentaje elevado de hiperaldosteronismo en estos enfermos. Siguiendo la línea de afectación de la función suprarrenal secundaria a las lesiones vasculares, cabría sospechar una hiporrespuesta de la aldosterona en la fase de lesiones vasculares agudas, pero los datos disponibles hasta ahora no hablan a favor de ello. MOHRING¹⁴ demostró en hipertensión experimental en ratas que previamente a la malignización había una natriuresis impor-

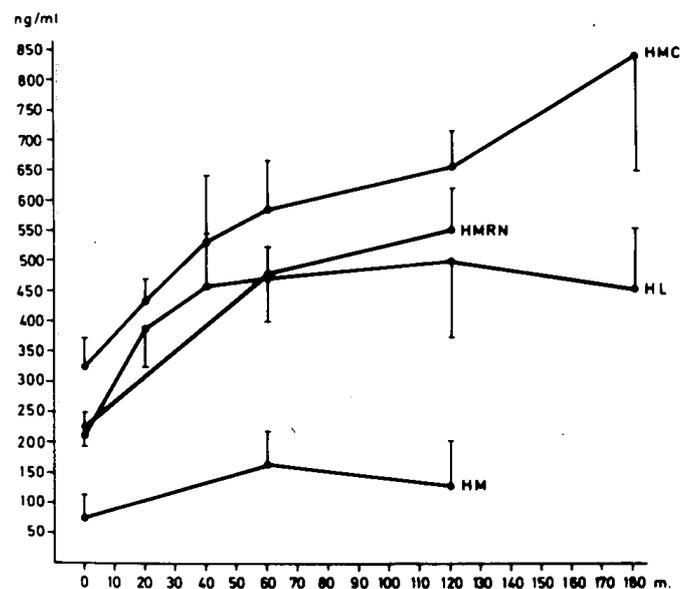


Fig. 4.—Respuesta del cortisol plasmático (media \pm DE) en los distintos grupos de enfermos (HL, HM, HMC y HMRN).

TABLA I

**RESUMEN DEL ESTUDIO ESTADISTICO REALIZADO, EN EL
QUE SE INCLUYEN LA T DE STUDENT, NIVEL DE SIGNIFI-
CACION ESTADISTICA Y GRADOS DE LIBERTAD**

	0'	20'	40'	60'	120'	180'	
HL-HMC	1,8207 NS 8	0,9607 NS 7	0,5372 NS 8	0,9479 NS 8	0,9816 NS 7	2,2079 NS 7	t P Grados de libertad
HM-HMC	4,0926 0,01 6			4,0936 0,01 6	5,709 0,01 6		t P Grados de libertad
HM-HL	4,0812 0,01 6			4,0926 0,01 6	5,3826 0,01 6		t P Grados de libertad

tante y que si en esta fase se les daba sal a las ratas se prevenía el desarrollo de hipertensión maligna. Estos datos apoyan una alteración en el manejo de la sal¹⁵ en enfermos hipertensos, aunque en lo que hasta ahora se ha podido demostrar estas alteraciones se sitúan en el asa ascendente de Henle, como lo demuestra que los pacientes con hipertensión tengan una disminución del aclaramiento de agua libre. En esta zona de la nefrona no actúa la aldosterona o mejor dicho su efecto, si lo tiene, es mínimo. Por otro lado se sabe que el aumento de la presión hidrostática del capilar peritubular puede disminuir la reabsorción de sal y de agua y es conocido, además, que para que el aclaramiento de agua libre sea normal se requiere, entre otras cosas, una función suprarrenal normal.

Para nosotros el hecho más llamativo es que en la hipertensión arterial maligna hay una afectación vascular difusa, que condiciona la alteración de la función de muchos órganos y entre ellos las suprarrenales. Al igual que ocurre con otros órganos, al mejorar las lesiones vasculares la insuficiencia suprarrenal desaparece.

BIBLIOGRAFIA

- WOODS, J. W.; BLYTHE, W. B., y HUFFINES, W. D.: «Malignant hypertension and renal insufficiency». *N. Engl. J. Med.*, 291: 10, 1974.
- MAYER, T. H.; HEIDER, C., y PEVEY, K.: «The affect of treatment on the vascular deterioration associated with hypertension with particular emphasis on renal function». *Am. J. Med.*, 24: 177, 1958.
- KINCAID-SMITH, P.; Mc. MICHEL, J., y MURPHY, E. A.: «The clinical course and pathology of hypertension with papilledema (malignant hypertension)». *Quart. J. Med.*, 27: 117, 1958.
- Veterans Administration Cooperative Study Group and Antihypertensive Agents. «Effects of treatment and morbidity in hypertension». *J.A.M.A.*, 213: 1143, 1970.
- SEVITT, L. H.; EVANS, D. J., y WRONG, D. M.: «Acute oliguric renal failure due to accelerated (malignant) hypertension». *Quart. J. Med.*, 40: 127, 1971.
- COHN, J. N.; LEMAS, C. J., y GUIHA, N. H.: «Hypertension and the heart». *Arch. Int. Med.*, 133: 969, 1974.
- BYROM, F. B.: «The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension: Experimental evidence from the hypertensive rat». *Lancet*, 2: 201, 1954.
- ONESTI, G., y BREST, A.: «Hypertension: Mechanisms, Diagnosis and Treatment». Pág. 314. Ed. F. A. Davis. Comp. Filadelfia, 1978.
- VECSEI, P.: «Glucocorticoid: Cortisol, Corticosterone and compound «S». Methods of hormone radioimmunoassay». B. Saffe and H. Behrman. Ed. Ac. Press, 393, 1974.
- BARCENAS, C. G.; GONZALEZ-MOLINA, M., y HULL, A. R.: «Association between Acute Pancreatitis and Malignant Hypertension with Renal Failure». *Arch. Int. Med.*, 138: 1254, 1978.
- JONES, A. B.: «Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension. Light and electron microscopic studies». *Lab. Invest.*, 31: 303, 1975.
- EKNOYAN, G., y SIEGEL, M. B.: «Recovery from anuria due to malignant hypertension». *J.A.M.A.*, 215: 1122, 1971.
- DICHOSO, C.; MIMTH, A., y EKNOYAN, G.: «Malignant hypertension. Recovery of Kidney function after renal allograft failure». *Arch. Int. Med.*, 135: 300, 1975.
- MOHRING, J.; MOHRING, B.; PETIN, M.; HAACK, y HACKENTHAD, E.: «Studies on the pathogenesis of the malignant course of renal hypertension in rats». *Kidney Int.*, 8: S-174, 1975.
- FARNSWORTH, B. B.: «Tubular reabsorption of chloride in hypertensive and in normal individuals». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 52: 74, 1943.