

Pesquisa de la hipertensión endócrina

Análisis de las diferentes formas de hipertensión endócrina, su prevalencia y el cuadro clínico de cada una de ellas

Autor: Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM *Endocrine Reviews* 38: 103–122, 2017

Página 1

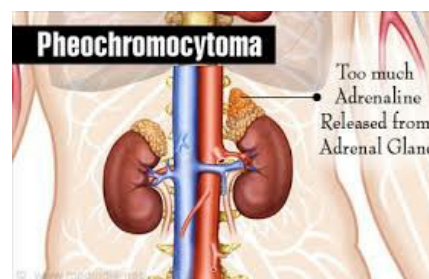
I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) afecta al 28,6% de los adultos en los EEUU.(1-3) En la mayoría de los casos la HTA es primaria, pero un subgrupo de aproximadamente el 15% sufre hipertensión secundaria (4,5) y más del 50% de los niños con hipertensión tienen una causa secundaria (6). En los adultos jóvenes, < de 40 años, la prevalencia es de aproximadamente el 30% (7). Las causas secundarias de hipertensión son renales o endócrinas. Suele ser la primera manifestación en numerosos trastornos endócrinos.

II. FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

A. Introducción y prevalencia

Los feocromocitomas y paragangliomas (FCPG) son tumores neuroendócrinos de células cromafines raros que habitualmente producen catecolaminas. El 80% -85% provienen de la médula suprarrenal y el 15% -20% de los ganglios paravertebrales simpáticos (10, 11). La prevalencia es muy baja: 1,6 por 10.000 personas, pero es mayor en pacientes que consultan con hipertensión (20-60 por 10000 pacientes).



Existen **dos fenotipos bioquímicos**:

1. los **tumores adrenérgicos** que producen epinefrina, metanefrina (el principal metabolito de epinefrina) y norepinefrina.
2. los **tumores noradrenérgicos** que producen norepinefrina y normetanefrina, el principal metabolito de la norepinefrina.(15, 16)

El fenotipo bioquímico es importante porque puede indicar el tipo de mutación de las células germinales (los tumores noradrenérgicos se suelen asociar con mutaciones de la vía de señales hipóxicas y los adrenérgicos con mutaciones de la vía de señales de la cinasa). Los pacientes con tumores adrenérgicos pueden tener más síntomas paroxísticos que los otros. (17, 18).

B. Cuadro clínico

Varía desde la ausencia de síntomas (10% de los casos) hasta episodios graves que ponen en riesgo la vida del paciente (10, 19). Uno de cada 10 pacientes es totalmente asintomático.

Cuando hay síntomas éstos son la clásica triada de **cefalea, sudoración profusa y palpitaciones** que duran de pocos minutos a una hora. Durante los intervalos hay total ausencia de síntomas.

La frecuencia de los episodios varía desde varias veces al día hasta algunas veces por mes y se presentan espontáneamente o desencadenados por estímulos físicos o químicos (anestesia, micción, inhibidores beta-adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos y glucocorticoides). (20,21)

Alrededor del 35% de los pacientes sufren hipertensión paroxística. El cuadro se puede transformar en una crisis hipertensiva y estos episodios son responsables de la alta frecuencia de urgencias cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (22, 23).

C. ¿A quiénes se debe pesquisar?

Se investigarán los pacientes que presentan signos o síntomas paroxísticos y la menor sospecha debe ser estudiada

debido al riesgo de complicaciones graves e incluso mortales. Se realizarán las investigaciones ante la presencia de:

- Signos o síntomas paroxísticos, que sugieren exceso de catecolaminas
- Respuesta paradójica de la presión arterial a fármacos, cirugía o anestesia.
- HTA resistente al tratamiento.
- Presencia de masa suprarrenal con síntomas o sin ellos.
- Antecedentes de feocromocitoma o paraganglioma.
- Predisposición hereditaria.

D. Estudios para la detección de casos

Los análisis de laboratorio deben preceder a los estudios por imágenes y consisten en:

Determinación plasmáticas libres o metanefrinas urinarias fraccionadas.(25) Son pruebas de alta sensibilidad y muy confiables, pero no son específicas, por lo que no prueban que el paciente tenga un FCPG. La determinación de catecolaminas urinarias o plasmáticas, ácido vainillilmandélico y cromogranina es de valor diagnóstico inferior a las anteriores.

Varias precauciones son necesarias para los análisis bioquímicos. Se debe evaluar que el paciente no sufra trastornos asociados con aumento de la actividad simpática, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hipoglucemia, ya que en este caso se pueden producir resultados falso positivos. Es frecuente que las muestras de sangre se tomen de pacientes en sedestación. Para reducir al mínimo los resultados falso positivos de la metanefrinas plasmáticas libres se deben obtener las muestras de un catéter permanente tras por lo menos 30 minutos de reposo en decúbito supino.

◆ Interpretación de los resultados

Si el resultado de las metanefrinas plasmáticas libres o de las metanefrinas fraccionadas en orina de 24 hs en un paciente sintomático está dentro de los límites normales se puede descartar FCPG. En pacientes asintomáticos, como los portadores de uno de los genes de susceptibilidad, un solo análisis normal no puede excluir definitivamente estas enfermedades; se deberá esperar y repetir los estudios.

Valores de metanefrinas plasmáticas libres de más de tres veces el límite superior de referencia o valores de metanefrinas libres fraccionadas en orina de 24 hs de más del doble de límite superior de referencia son factores pronósticos muy fiables de la presencia de FCPG. Los pacientes que están en la unidad de cuidados intensivos en general tienen resultados falso positivos (34). En estos casos no se deben efectuar los análisis para FCPG. Se deben verificar primero las enfermedades concomitantes asociadas con la actividad simpática causada por estrés en todos los pacientes con valores levemente altos de metanefrinas plasmáticas libres o de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 hs.

Con más frecuencia los valores levemente aumentados de metanefrina plasmática son por tomar la muestra de sangre con el paciente en sedestación, cuando se debe hacer después de 30 minutos de reposo en decúbito supino. De ser posible, se deben suspender los medicamentos que causan resultados falso positivos (por ej., los antidepresivos tricíclicos) antes de obtener la sangre o la orina. (36).

III. ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El aldosteronismo primario se considera como la forma más frecuente de HTA tratable y potencialmente curable

En el aldosteronismo primario, la producción de aldosterona excede los requerimientos del organismo y escapa al control de su regulador normal: el sistema renina angiotensina (37, 38). El resultado es el aumento de la reabsorción de sodio en el nefrón distal produciendo HTA y supresión de renina angiotensina II. La pérdida de potasio y de hidrogeniones a cambio de sodio produce hipopotasemia y alcalosis metabólica (37, 38).

A. Prevalencia

El aldosteronismo primario (AP) se considera como la forma más frecuente de HTA tratable y potencialmente curable, responsable de por lo menos el 5% - 10% de los pacientes hipertensos. En poblaciones con HTA resistente la prevalencia de aldosteronismo primario es de alrededor del 20% (41, 42). Casi todos los pacientes con AP se diagnostican entre la tercera y la sexta década de vida (43).

B. Cuadro clínico

La HTA del aldosteronismo primario rara vez es maligna (44, 45). Los valores tensionales varían ampliamente según el paciente tenga un adenoma productor de aldosterona o hiperplasia suprarrenal (46). En el hiperaldosteronismo familiar tipo I la hipertensión se suele demorar, pero puede ser de inicio temprano y llegar a causar la muerte, especialmente debido a accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico

Un porcentaje de estos pacientes tienen hipopotasemia y no se diferencian de los que tienen hipertensión esencial a menos que se dosen la renina y la aldosterona. (39, 40, 52). Estos pacientes sufren nicturia, poliuria, debilidad muscular, calambres, parestesias y palpitaciones y tienen mayor tendencia a sufrir apnea obstructiva del sueño (AOS) (53).

Durante el embarazo la hipertensión y los síntomas pueden mejorar o empeorar. La mejoría se debe al efecto antimineralocorticoide de la progesterona circulante producida por la placenta.

C. ¿A quiénes se debe pesquisar?

Se recomienda pesquisar a la mayoría de los pacientes con HTA, en parte porque la HTA en el AP responde satisfactoriamente a tratamientos que normalizan el exceso de aldosterona. La adrenalectomía laparoscópica unilateral en pacientes con AP unilateral cura la HTA en el 50% al 60% de los casos y mejora significativamente los restantes (58–60). Para los pacientes no operados la espirolactona, la eplerenona y la amilorida son muy eficaces para controlar la HTA (61, 62).

Existen evidencias de que el exceso de aldosterona produce inflamación, remodelado y fibrosis en los tejidos cardiovascular y renal e induce efectos metabólicos adversos de maneras parcialmente independientes de su efecto sobre la presión arterial (63–66). Como resultado, las tasas de episodios cardiovasculares (arritmias, infartos de miocardio, ACV y mortalidad cardiovascular) son mayores en los pacientes con AP que en aquellos con hipertensión esencial emparejados para el nivel tensional (67–69). El exceso de morbilidad cardiovascular se revierte con el tratamiento. (67)

La *Endocrine Society* recomienda pesquisar el AP en los siguientes casos:

- HTA sistólica \geq 150 mm Hg o 100 mm Hg de presión diastólica.
- HTA $>$ 140/90 mm Hg resistente a 3 antihipertensivos convencionales, incluyendo un diurético.
- PA normalizada, $<$ 140/90mmHg con 4 o más antihipertensivos.
- HTA e hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos.
- HTA asociada con AOS.
- HTA y antecedentes familiares de HTA o ACV tempranos.

D. Estudios para la detección de casos

- **Potasio plasmático:** tiene valor cuando existe hipopotasemia.
- **Relación aldosterona/renina:** constituye la prueba más confiable (52), pero puede haber falsos negativos y positivos en las siguientes circunstancias: hipopotasemia, mujeres premenopáusicas durante la fase luteínica del ciclo menstrual, tratamiento con anticonceptivos, deterioro de la función renal, edad avanzada e HTA hiperpotasiémica familiar, embarazo y tratamiento con antihipertensivos (70, 75, 77, 79). Se deben suspender los antihipertensivos y reemplazarlos por verapamilo o prazosin 4 semanas antes de efectuar este estudio. Asimismo, se debe corregir la hipopotasemia. Las muestras se tomarán a media mañana, con el paciente en sedestación.

La relación aldosterona/renina se debe considerar como una prueba de pesquisa y repetirla varias veces antes de confirmar o descartar el diagnóstico. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona $>$ 10 ng/dl, asociadas con actividad de renina $<$ 1 ng/ml/h tienen valor diagnóstico (9).

IV. OTRAS FORMAS DE EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

A. Hiperplasia suprarrenal congénita

Se trata de un grupo de trastornos autosómicos recesivos causados por defectos enzimáticos que producen deficiencia de la secreción de cortisol (82, 83). Aproximadamente el 90% de estos casos son causados por deficiencia de 21-hidroxilasa que no genera HTA, a diferencia de la deficiencia de 11 beta-hidroxilasa o de 17 beta-hidroxilasa que sí causan HTA. Estas mutaciones son autosómicas recesivas y se detectan en la infancia, aunque los defectos enzimáticos parciales causan HTA en adultos.

⇒ **Deficiencia de 11 beta-hidroxilasa**

◆ Prevalencia

Causa aproximadamente el 5% de todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita

◆ Cuadro clínico

La deficiencia de 11 beta-hidroxilasa en las niñas produce HTA, hipopotasemia, acné, hirsutismo y virilización. En los niños produce HTA, hipopotasemia y pseudo pubertad precoz. Unos dos tercios de los pacientes tienen hipertensión de leve a moderada.

◆ ¿A quiénes se debe investigar?

Se deben investigar los niños, adolescentes y adultos jóvenes con HTA, hipotasiemia espontánea y bajos valores de aldosterona y renina.

◆ Estudios para la detección de casos

Los análisis son: valores en sangre de DOC, androstenediona, testosterona y sulfato de dehidroepiandrostenediona (DHEA-S), que deberían estar todos aumentados por arriba del límite superior de los valores de referencia.

⇒ **Deficiencia de 17α-hidroxilasa**

◆ Prevalencia

La deficiencia de 17α-hidroxilasa es una causa muy rara de hiperplasia suprarrenal congénita.

◆ Cuadro clínico

Se caracteriza por producción disminuida de cortisol y esteroides sexuales, HTA, hipotasiemia espontánea y bajos valores de aldosterona y renina. Los pacientes 46,XY genéticamente varones se manifiestan con pseudohermafroditismo o fenotípicamente como mujeres y las pacientes mujeres, 46 XX tienen amenorrea primaria.

◆ ¿A quiénes se debe investigar?

Se debe investigar a los niños, adolescentes y adultos con HTA, hiperpotasiemia espontánea y valores bajos de aldosterona y renina.

◆ Estudios para la detección de casos

Los análisis son: valores en sangre de androstenediona, testosterona, DHEA-S, 17-hidroxiprogesterona, aldosterona y cortisol, que deben estar todos bajos. Las concentraciones de DOC y de corticosterona deben estar por encima del límite superior de los valores de referencia.

B. Tumor productor de desoxicorticosterona)

◆ Prevalencia

Los tumores suprarrenales que solo producen DOC son muy raros, generalmente de gran tamaño y malignos.

◆ Cuadro clínico

Algunas de estas neoplasias suprarrenales segregan andrógenos y estrógenos además de DOC, que pueden causar virilización en las mujeres o feminización en los varones. La manifestación típica es el inicio relativamente rápido de gran hipertensión asociada con hipotasiemia y valores bajos en sangre de aldosterona y renina.

◆ ¿A quiénes se debe investigar?

Se debe investigar a los pacientes que consultan con hipertensión, hipotasiemia espontánea y valores bajos de aldosterona y renina.

◆ Estudios para la detección de casos

Valores altos de DOC plasmático o tetrahidrodesoxicorticosterona urinaria y un gran tumor suprarrenal en la tomografía computarizada (TC) confirman el diagnóstico. La secreción de aldosterona en estos pacientes está suprimida.

C. Resistencia primaria al cortisol

◆ Prevalencia

Los pacientes con resistencia primaria al cortisol (glucocorticoide), un síndrome familiar raro, pueden tener aumento de la secreción de cortisol y de los valores plasmáticos del mismo sin evidencia de síndrome de Cushing (90, 91). Defectos genéticos en el receptor de glucocorticoides y el complejo receptor de esteroides causan resistencia primaria al cortisol.

◆ Cuadro clínico

El síndrome se caracteriza por alcalosis hipotasiémica, hipertensión, aumento de la DOC en plasma y aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales.

◆ ¿A quiénes se debe investigar?

Se debe pesquisar a los pacientes (principalmente niños) que consultan con hipertensión, hipopotasiemia espontánea y valores bajos de aldosterona y renina.

◆ **Estudios para la detección de casos**

Las pruebas iniciales son los valores en sangre de cortisol, DOC, 11-desoxicortisol, androstenediona, testosterona y DHEA-S—todas están por encima del límite superior de los valores de referencia, al igual que la excreción urinaria de cortisol de 24 horas. El ACTH plasmático no está suprimido. Las pruebas confirmatorias incluyen las pruebas de mutación de la línea germinal.

D. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides

Es el resultado de la actividad insuficiente de la enzima microsomal HSD11B2, que normalmente inactiva el cortisol en el riñón al convertirlo a cortisona (92). El cortisol puede ser un potente mineralocorticoide y cuando HSD11B2 es insuficiente o su actividad está bloqueada los valores de cortisol en el riñón aumentan.

◆ **Prevalencia**

Puede ser hereditario o secundario a la inhibición farmacológica de la actividad de la enzima por el ácido glicirrízico [el principio activo de la raíz de regaliz] (93). Se identificaron menos de 50 casos de las formas congénitas en todo el mundo (94).

◆ **Cuadro clínico**

El exceso congénito aparente de mineralocorticoides se manifiesta en la infancia con hipertensión, hipopotasiemia, bajo peso al nacer, retraso del desarrollo y del crecimiento, poliuria y polidipsia (86). El exceso adquirido aparente de mineralocorticoides debido al consumo de raíz de regaliz se manifiesta con hipertensión e hipopotasiemia. Cuando la hipersecreción masiva de cortisol asociada con el síndrome de Cushing debida al síndrome de ACTH ectópico sobrepasa al HSD11B2, la hipertensión hipopotasiémica puede ser uno de los resultados (95).

◆ **¿A quiénes se debe pesquisar?**

Se debe pesquisar a los pacientes con exceso aparente de mineralocorticoides debido a deficiencia congénita o inhibición de HSD11B2; estos pacientes pueden tener hipertensión, hipopotasiemia, alcalosis metabólica, renina y aldosterona bajas y cortisol normal.

◆ **Estudios para la detección de casos**

El diagnóstico se puede confirmar si se demuestra un índice de cortisol/cortisona 10 veces superior al valor normal en orina de 24 horas. (92).

E. Síndrome de Liddle: alteración del transporte iónico por los túbulos renales

Es un trastorno autosómico dominante descrito por Grant Liddle en 1963 con cuadro clínico similar al AP: hipertensión, hipopotasiemia y potasiuria inapropiada (96). Como los valores plasmáticos de aldosterona y renina eran muy bajos, los investigadores lo llamaron pseudoaldosteronismo.

◆ **Prevalencia**

Es sumamente raro, con menos de 30 familias estudiadas en todo el mundo (97).

◆ **Cuadro clínico**

Esta mutación produce aumento de la actividad del canal epitelial de sodio y los pacientes llegan a la consulta con aumento de la reabsorción renal de sodio, pérdida de potasio, hipertensión e hipopotasiemia, pero con valores bajos de aldosterona y renina.

◆ **¿A quiénes se debe pesquisar?**

Se debe pesquisar a los niños y adultos que consultan con hipertensión, hipopotasiemia espontánea y valores bajos de aldosterona y renina.

◆ **Análisis de laboratorio para la detección de casos**

Cuando el paciente hipertenso hipopotasiémico tiene valores bajos de aldosterona y renina se debe considerar el síndrome de Liddle. Una vez excluidas las demás causas de este cuadro clínico se tratará al paciente con amilorida o triamterene. Es posible distinguir con facilidad el síndrome de Liddle del exceso aparente de mineralocorticoides sobre la base de la gran mejoría de la hipertensión cuando la amilorida o el triamterene se combinan con una dieta baja en

V. ALDOSTERONISMO SECUNDARIO E HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

El hiperaldosteronismo secundario asociado con hipovolemia o insuficiencia cardíaca o hepática no se asocia típicamente con hipertensión

A. Definición y prevalencia

Estudios fundamentales de hace más de 80 años determinaron que la reducción del flujo sanguíneo renal podía iniciar el aumento de la presión arterial sistémica, definido como hipertensión renovascular (HRV).

El hiperaldosteronismo secundario refleja valores patológicamente altos de aldosterona debido a la activación del eje renina-angiotensina; la RVH es un ejemplo de esto. Otras situaciones asociadas con exceso secundario de aldosterona son el infarto renal, la hipovolemia con administración de diuréticos o sin ella, la hipoperfusión renal relacionada con insuficiencia cardíaca o hepática.

El hiperaldosteronismo secundario asociado con hipovolemia o insuficiencia cardíaca o hepática no se asocia típicamente con hipertensión.

La prevalencia real de HRV es considerablemente menor que la de estenosis de la arteria renal.

La mayor parte de las estenosis de la arteria renal en los EEUU son causadas por enfermedad aterosclerótica (alrededor del 85%) o por alguna forma de displasia fibromuscular (alrededor del 15%). La prevalencia de estenosis aterosclerótica de la arteria renal aumenta con la edad. Estudios demográficos indican que el 6,8% de las personas >65 años tienen estenosis de la arteria renal con más del 60% de oclusión de la luz.

B. Cuadros clínicos

La enfermedad renovascular oclusiva que genera la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) puede producir un gran espectro de manifestaciones, entre ellas HRV, hipertensión acelerada o maligna, afectación de la función cardíaca, congestión circulatoria y, a la larga, lesión del parénquima renal con pérdida irreversible de la función renal.

C. ¿A quiénes se debe pesquisar?

La presión para identificar la estenosis de la arteria renal disminuyó en años recientes y un motivo es que el tratamiento médico es notablemente eficaz para bloquear el SRAA, sin necesidad de revascularización endovascular o quirúrgica.

Se debe pesquisar en los siguientes casos:

- Inicio de la HTA antes de los 30 años.
- HTA de evolución rápida, resistente y maligna.
- Deterioro de la función renal en respuesta al tratamiento antihipertensivo.
- Aparición de HTA después de los 50 años.
- Asimetría renal.
- Edema pulmonar súbito y sin causa determinada.

D. Estudios para la detección de casos

◆ Estudios por imágenes

La ecografía duplex de la arteria renal que mide la velocidad sistólica máxima a lo largo del vaso tiene una sensibilidad >85% y una especificidad del 92% para la enfermedad aterosclerótica con más del 60% de oclusión de la luz (99, 100).

La arteriografía por TC tiene una sensibilidad >90% y una especificidad del 97%, similar a la arteriografía por catéter y a la arteriografía por resonancia magnética de alta resolución. El inconveniente es que es relativamente cara y la sustancia de contraste yodada puede tener efectos tóxicos. La arteriografía por resonancia magnética proporciona imágenes detalladas e imágenes de pruebas funcionales de oxigenación, pero también es relativamente cara y el gadolinio puede tener efectos tóxicos.

◆ Estudios endocrinológicos

Se emplean la determinación de la actividad de la renina en sangre periférica, mediciones directas de la masa de renina y los valores de aldosterona plasmática para definir el exceso secundario de aldosterona. Sin embargo, estas mediciones son inespecíficas y muy influenciadas por las condiciones de la prueba, entre ellas el equilibrio sódico y el tratamiento farmacológico.

VI. OTROS TRASTORNOS ENDOCRINOS ASOCIADOS CON HIPERTENSIÓN

A. Síndrome de Cushing

◆ Prevalencia

El síndrome de Cushing iatrogénico es relativamente frecuente. El síndrome de Cushing endógeno, en cambio, es raro (103). La secreción excesiva de ACTH por un tumor hipofisario es la causa del síndrome de Cushing endógeno en el 85% de los pacientes y se lo llama "enfermedad de Cushing." Es cinco veces más frecuente en las mujeres que en los hombres y su mayor incidencia es entre los 20 y los 50 años.

Las neoplasias ectópicas que segregan ACTH y las formas de síndrome de Cushing independientes del ACTH (por ej, adenoma o carcinoma suprarrenal, e hiperplasias nodulares suprarrenales) son responsables del 15% de los casos endógenos. Se produce hipertensión en el 75% - 80% de los pacientes con síndrome de Cushing (104, 105).

◆ Cuadro clínico

La signosintomatología típica del síndrome de Cushing es la siguiente: aumento de peso con obesidad central (extremidades delgadas), cara de luna llena y plétora, almohadillas de grasa supraclavicular y dorsocervical, contusiones "espontáneas", piel fina y disminución del grosor de los pliegues cutáneos, mala cicatrización de las heridas, estrías color rojo vinoso, debilidad de los músculos proximales, trastornos cognitivos y emocionales (irritabilidad, llanto, depresión, inquietud corporal), hirsutismo, hiperandrogenismo (por ej, acné), hipertensión, osteopenia y osteoporosis, intolerancia a la glucosa, diabetes, poliuria, hiperlipidemia, infecciones oportunistas, alteraciones de la menstruación y de la función reproductiva y litiasis renal.

◆ ¿A quiénes se debe pesquisar?

A todo paciente con HTA que también presenta los síntomas mencionados.

◆ Estudios para la detección de casos

El laboratorio muestra hiperglucemia, hiperlipidemia, hipopotasiemia y leucocitosis con linfopenia relativa.

La prueba para determinar el exceso de cortisol incluye la prueba nocturna de supresión de dexametasona, cortisol en la saliva y la recolección de orina de 24 horas.

B. Disfunción tiroidea

⇒ Hipertiroidismo

◆ Prevalencia

Es más común en las mujeres con una frecuencia del 0,5% - 1,0% (107–109). La prevalencia en ancianos es del 0,4% - 2,0% (111–113). Las causas más comunes incluyen la enfermedad de Graves, el bocio tóxico multinodular, el adenoma tóxico y la tiroiditis.

◆ Cuadro clínico.

Cuando existe aumento de hormonas tiroideas circulantes, interactúan con los receptores específicos en los tejidos periféricos y aumentan la actividad metabólica y la sensibilidad a las catecolaminas circulantes. El resultado es taquicardia, aumento del volumen minuto, disminución de la resistencia periférica e HTA sistólica (114). Pese al aumento de apetito, el paciente pierde peso, tiene intolerancia al calor, debilidad muscular e hiperhidrosis. Puede haber exoftalmia.

◆ ¿A quiénes se debe pesquisar?

A todo paciente con hipertensión que presenta el cuadro clínico mencionado.

◆ Estudios para la detección de casos

Valores en sangre de tirotrópina y de tiroxina libre. Es necesario realizar un exhaustivo examen clínico que incluye la palpación de la glándula. Se realizarán estudios por imágenes y autoanticuerpos tiroideos.

El tratamiento incluye bloqueantes beta adrenérgicos para el tratamiento de la hipertensión, el temblor y la taquicardia. El tratamiento definitivo del hipertiroidismo está enfocado a la causa específica (115).

⇒ Hipotiroidismo

◆ Prevalencia:

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es de 4,3% - 8,5% (110, 116) y de hipotiroidismo evidente es del 0,3%-0,4%. La frecuencia de HTA (En general diastólica) se triplica en los pacientes con hipotiroidismo y representa el 1% de los casos de HTA diastólica (117, 118). Los pacientes se encuentran letárgicos y todas sus funciones cognitivas son más lentas. Además presentan intolerancia al frío, constipación y bradicardia. Pueden presentar edema facial y palpebral. La lengua está engrosada produciendo alteración de la voz. Pueden tener disnea de esfuerzo debido al bajo volumen minuto.

◆ **¿A quiénes se debe estudiar?**

A todos los pacientes con hipertensión y los signos clínicos mencionados.

◆ **Análisis de laboratorio para la detección de casos**

Determinación de tirotropina y tiroxina libre en plasma; la primera se encuentra sobre la segunda por debajo de los valores normales. La administración de hormona tiroidea (levotiroxina sintética) regulariza la presión arterial en la mayoría de los casos (119).

C. Hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario

◆ **Prevalencia**

La principal causa de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario. La prevalencia es del 0,20% en las mujeres y del 0,09% en los hombres, aumenta con la edad y es causa frecuente de HTA. (121).

◆ **Cuadro clínico**

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, otros presentan síntomas relacionados con hipercalcemia, como poliuria, polidipsia, constipación, osteoporosis, litiasis renal, úlcera péptica e hipertensión.

◆ **¿A quiénes se debe pesquisar?**

A todos los pacientes con HTA e hipercalcemia.

◆ **Estudios para la detección de casos**

Hormona paratiroidea plasmática y excreción urinaria de calcio de 24 horas.

El tratamiento es quirúrgico y la HTA puede remitir o no después de la paratiroidectomía (123, 124).

D. Acromegalia

◆ **Prevalencia**

La acromegalia es una afección rara con una prevalencia de 40 a 70 casos por 1 millón de personas (125, 126).

◆ **Cuadro clínico**

La enfermedad se caracteriza por mandíbula prominente, artrosis degenerativa debido al crecimiento excesivo del cartílago y el tejido sinovial, voz grave, sudoración excesiva y piel aceitosa, síndrome del túnel carpiano, disfunción cardíaca e HTA (127). La HTA se asocia con retención de sodio y expansión del volumen extracelular (128, 129).

◆ **¿A quiénes se debe pesquisar?**

A los pacientes con hipertensión con tumores hipofisarios descubiertos incidentalmente y a los pacientes con manifestaciones típicas de acromegalia.

◆ **Estudios para la detección de casos**

La determinación en plasma del factor de crecimiento tipo insulina es el análisis de elección (130). Se debe derivar a los pacientes a un endocrinólogo cuando el factor de crecimiento tipo insulina está por encima del límite superior de referencia ajustado para edad y sexo. El tratamiento más eficaz de la hipertensión asociada con acromegalia es disminuir el exceso de hormona de crecimiento. (129). Si no es posible la curación con cirugía la hipertensión responde bien a los diuréticos.

E. Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es el cierre repetido parcial (hipopnea) o completo (apnea) de las vías

respiratorias durante el sueño. Se caracteriza por interrupción del sueño, hipoxemia e hipercapnia intermitentes y cambios en la presión intratorácica. Los efectos fisiológicos de la AOS, entre ellos los efectos sobre las vías endocrinas, son múltiples y complejos. Estudios experimentales y clínicos indican que la AOS induce numerosos efectos adversos, entre ellos disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo, rigidez vascular, estimulación del SRAA, trastornos metabólicos, alteraciones de la estructura y de la función cardíaca y activación del sistema nervioso simpático (131).

La AOS está muy asociada con hipertensión; esto es especialmente así con la hipertensión resistente (132–140). Estudios sugieren que intensificar el tratamiento diurético (incluidos los antagonistas del receptor de los mineralocorticoides) puede reducir la gravedad de la AOS en pacientes con hipertensión resistente (147–150).

◆ **Prevalencia**

Aproximadamente el 20% de los adultos tienen por lo menos apnea leve del sueño (índice apnea-hipopnea, 5 - 14 episodios por hora), y uno en 15 tiene AOS de moderada a grave (índice apnea-hipopnea ≥ 15 episodios por hora) (134).

La AOS es de 2 a 3 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres (151, 152), aunque su prevalencia parece aumentar en las mujeres posmenopáusicas (153). Hay una fuerte relación entre la AOS y el sobrepeso o la obesidad, con prevalencia del 60% - 80% en obesos (154, 155). También se asocia con la diabetes tipo 2 (156). La prevalencia de la AOS aumenta con la edad, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en > 65 años.

La AOS y la hipertensión con frecuencia coexisten. Aproximadamente el 50% de las personas con AOS son hipertensas y un 30% - 40% de pacientes con hipertensión padecen AOS (131, 136–138). La AOS es especialmente frecuente en personas con hipertensión resistente, con prevalencia del 70% - 90% (140–142, 146). Sin embargo, la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) en pacientes con AOS e hipertensión resistente, aunque beneficiosa, no produjo gran mejoría de la presión arterial.

◆ **Cuadro clínico**

Las personas con AOS refieren antecedentes de fuertes ronquidos, que molestan a los demás, episodios de apneas o respiración caótica presenciados por otros o somnolencia durante el día, a veces intensa. Otros síntomas son sueño fragmentado con despertares frecuentes, despertares por los ronquidos con jadeo o sensación de ahogo, nicturia, boca seca y cefaleas matinales, cansancio diurno, disfunción cognitiva, con trastornos de la memoria o dificultad para concentrarse y síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Enfermedades asociadas que aumentan cuando hay AOS son hipertensión, cardiopatía, fibrilación auricular, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfunción sexual.

◆ **¿A quiénes se debe pesquisar?**

A todos los pacientes hipertensos sobre la base de antecedentes de signos/sintomatología pertinente

◆ **Estudios para la detección de casos**

Polisomnografía. Es necesaria para el diagnóstico definitivo de AOS. El laboratorio del sueño permite el registro continuo de numerosos parámetros, entre ellos la etapa del sueño mediante el electroencefalograma; los movimientos oculares mediante el electrooculograma; la posición del cuerpo mediante el video; los movimientos de las extremidades mediante el electromiograma; la respiración y los ronquidos.

VII. RESUMEN DEL ENFOQUE TOTAL PARA TENER EN CUENTA Y DETECTAR LA HIPERTENSIÓN ENDOCRINA

El contexto clínico es importante. Por ejemplo, la pesquisa de hipertensión endocrina quizás no sea significativa en el paciente anciano con numerosas enfermedades concomitantes. Sin embargo, esta pesquisa puede ser clave para mejorar y prolongar la vida en la mayoría de los pacientes con hipertensión, especialmente los más jóvenes.

Resumen y comentario: Dr. Ricardo Ferreira

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

1. Yoon SS, Ostchega Y, Louis T. Recent trends in the prevalence of high blood pressure and its treatment and control, 1999-2008. NCHS Data Brief. 2010;(48):1-8.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-520.
3. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. Hypertension. 2004;44(4):398-404.

4. Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. Hypertension in a family practice. *Can Med Assoc J.* 1977;117(5):492–497.
5. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3):193–202.
6. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, Hecht JT, Milewicz DM, Boerwinkle E. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):73–80.
7. Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, Azizi M, Plouin PF, Amar L. Lb01.11: Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1):e47.
8. O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: the role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta.* 2017;465:131–143.
9. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889–1916.
10. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665–675.
11. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* Lyon, France: IARC Press; 2004.
12. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309–340.
13. Lo CY, Lam KY, WatMS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000; 179(3):212–215.
14. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc.* 1983;58(12):802–804.
15. Kimura N, Miura Y, Nagatsu I, Nagura H. Catecholamine synthesizing enzymes in 70 cases of functioning and non-functioning pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;421(1):25–32.
16. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, Mannelli M, Csako G, Walther MM, Brouwers FM, Pacak K. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem.* 2005;51(4): 735–744.
17. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein SR, Lenders JW. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2010;18(1):97–111.
18. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, Zhuang Z, Balgley BM, Lee CS, Mannelli M, Lenders JW, Bornstein SR, Pacak K. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(5):E1223–E1233.
19. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24(4):539–553.
20. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2007; 30(11):1031–1062.
21. Barrett C, van Uum SH, Lenders JW. Risk of catecholaminergic crisis following glucocorticoid administration in patients with an adrenal mass: a literature review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(5):622–628.
22. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1100–1106.
23. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29(11):2049–2060.
24. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356(6):601–610.
25. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF, Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942.
26. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002; 287(11):1427–1434.
27. Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF, Jr. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5): 703–708.
28. de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2841–2849.
29. Eisenhofer G, Lenders JW, Siebert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ, Pacak K. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1739–1749.

30. Willemsen JJ, Sweep CG, Lenders JW, Ross HA. Stability of plasma free metanephrines during collection and storage as assessed by an optimized HPLC method with electrochemical detection. *Clin Chem.* 2003;49(11):1951–1953.
31. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JW, Sweep FC. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples. *Clin Chem.* 2007; 53(2):268–272.
32. Sawka AM, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WF, Jr. Measurement of fractionated plasma metanephrines for exclusion of pheochromocytoma: can specificity be improved by adjustment for age? *BMC Endocr Disord.* 2005;5(1):1.
33. Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, Siegert G, Qin N, D'arr R, Hoyer J, Villringer A, Prejbisz A, Januszewicz A, Remaley A, Martucci V, Pacak K, Ross HA, Sweep FC, Lenders JW. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 1):62–69.
34. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing phaeochromocytoma/ paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(3):298–302.
35. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF, Jr, Singh RJ, Grebe SK. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):91–95.
36. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2656–2666.
37. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45(1):3–17.
38. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg.* 1964;107:159–172.
39. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045–1050.
40. 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 MJ, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293–2300.
41. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40(6):892–896.
42. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Lowrenin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22(11):2217–2226.
43. Young WF, Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988;17(2):367–395.
44. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales J, ed. *Textbook of Hypertension.* London: Blackwell Scientific Publications; 1994:865–892.
45. Murphy BF, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Malignant hypertension due to an aldosterone producing adrenal adenoma. *Clin Exp Hypertens A.* 1985;7(7):939–950.
46. Vetter H, Siebenschein R, Studer A, Witassek F, Furrer J, Gl'anzer K, Siegenthaler W, Vetter W. Primary aldosteronism: inability to differentiate unilateral from bilateral adrenal lesions by various routine clinical and laboratory data and by peripheral plasma aldosterone. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1978;89(4):710–725.
47. Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med.* 1992;116(10):813–820.
48. Stowasser M, Gartside MG, Gordon RD. A PCR-based method of screening individuals of all ages, from neonates to the elderly, for familial hyperaldosteronism type I. *Aust N Z J Med.* 1997;27(6):685–690.
49. Gordon RD, Stowasser M. Familial forms broaden the horizons for primary aldosteronism. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(6):220–227.
50. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(7):310–317.
51. Stowasser M, Huggard PR, Rossetti TR, Bachmann AW, Gordon RD. Biochemical evidence of aldosterone overproduction and abnormal regulation in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11): 4031–4036.
52. Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg.* 2001;25(7):941–947.
53. Ono Y, Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Igarashi Y, Nezu M, Tezuka Y, Ogawa H, Ito S, Stash F. Os 35-01 the prevalence of sleep apnea syndrome in primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2016;34(Suppl 1) - ISH 2016 Abstract Book:e399.
54. Campino C, Trejo P, Carvajal CA, Vecchiola A, Valdivia C, Fuentes CA, Delgado JF, Lagos CF, Aglony M, Carrasco C, Martínez-Aguayo A, Garc'ia H, Loureiro C, Fardella CE. Pregnancy normalized familial hyperaldosteronism type I: a novel role for progesterone? *J Hum Hypertens.* 2015;29(2):138–139.

55. Ronconi V, Turchi F, Zennaro MC, Boscaro M, Giacchetti G. Progesterone increase counteracts aldosterone action in a pregnant woman with primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):278–279.
56. Albiger NM, Sartorato P, Mariniello B, Iacobone M, Finco I, Fassina A, Mantero F. A case of primary aldosteronism in pregnancy: do LH and GNRH receptors have a potential role in regulating aldosterone secretion? *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3): 405–412.
57. Teo AE, Garg S, Shaikh LH, Zhou J, Karet Frankl FE, Gurnell M, Happerfield L, Marker A, Bienz M, Azizan EA, Brown MJ. Pregnancy, primary aldosteronism, and adrenal CTNNB1 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1429–1436.
58. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg*. 1996;131(6):646–650.
59. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, Gordon RD. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg*. 1998;22(12):1243–1245.
60. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217(1-2):33–39.
61. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelis ED, Anagnostis P, Athyros VG, Mikhailidis DP. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(4):509–515.
62. Lim PO, Farquharson CA, Shiels P, Jung RT, Struthers AD, MacDonald TM. Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension. *Hypertension*. 2001;37(3):856–861.
63. Fallo F, Sonino N. Metabolic syndrome and primary aldosteronism: time for reappraisal? *J Hum Hypertens*. 2010;24(10):623–624.
64. Stowasser M. New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(10):783–791.
65. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6):1849–1865.
66. Young MJ, Funder JW. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J Hypertens*. 2002;20(8):1465–1468.
67. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):80–85.
68. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243–1248.
69. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Registry-Else Kr^oner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*. 2012;60(3):618–624.
70. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 1995; 18(7):495–511.
71. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1797–1804.
72. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E340–E346.
73. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):952–957.
74. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey CG, O'Halloran MW. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Australas Ann Med*. 1970;19(4):287–294.
75. Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio for screening for primary aldosteronism. *Endocrinologist*. 2004;14(5):267–276.
76. Brown MJ, Hopper RV. Calcium-channel blockade can mask the diagnosis of Conn's syndrome. *Postgrad Med J*. 1999;75(882):235–236.
77. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(6):897–902.
78. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev*. 2010;31(2):39–56.
79. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor P, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of atenolol on aldosterone/renin ratio calculated by both plasma renin activity and direct renin concentration in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3201–3206.
80. Ahmed AH, Calvird M, Gordon RD. Effects of two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram, on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1039–1045.
81. Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS, Koch CA. 11 β -hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Horm Metab Res*. 2012;44(12):867–878.
82. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin*

83. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):181–192.
84. White PC, Dupont J, NewMI, Leiberman E. A mutation in CYP11B1 (Arg-448—His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest.* 1991;87(5):1664–1667.
85. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005;365(9477):2125–2136.
86. New MI, Geller DS, Fallo F, Wilson RC. Monogenic low renin hypertension. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):92–97.
87. Kim YM, KangM, Choi JH, Lee BH, KimGH, Ohn JH, KimSY, ParkMS, YooHW. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism.* 2014;63(1):42–49.
88. Mu¨ ssig K, WehrmannM, Horger M. Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(1):61–65.
89. Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, Okada K, Fukuda S, Kuzuya T. Hypermineralocorticoidism without elevation of plasma aldosterone: deoxycorticosterone-producing adrenal adenoma and hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29(4):367–375.
90. Nicolaides NC, Roberts ML, Kino T. A novel point mutation of the human glucocorticoid receptor gene causes primary generalized glucocorticoid resistance through impaired interaction with the LXXLL motif of the p160 coactivators: dissociation of the transactivating and transrepressive activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E902–E907.
91. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. *Endocr Dev.* 2013;24:67–85.
92. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11b-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1139–1206.
93. Robles BJ, Sandoval AR, Dardon JD, Blas CA. Lethal liquorice lollies (liquorice abuse causing pseudohyperaldosteronism). *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
94. Stewart PM, Krozowski ZS, Gupta A, Milford DV, Howie AJ, Sheppard MC, Whorwood CB. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet.* 1996;347(8994):88–91.
95. Nieman LK, Biller BM, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–1540.
96. Liddle GW. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians.* 1963;76:199–213.
97. Rossier BC, Schild L. Epithelial sodium channel: Mendelian versus essential hypertension. *Hypertension.* 2008;52(4):595–600.
98. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):366–375.
99. Lewis S, Kadian-Dodov D, Bansal A, Lookstein RA. Multimodality imaging of fibromuscular dysplasia. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(10):2048–2060.
100. Zachrisson K, Herlitz H, Lonn L, Falkenberg M, Eklof H. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria reevaluated. *Acta Radiol.* 2017;58(2):176–182.
101. Demirpolat G, Ozbek SS, Parildar M, Oran I, Memis, A. Reliability of intrarenal Doppler sonographic parameters of renal artery stenosis. *J Clin Ultrasound.* 2003;31(7):346–351.
102. Goupil R, Cowley D, Wolley M, Ahmed AH, Gordon RD, Stowasser M. The utility of renal venous renin studies in selection of patients with renal artery stenosis for angioplasty: a retrospective study. *J Hypertens.* 2015;33(9):1931–1938; discussion 1938.
103. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117–123.
104. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7(3):212–218.
105. Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(6):493–499.
106. Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R. Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes. *Surgery.* 2002;132(6):1008–1011, discussion 1012.
107. TunbridgeWM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7(6):481–493.
108. VanderpumpMP, Tunbridge WM, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55–68.
109. Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol*

110. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–499.
111. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(1):77–83.
112. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292(21):2591–2599.
113. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med.* 2002;162(7):773–779.
114. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(6):513–520.
115. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456–520.
116. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526–534.
117. Streeten DH, Anderson GH, Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension.* 1988;11(1):78–83.
118. Jian WX, Jin J, Qin L, Fang WJ, Chen XR, Chen HB, Su Q, Xing HL. Relationship between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in the middle-aged and elderly population. *Singapore Med J.* 2013;54(7):401–405.
119. Garber JR, Cobin RH, Gharib H. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200–1235.
120. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122–1129.
121. Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Maslowski AH. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens.* 1988;6(9):747–752.
122. Marx SJ. Letter to the editor: Distinguishing typical primary hyperparathyroidism from familial hypocalciuric hypercalcemia by using an index of urinary calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):L29–30.
123. Heylinger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1042–1047.
124. Rydberg E, Birgander M, Bondeson AG, Bondeson L, Willenheimer R. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):15–21.
125. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2(1):29–41.
126. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ; Rare Disease Study Group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):577–585.
127. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:17.
128. Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(1):48–54.
129. Berg C, Petersenn S, Lahner H; Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3648–3656.
130. Katznelson L, Laws ER, Jr. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–3951.
131. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008;118(10):1080–1111.
132. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378–

133. Nieto FJ, Young TB, Lind BK. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Health Study*. *JAMA*. 2000;283(14):1829–1836.
134. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1746–1752.
135. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(11):1299–1304.
136. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;103(2):190–195.
137. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984;108(2):373–376.
138. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):111–115.
139. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(6):679–685.
140. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271–2277.
141. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):363–368.
142. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453–459.
143. Sim JJ, Yan EH, Liu IL, Rasgon SA, Kalantar-Zadeh K, Calhoun DA, Derose SF. Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population. *J Hypertens*. 2011;29(8):1553–1559.
144. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwin´ ski P, Bielen´ P, Klisiewicz A, Michalowska I, Warchol E, Januszewicz M, KalaM, Witkowski A, Wie, cek A, Narkiewicz K, Somers VK, Januszewicz A. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):678–685.
145. Lloberes P, Sampol G, Espinel E, Segarra A, Ramon MA, Romero O, Ferrer R, Mart´inez-Garcia MA, Tovar JL. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2014;32(8):1650–1657, discussion1657.
146. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimar~aes GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069–1078.
147. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532–537.
148. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):673–680.
149. Yang L, Zhang H, Cai M, Zou Y, Jiang X, Song L, Liang E, Bian J, Wu H, Hui R. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(5):464–468.
150. Krasin´ ska B, Miazga A, Cofta S, Szczepaniak-Chichel L, Trafas T, Krasi ´ nski Z, Pawlaczuk-Gabriel K, Tykarski A. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(5):330–339.
151. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235.
152. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):722–726.
153. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1181–1185.
154. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):677–682.
155. O’Keeffe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1): 23–26.
156. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, Folsom AR, Lutsey PL. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016;25:156–161.
157. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144–

158. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893–900.
159. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991;14(6):486–495.
160. Rudnick EF, Walsh JS, Hampton MC, Mitchell RB. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):878–882.
161. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1527–1532.
162. Pranathigeswaran S, Badr MS, Severson R, Rowley JA. The influence of race on the severity of sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(4):303–309.
163. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1946–1949.
164. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, de Souza F, Cardoso CR, Salles GF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65(4):736–742.
165. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, González M, Sacristán L, Barbé F, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Mánas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrián JJ, de la Peña M, García-Río F, Maimó A, Zapater J, Hernández C, Grau SanMartí N, Montserrat JM; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(22): 2407–2415.

