

ARTÍCULO ORIGINAL

Hipertensión arterial de origen endocrino en población pediátrica: Rol emergente del exceso aparente de mineralocorticoides no clásico

Alejandra Tapia-Castillo^{1,3,*}, Jorge A. Pérez^{2,4}, Alejandro Martínez-Aguayo⁵, Pablo Carrión², Renata Pinilla², María Paz Hernández^{2,4}, Alejandra Martínez^{2,4}, Carlos E. Fardella^{2,3,4}, Cristian A. Carvajal^{2,3,4}.

Endocrine-Mediated Arterial Hypertension in the Pediatric Population: The Emerging Role of Nonclassical Apparent Mineralocorticoid Excess

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) pediátrica ha aumentado de manera sostenida en las últimas décadas, con una prevalencia estimada de 3–5% a nivel global y hasta 8% en Chile. Lejos de ser una condición benigna, la HTA en niños se asocia a daño temprano en órganos blanco, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, mayor grosor íntima-media carotídeo, rigidez arterial, microalbuminuria y alteraciones neurocognitivas. Mientras en escolares y adolescentes predomina la HTA primaria, en menores de seis años son más frecuentes las causas secundarias, entre ellas las endocrinas, que representan aproximadamente 5–10% de los casos y requieren una evaluación específica. Entre estas causas, el síndrome de Exceso Aparente de Mineralocorticoides (AME) destaca por una activación inapropiada del receptor mineralocorticoide (MR) mediada por cortisol, consecuencia de una actividad reducida o inhibida de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). El AME clásico es infrecuente y de presentación grave, asociado a variantes patogénicas en HSD11B2. En contraste, el AME no clásico (NC-AME) constituye una forma más leve y probablemente subdiagnosticada, caracterizada por renina baja, relación cortisol/cortisona elevada, niveles disminuidos de cortisona y aumento de la excreción urinaria de potasio, pudiendo contribuir a HTA en niños previamente considerados con HTA esencial. Los mecanismos propuestos para NC-AME incluyen polimorfismos en HSD11B2, alteraciones epigenéticas y la presencia de inhibidores endógenos o exógenos de 11 β -HSD2. En niños hipertensos, se han observado alteraciones del metabolismo del cortisol compatibles con una disfunción parcial de esta enzima. Aunque el uso de antagonistas del MR es eficaz en estos casos, el control óptimo de la presión arterial sigue siendo limitado. El NC-AME emerge,

¹Facultad de Ingeniería, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

²Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Centro Traslacional de Endocrinología UC (CETREN-UC), Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Endocrinología, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Alejandra Tapia Castillo /
alejandra.tapia@uft.cl
Escuela de Ingeniería Civil Bio-
médica. Facultad de Ingeniería
Universidad Finis Terrae
Av. Pedro de Valdivia 1509.
Providencia 7501015, Santiago.

Conflictos de interés: Lo autores declaran no tener conflicto de interés.

así como una causa relevante y subdiagnosticada de HTA pediátrica, subrayando la necesidad de mejorar su reconocimiento, caracterización y abordaje terapéutico.

Palabras clave: Exceso aparente de mineralocorticoide; Hipertensión arterial; Receptor de mineralocorticoides.

Financiamiento. Este estudio es financiado por los siguientes proyectos: ANID-FONDECYT 11251675 y 1212006, SOCHED 2024-06, ICM-ANID ICN2021_045 y CETREN-UC.

Recibido: 18-08-2025.
Aceptado: 01-10-2025.

ABSTRACT

Pediatric arterial hypertension (HTN) has increased steadily over recent decades, with a reported global prevalence of 3–5% and up to 8% in Chile. Far from being a benign condition, pediatric HTN is associated with early target-organ damage, including left ventricular hypertrophy, increased carotid intima-media thickness, arterial stiffness, microalbuminuria, and neurocognitive alterations. While primary HTN predominates in school-age children and adolescents, secondary causes are more frequent in those under six years of age. Among these, endocrine etiologies account for approximately 5–10% of cases and require specific diagnostic evaluation. Within endocrine causes, Apparent Mineralocorticoid Excess (AME) syndrome stands out due to inappropriate activation of the mineralocorticoid receptor (MR) by cortisol, resulting from reduced or inhibited activity of the enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2). Classic AME is rare and severe, associated with pathogenic variants in HSD11B2. In contrast, nonclassic AME (NC-AME) represents a milder and likely underdiagnosed form, characterized by low renin, elevated cortisol/cortisone ratio, reduced cortisone levels, and increased urinary potassium excretion, potentially contributing to HTN in children previously classified as having essential HTN. Proposed mechanisms underlying NC-AME include HSD11B2 polymorphisms, epigenetic alterations, and endogenous or exogenous inhibitors of 11 β -HSD2. In hypertensive children, altered cortisol metabolism consistent with partial 11 β -HSD2 dysfunction has been observed. Although mineralocorticoid receptor antagonists are effective in these cases, optimal blood pressure control remains limited. NC-AME thus emerges as a relevant and underrecognized cause of pediatric HTN, underscoring the need to improve its identification, characterization, and therapeutic management.

Keywords: Apparent mineralocorticoid excess; Endocrine hypertension; Mineralocorticoid receptor.

ARTÍCULO ORIGINAL

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), tradicionalmente considerada una enfermedad del adulto, se ha convertido en una condición cada vez más reconocida en la población pediátrica. Desde fines de la década de 1970, el abordaje diagnóstico y terapéutico de la HTA en niños ha cobrado relevancia, dada su asociación con daño a órganos blanco y su potencial persistencia en la vida adulta. La detección temprana es esencial para prevenir complicaciones cardiovasculares futuras.

La prevalencia global de HTA en niños y adolescentes se estima entre el 3% y el 5%, con un metaanálisis internacional (1990-2014) reportando una prevalencia combinada del 4% y una tendencia al aumento¹. En Chile, la cifra es aún más alarmante, alcanzando un 8% de los niños y adolescentes. Adicionalmente, entre el 10% y el 14% de los niños presentan niveles elevados de presión arterial, clasificados como "prehipertensión". Esta prevalencia se incrementa significativamente en niños con sobrepeso u obesidad, llegando hasta un 24.8%. Las guías más recientes de la American Academy of Pediatrics (AAP, 2017), al excluir los datos de niños con sobrepeso en las tablas de percentiles, han duplicado la prevalencia diagnóstica del 2% al 4%², subrayando el impacto de los criterios diagnósticos en la carga estimada de la enfermedad.

Implicancias clínicas y daño a órganos blanco

La hipertensión arterial en la infancia no es una condición benigna. Diversos estudios han demostrado que incluso en etapas tempranas de la vida puede provocar alteraciones estructurales y funcionales que comprometen la salud a largo plazo³. Cerca de un tercio de los niños con hipertensión ya presentan daño a órganos blanco al momento del diagnóstico. Uno de los hallazgos más frecuentes es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), observada en aproximadamente entre el 18% y el 48% de los pacientes pediátricos hipertensos⁴. Esta condición representa un marcador temprano de riesgo cardiovascular, aunque puede revertirse parcialmente con tratamiento antihipertensivo eficaz.

Además, se ha documentado un aumento del grosor de la íntima-media carotídea (cIMT) y de la rigidez arterial, evaluada mediante la velocidad de la onda de pulso (PWV), en niños con hipertensión ambulatoria, lo que sugiere una remodelación vascular temprana^{5,6}. A nivel renal, la hipertensión puede manifestarse como proteinuria o microalbuminuria, reflejando daño glomerular subclínico⁷. Por último, el sistema nervioso central también puede verse afectado; se ha reportado deterioro en funciones ejecutivas, memoria de trabajo y capacidad cognitiva en niños con presión arterial elevada, lo cual pone en evidencia las consecuencias neurocognitivas de una condición que históricamente ha sido subestimada en la población pediátrica¹.

Causas de la hipertensión arterial en niños

Desde el punto de vista etiológico, la HTA pediátrica se clasifica en primaria (o esencial) y secundaria. La hipertensión primaria es la forma más común en niños mayores de seis años y adolescentes, especialmente en aquellos con sobrepeso, obesidad o antecedentes familiares de HTA⁸. Su origen es multifactorial y a menudo no se identifica una causa única, aunque se asocia con factores como el nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, una dieta alta en sodio y un estilo de vida sedentario⁹.

Por otro lado, la hipertensión secundaria es más frecuente en menores de seis años y generalmente está ligada a una causa subyacente identificable. Las etiologías más comunes en este grupo son de origen renal, incluyendo enfermedades parenquimatosas (como anomalías congénitas del riñón, glomerulopatías, hidronefrosis, enfermedad renal poliquística o cicatrices renales) o vasculares (como la estenosis de la arteria renal). Las causas cardiovasculares, como la coartación de la aorta, también pueden inducir HTA. Finalmente, las causas endocrinas, representan entre el 5% y el 10% de los casos de HTA secundaria, son fundamentales de identificar por su potencial reversibilidad y necesidad de un tratamiento específico.

Hipertensión arterial de origen endocrino y el exceso aparente de mineralocorticoides

Dentro de las causas endocrinas, la mayoría involucran disfunción adrenal y alteraciones en la síntesis o acción de mineralocorticoides, incluyendo síndromes como Cushing, Liddle, Gordon y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (AME).

El AME clásico es un trastorno autosómico recesivo poco común causado por mutaciones bialélicas en el gen HSD11B2, que codifica la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2)¹⁰. Esta enzima se encuentra predominantemente en tejidos sensibles a mineralocorticoides como el riñón y el colon, y es crucial porque inactiva el cortisol, a su metabolito inactivo, la cortisona. Al hacerlo, protege al receptor de mineralocorticoides (MR) no selectivo de la activación por el cortisol, el cual circula en concentraciones mucho más altas que la aldosterona, pero tiene una afinidad similar por el MR. Cuando la actividad de la 11β-HSD2 está

severamente comprometida, el cortisol puede acceder y activar el MR de forma desregulada. Esto conduce a retención de sodio, pérdida de potasio, supresión de la renina y, en última instancia, HTA dependiente de sal (Figura 1). Los pacientes con AME clásico presentan un fenotipo grave, que incluye bajo peso al nacer, hipertensión resistente, hipopotasemia, nefrocalcinosis y niveles suprimidos de renina y aldosterona, junto con una elevada relación cortisol/cortisona (F/E) en suero o en orina¹¹.

El AME no clásico (NC-AME), por otro lado, es una forma más común y leve de este síndrome. Se caracteriza por presión arterial normal o elevada, una relación F/E alta, niveles bajos de cortisona, renina baja y un aumento en la excreción urinaria de potasio, a menudo acompañada de microalbuminuria¹². Aunque los pacientes con NC-AME en niños no suelen presentar los síntomas graves del AME clásico, la identificación de esta condición es relevante dado su impacto potencial en el manejo de la HTA pediátrica.

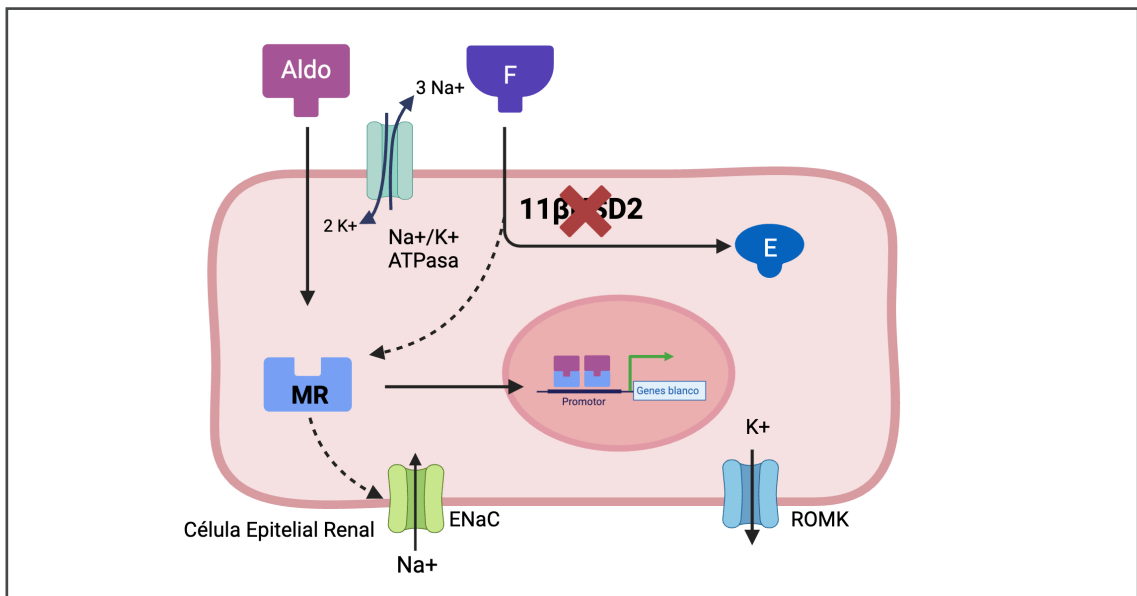


Figura 1: Activación del receptor de mineralocorticoides por cortisol mediada por la inhibición de la enzima 11βHSD2. En condiciones normales, 11βHSD2 convierte el cortisol en cortisona, evitando la activación del MR por cortisol. La inhibición de esta enzima permite que el cortisol, presente en concentraciones significativamente mayores que la aldosterona, se una y active el MR, lo que genera una respuesta fisiológica similar a un exceso de mineralocorticoides.

ARTÍCULO ORIGINAL

Rol de la activación del receptor de mineralocorticoides

La activación no regulada del receptor de mineralocorticoides (MR) es el mecanismo central en la fisiopatología del AME y NC-AME. Cuando existe una deficiencia o insuficiencia de la enzima 11β -HSD2, el cortisol circulante, a pesar de ser un glucocorticoide, puede activar el MR con una potencia similar a la aldosterona. Esta activación promueve la reabsorción de sodio en el túbulo colector renal, la expansión del volumen extracelular y el incremento de la presión arterial. Además, la activación desregulada del MR por cortisol puede inducir efectos deletéreos en el riñón, el corazón, los vasos sanguíneos y el sistema inmune, contribuyendo a inflamación y fibrosis en los órganos blanco.

Mecanismo etiopatogénicos asociados al NC-AME

Los mecanismo etiopatogénicos asociados al

NC-AME son diversos e involucra alteraciones genéticas, epigenéticas y factores ambientales (Figura 2). Se han identificado más de 260 polimorfismos en el gen HSD11B2 asociados a hipertensión, algunos de los cuales afectan la actividad o estabilidad de la enzima 11β -HSD2, clave para inactivar el cortisol¹³. Además, cambios epigenéticos como la hipermetilación del promotor de HSD11B2 y la disminución de microRNAs reguladores (miR-192-5p y miR-204-5p) pueden reducir la expresión de genes claves como ATP1A1, NEDD4-2, NR3C2¹⁴. A esto se suman inhibidores de la actividad enzimática de la 11β HSD2, tanto exógenos como el ácido glicirrretínico del regaliz, como endógenos (actuando como GALFs), que son principalmente esteroides derivados del metabolismo de glucocorticoides o de la microbiota intestinal, cuyos niveles urinarios están elevados en pacientes con hipertensión¹⁵, lo que sugiere su participación en el desarrollo del NC-AME.

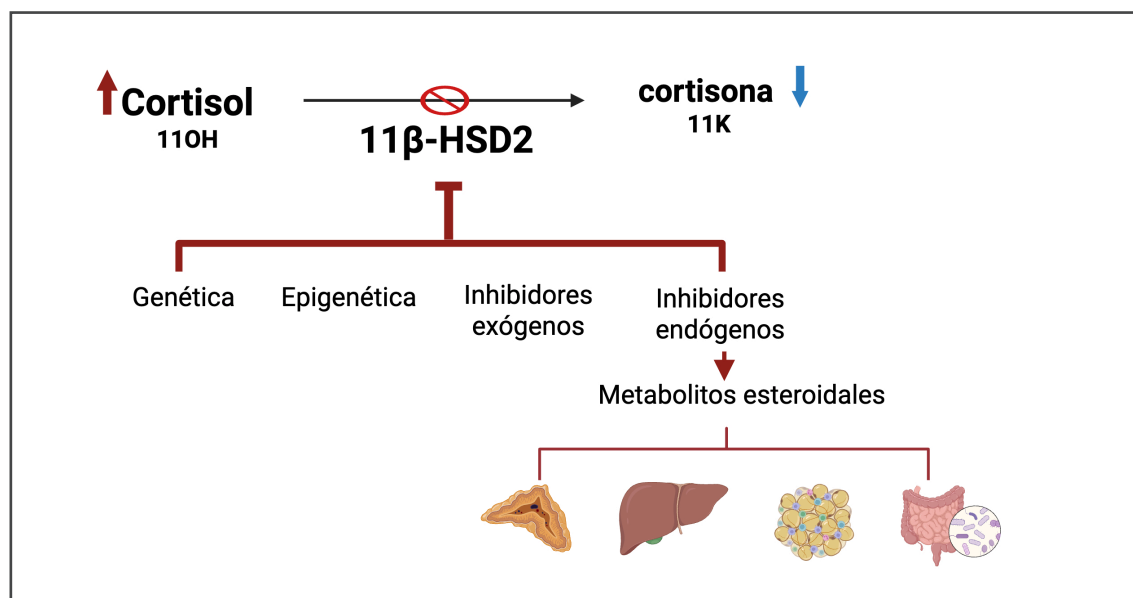


Figura 2: Inhibición de la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β HSD2): mecanismos y consecuencias. La inhibición de 11β HSD2 impide la conversión de cortisol a cortisona, y altera las reacciones de oxido reducción ($11OH\rightarrow 11K$), lo que resulta en un aumento local de cortisol activo. Esta alteración favorece la activación inapropiada del receptor de mineralocorticoide (MR) por cortisol. La inhibición puede ser causada por mecanismos genéticos (mutaciones en el gen HSD11B2), epigenéticos (hipermetilación del promotor), así como por inhibidores endógenos (como glicirricina) o exógenos (fármacos, toxinas ambientales).

Metabolismo de esteroides en niños hipertensos

En niños obesos con hipertensión arterial (HTA) se han detectado alteraciones en el metabolismo del cortisol, con mayor producción y una conversión reducida a cortisona, reflejada en una relación cortisol/cortisona urinaria elevada¹⁶. La metabolómica ha surgido como una herramienta clave para identificar estos desequilibrios hormonales, y estudios actuales utilizan tecnología de HPLC-MS/MS para cuantificar con precisión metabolitos esteroidales. Aunque en adultos con NC-AME ya se han identificado varios metabolitos endógenos o exógenos que inhiben la enzima 11 β -HSD2, a la fecha no hay estudios que den cuenta de la presencia de GALFs o inhibidores de la enzima en sujetos pediátricos. Nuestro grupo está desarrollando actualmente una investigación que busca identificar metabolitos endógenos y determinar su contribución con la disfunción de 11 β -HSD2 y el desarrollo de la HTA pediátrica.

Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pediátrica

El diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) en niños requiere mediciones repetidas que superen el percentil 95 según edad, sexo y talla, utilizando el método auscultatorio, complementado idealmente con monitorización ambulatoria (MAPA). El tratamiento comienza con cambios en el estilo de vida, como la dieta DASH y actividad física regular. Si estas medidas fallan, se recurre a terapia farmacológica con el objetivo de alcanzar valores bajo el percentil 90 en menores de 13 años o <130/80 mmHg en adolescentes.

En presencia de HTA asociada a activación del receptor mineralocorticoide, incluyendo el AME y NC-AME, los antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona) son eficaces como primera línea de tratamiento. Aun así, el control efectivo de la presión arterial se logra solo en la mitad de los casos pediátricos, lo que evidencia la necesidad de mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Conclusiones y perspectivas futuras

El aumento sostenido de la HTA pediátrica, en estrecha relación con la obesidad, representa un desafío creciente en salud pública. El diagnóstico temprano y el abordaje integral son esenciales para prevenir daño cardiovascular futuro.

Poco a poco se ha revelado el importante rol de la activación del MR no regulada por aldosterona y cortisol, incluso en condición subclínica. Futuras investigaciones deben enfocarse en esclarecer los mecanismos etiopatogénicos asociados al NC-AME, el cual podría ser una causa subdiagnosticada de hipertensión arterial en población pediátrica. La determinación de una mayor razón cortisol/cortisona en niños hipertensos sugiere una posible insuficiencia de la enzima 11 β -HSD2, incluso en ausencia de mutaciones genéticas clásicas. Dado su impacto potencial sobre el control de la presión arterial y la respuesta terapéutica, es fundamental considerar esta condición dentro del diagnóstico diferencial pediátrico e impulsar estudios que permitan caracterizar mejor su prevalencia, mecanismos y tratamiento en esta población.

REFERENCIAS

1. Pac M, Obrycki L, Koziej J, Skoczynski K, Starnawska-Bojsza A, Litwin M. Assessment of hypertension-mediated organ damage in children and adolescents with hypertension. *Blood Press.* 2023; 32(1): 2212085.
2. Blanchette E, Flynn JT. Implications of the 2017 AAP Clinical Practice Guidelines for Management of Hypertension in Children and Adolescents: A Review. *Current hypertension reports.* 2019; 21(5): 35.
3. Amiri P, Rezaei M, Jalali-Farahani S, Karimi M, Cheraghi L, Esbati R, Azizi F. Risk of hypertension in school-aged children with different parental risk: A longitudinal study from childhood to young adulthood. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 352.
4. Lund-Johansen P. Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: A 20-year follow-up study. *J Hypertens Suppl.* 1989; 7(6): S52-S55.
5. Azukaitis K, Sinha MD, Obrycki L, Pac M, Bjelakovic B, Jankauskiene A, Litwin M, HyperChildNet Working G. Disparities between determinants of impaired vascular structure and function in young people with primary hypertension: A systematic review. *J Hypertens.* 2022; 40(7): 1369-1379.
6. Yang L, Whincup PH, Lopez-Bermejo A, Caserta CA, Muniz Medeiros CC, Kollias A, et al. *International Childhood*

ARTÍCULO ORIGINAL

- Vascular Structure Evaluation C. Use of Static Cutoffs of Hypertension to Determine High cIMT in Children and Adolescents: An International Collaboration Study. *Can J Cardiol.* 2020; 36(9): 1467-1473.
7. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2007; 28(1): 27-33.
 8. Baracco R, Kapur G, Mattoo T, Jain A, Valentini R, Ahmed M, Thomas R. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn).* 2012; 14(5): 316-321.
 9. Bassareo PP, Calcaterra G, Sabatino J, Oreto L, Ciliberti P, Perrone M, Martino F, D'Alto M, Chessa M, G DIS, Guccione P, Working group on congenital heart disease cpipaotlSoC. Primary and secondary paediatric hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023; 24(Suppl 1): e77-e85.
 10. Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Baudrand R, Fardella CE. Classic and Nonclassic Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(4): e924-e936.
 11. Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, Gonzalez A, Mosso LM, Lagos ET, et al. Two homozygous mutations in the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2501-2507.
 12. Tapia-Castillo A, Baudrand R, Vaidya A, Campino C, Allende F, Valdivia C, et al. Clinical, Biochemical and Genetic Characteristics of "Non-Classical" Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019: 595-603.
 13. Yau M, Haider S, Khattab A, Ling C, Mathew M, Zaidi S, et al. Clinical, genetic, and structural basis of apparent mineralocorticoid excess due to 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(52): E11248-E11256.
 14. Tapia-Castillo A, Guanzon D, Palma C, Lai A, Barros E, Allende F, et al. Downregulation of exosomal miR-192-5p and miR-204-5p in subjects with nonclassic apparent mineralocorticoid excess. *Journal of translational medicine.* 2019; 17(1): 392.
 15. Morris DJ, Latif SA, Hardy MP, Brem AS. Endogenous inhibitors (GALFs) of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms 1 and 2: derivatives of adrenally produced corticosterone and cortisol. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 104(3-5): 161-168.
 16. Martinez-Aguayo A, Campino C, Baudrand R, Carvajal CA, Garcia H, Aglony M, et al. Cortisol/cortisone ratio and matrix metalloproteinase-9 activity are associated with pediatric primary hypertension. *J Hypertens.* 2016; 34(9): 1808-1814.