



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Título del Proyecto:

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DURANTE 25 AÑOS.

Para obtener el grado de:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Alumno:

Dra. Lizbet Yolanda Ruilova González

Comité Tutorial:

Dra. Paloma Almeda Valdés
Dr. Francisco Gómez Pérez

México DF, 22 de julio de 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN



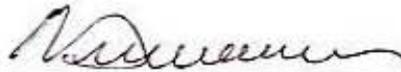
Dr. Sergio Ponce de León

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)



Dra. Paloma Almeda Valdés

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Director De Tesis.



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Profesor titular del curso y residencia de Endocrinología
Co.asesor de Tesis.

INDICE

Resumen	4
Introducción	5
Prevalencia	8
Clasificación	9
Fisiopatología	10
Tamizaje	11
Pruebas de Confirmación	15
Pruebas de Imagen	20
Pruebas de Lateralización	21
Tratamiento	22
Definición del problema	25
Justificación	26
Objetivo general, objetivos específicos	27
Metodología	28
Criterios de selección	30
Análisis estadístico Consideraciones éticas.....	30
Resultados	32
Discusión	45
Conclusiones	51
Bibliografía	52

RESUMEN

El hiperaldosteronismo primario (HP) es la causa de HTA secundaria endocrinológica más frecuente. Al identificar una sobreproducción de aldosterona autónoma unilateral, se puede ofrecer al paciente una curación mediante su extirpación quirúrgica. El objetivo de éste estudio es evaluar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tratados en el INCMNSZ en el período de enero de 1987 a diciembre del 2013.

Material y Métodos. Estudio descriptivo, observacional y retrolectivo. Se revisaron los casos con hiperaldosteronismo primario, atendidos en el INCMNSZ enero de 1987 - mayo 2014. Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para evaluar la distribución de las variables. Se usó estadística descriptiva para las variables continuas o mediana e intervalo intercuartilar. Las variables categóricas se describieron con proporciones y porcentajes. Para comparación de variables se utilizó prueba T para muestras pareadas o Wilcoxon según correspondiera.

Resultados. Se analizaron 37 pacientes con HP, la causa más frecuente fueron los adenomas (54%), seguida por hiperplasia unilateral (13.5%). El HP fue más frecuente en mujeres 64.9%, la edad media del diagnóstico fue 41.3 ± 14.5 el tiempo de evolución de la HTA fue de 8.7 ± 7.2 años. El 13.5% presentó diabetes y 21.9% tuvieron glucosa en ayuno anormal. La forma de presentación más frecuente fue HTA más hipokalemia (29.7%). El nivel de potasio fue de 3.3 ± 0.75 mEq/l. El cociente de aldosterona / renina medio fue de 415.3 ± 552.5 dl/h. La técnica más utilizada para el diagnóstico fue la TAC. Se sometieron a adrenalectomía unilateral el 75.7% y el 24.3 % recibieron tratamiento médico. El 65% de los pacientes con adenomas y el 40% de las hiperplasias unilaterales tuvieron potasio <3.5 mEq/l.

Conclusiones. El HP es una causa frecuente de HTA secundaria. En esta serie la causa más frecuente fueron los adenomas. La detección de los pacientes con hiperaldosteronismo primario sin hipokalemia continúa siendo un reto diagnóstico puesto que no existe un cuadro clínico ni bioquímico que los caracterice.

INTRODUCCION

1. HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas de salud pública más importantes. Es el factor de riesgo modificable de la enfermedad cardiovascular de mayor relevancia por su elevada frecuencia. Es una de las enfermedades crónicas degenerativas con mayor prevalencia en el mundo. En México la prevalencia global es de 30% (34.2% en hombres y 26.3% en mujeres) y alcanza el 50% en personas mayores de 50 años.¹

1.1 DEFINICIÓN

La HTA supone la elevación crónica de la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) o de ambas. El diagnóstico de HTA corresponde a unos valores de PAS \geq 140 mmHg y/o de PAD \geq 90 mmHg estableciéndose distintos grados o estadios en función de los niveles de presión arterial (PA), estas cifras son válidas para un paciente que no esté recibiendo medicación antihipertensiva ni se encuentre en la fase aguda de una enfermedad. En todas las edades, el diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en dos o más medidas tomadas en cada una de dos o más ocasiones separadas varias semanas.²

1.2 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE HTA

- 1) La HTA esencial, en la que se produce un aumento en las cifras de presión arterial sin causa orgánica conocida.³
- 2) La HTA secundaria, en la que existe un mecanismo identificable que provoca una elevación de la presión arterial.³

1.2.1 HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

La HTA secundaria es aquella en la que podemos identificar una causa subyacente. Su prevalencia se estima entre un 5 y 10% de los hipertensos.³

Etiología:³

- Enfermedades renales: parenquimatosa, vascular, tumores productores de renina, retención primaria de sodio (síndrome de Liddle), volumen intravascular aumentado.
- Enfermedades endócrinas: acromegalia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, patología de la corteza adrenal (síndrome de Cushing,

aldosteronismo primario, exceso aparente de mineralocorticoides), o de la médula adrenal (feocromocitoma, síndrome carcinoide).⁴

- Hormonas o fármacos exógenos.
- Causas neurológicas: hipertensión intracraneal, cuadriplejía, síndrome de Guillain-Barré, disautonomía familiar, idiopática o primaria.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Estrés agudo relacionado a HTA secundaria.
- Enfermedades de la aorta: rigidez aórtica, coartación de aorta.
- HTA inducida por el embarazo.
- HTA sistólica aislada debido al aumento de gasto cardiaco.

Los indicios clínicos de causas secundarias

La hipertensión secundaria es más probable cuando hay características atípicas en la historia clínica, en la exploración física o de laboratorio. El diagnóstico de hipertensión en una persona joven (menor de 30 años y especialmente sin características que pueden contribuir tales como la obesidad) merece una evaluación, ya que el diagnóstico precoz puede proporcionar una oportunidad para la curación que posteriormente ya no se presenta si la hipertensión persiste. Otros datos a favor incluyen hipertensión más severa o acelerada y la ausencia de una historia familiar de hipertensión.⁵

El desarrollo de hipokalemia o necesidad de grandes cantidades de suplementos de potasio para mantener normokalemia sugiere la producción excesiva de aldosterona, ya sea primaria o secundaria. El desarrollo de la insuficiencia renal aguda con la introducción o aumento de la dosis de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueador del receptor de angiotensina sugiere la presencia de insuficiencia renal bilateral severa o estenosis de la arteria. Constelaciones específicas de síntomas también merecen una mayor investigación.⁵

La hipertensión secundaria está asociada con alteraciones en ritmo circadiano de la presión arterial identificadas mediante la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), y por lo tanto un mayor riesgo de daño a órganos diana, la presencia de lesión de órgano diana fuera de proporción con los niveles de presión arterial sugiere hipertensión nocturna y una potencial causa secundaria.⁵

Entre las enfermedades endocrinológicas más frecuentes que la producen se encuentra el hiperaldosteronismo primario (HP).⁶

1.3. HIPERTENSION ARTERIAL SECUNDARIA A PRODUCCION DE ALDOSTERONA

El HP se describió por primera vez en los años 50. El médico internista polaco Litynski describió el cuadro clínico en 1953, pero el norteamericano Conn tuvo más influencia cuando en 1955 publicó un caso que describía un síndrome caracterizado por hipertensión, hipokalemia y alcalosis metabólica producidas por una secreción aumentada de aldosterona con una actividad plasmática de renina suprimida.⁶

La aldosterona es la principal y más potente hormona mineralocorticoide en el ser humano. Se sintetiza en la corteza de la glándula adrenal a partir del colesterol, que es sintetizado desde el colesterol plasmático. A nivel renal tiene una importante función en la regulación de la retención de sodio y la excreción de potasio. Entre los factores que inhiben la secreción de aldosterona se encuentra la actividad dopaminérgica, el péptido natriurético arterial (PNA) tanto de forma directa como indirecta al inhibir la producción de renina.⁷

La aldosterona está implicada en la síntesis de colágeno, produciendo remodelación vascular y fibrosis miocárdica, proceso independiente de su efecto sobre la presión arterial. Un exceso de aldosterona tiene efectos metabólicos desfavorables que contribuyen mediante la disfunción endotelial al síndrome metabólico, que ejerce su efecto a su vez en el desarrollo de la HTA refractaria y de la enfermedad cardiovascular.⁸ Además, se piensa que la aldosterona juega un papel importante en el metabolismo, con efectos directos sobre la célula β pancreática y sobre la señalización de la insulina.^{8,9}

En el individuo sano la aldosterona mantiene un balance óptimo entre sus efectos que permiten mantener el sistema vascular saludable. Sin embargo, cuando hay exceso de aldosterona, los efectos beneficiosos se pierden, siendo predominantes los efectos deletéreos para el sistema vascular, produciendo disfunción orgánica.⁶

1.4 HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El HP es la causa de HTA secundaria endocrinológica más frecuente.³ El HP es un síndrome clínico producido por una secreción aumentada de aldosterona de la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal. Esta sobreproducción de aldosterona produce daño en el sistema cardiovascular, supresión de los niveles de renina plasmática, hipertensión, retención de sodio y pérdida de potasio, que produce hipokalemia. Si se consigue identificar una sobreproducción de aldosterona unilateral, bien por un adenoma o por una hiperplasia unilateral se puede ofrecer al paciente una curación mediante la extirpación quirúrgica de la glándula suprarrenal afectada.⁶

Después de Conn, el conocimiento de las causas de HP se amplió y ha sido de suma importancia para identificar las causas quirúrgicamente curables tempranamente. Existe evidencia de que el HP se asocia con daño a órganos diana, que se traduce en una elevada tasa de enfermedades cardiovasculares.¹⁰ Se ha descrito una mayor hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HP respecto a pacientes con HTA vascularrenal e HTA esencial. A nivel vascular, presenta mayor rigidez de los grandes vasos y remodelado de las arterias de resistencia. El HP disminuye el llenado ventricular y la función diastólica e induce fibrosis de la pared ventricular izquierda, además de provocar disfunción endotelial, rigidez de las arterias grandes y microalbuminuria. Estos cambios se traducen en última instancia en una elevada tasa de eventos cardiovasculares, incluyendo la fibrilación auricular, isquemia, evento cerebrovascular, hemorragia cerebral, edema pulmonar e infarto del miocardio.¹⁰

A nivel renal, los pacientes con HP tienen una excreción urinaria de albúmina mayor que pacientes con HTA esencial.¹¹

1.4.1 PREVALENCIA

Para 1964, Conn había recolectado 145 casos y sugirió que hasta 20% de los pacientes con HTA esencial podrían tener HP. Esta sugerencia fue minimizada por otros autores como sobreestimada. Conn posteriormente ajustó la prevalencia prevista de HP a 10% de los hipertensos.¹²

En 1965 Conn señaló que el HP era común incluso con hipokalemia ausente. A pesar de ello, la hipokalemia siguió considerándose el sello de la enfermedad, lo que significa que se alertaba a considerar HP sólo cuando los pacientes hipertensos presentaban hipokalemia, lo cual probablemente llevó a un infra-diagnóstico y así subestimar notablemente su prevalencia en pacientes hipertensos.^{10,13} Conn estimó que la prevalencia de HP podría ser del 7.5%. Usando la relación PAC / PRA como prueba de detección seguida de supresión de la aldosterona pruebas de confirmación se ha traducido en estimaciones de prevalencia más altas (5-13% de todos los hipertensos) para AP.¹⁴ Otras tasas reportadas posteriormente continuaron variando ampliamente (de 1.4% a 32%) por varias razones, lo que indica que su tasa de prevalencia real permanece desconocida. Actualmente se sabe que en realidad la prevalencia del HP es mucho más elevada que la previamente aceptada, que era de menos del uno por ciento de la población hipertensa y se asume que en consultas especializadas puede ser superior al 10%. Si se considera que en Europa un tercio de la población actual es hipertensa, entre un 1.5 y 3% de la población general europea padece HP.⁶ Calhoun y Umpierrez han reportado una prevalencia del 20 y 14% respectivamente, en pacientes con hipertensión de difícil control.¹⁵ En México en un estudio realizado en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE la prevalencia de hiperaldosteronismo primario fue de 7.5% y la etiología más frecuente fue la hiperplasia adrenal bilateral idiopática.¹

La hipokalemia ha pasado de ser considerada la condición diagnóstica imprescindible, a ser descrita en las series más recientes, sólo entre un 9-37% de los casos de hiperaldosteronismo así algunos estudios encuentran una prevalencia de hipokalemia según sea adenoma productor de aldosterona del 50% y en hiperaldosteronismo idiopático el 17%.¹⁶

En relación a los factores de riesgo cardiovascular algunos estudios indican que el hiperaldosteronismo es un potencial factor de riesgo cardiovascular. El exceso de aldosterona puede conducir al daño cardiovascular por mecanismos independientes de su efecto sobre la presión arterial. Se ha informado alta prevalencia (10-50%) de intolerancia a la glucosa y / o diabetes en HP y su corrección con la extirpación quirúrgica en los casos de adenoma productor de aldosterona. Se ha informado que los pacientes con HP tienen una mayor tasa de eventos cardiovasculares que aquellos con HTA esencial, un estudio reportó que la glucosa y presión arterial sistólica y la duración de la HTA fue más largo en el HP que en hipertensión esencial, además la prevalencia de síndrome metabólico fue mayor (41,1%) que en la hipertensión esencial (29,6%). Dentro de los

componentes individuales del síndrome metabólico hubo una mayor prevalencia de hiperglucemia en HP¹⁷, sin embargo, otros estudios contradicen estos resultados.¹⁸

1.4.2. CLASIFICACIÓN

Se distinguen 6 subtipos de AP: 1) adenoma clásico 35 % de los casos 2) hiperplasia bilateral suprarrenal idiopática 60% de los casos, 3) hiperplasia adrenal unilateral 2% de los casos, 4) carcinoma suprarrenal productor de aldosterona (1%) y 5) hiperaldosteronismo familiar tipos I, II y III (1%) y 6) carcinoma o adenoma productor ectópica de aldosterona (neoplasias de ovario o riñón) (< 0.1%).^{12,19} Otros autores postulan una aproximación más práctica del problema, dividiendo los casos entre los curables mediante cirugía (aquellos con producción unilateral constatada de aldosterona, ya sean adenomas o hiperplasias unilaterales) y los que no son candidatos a tratamiento quirúrgico.²⁰

1.4.2.1 HIPERALDOSTERONISMO IDIOPÁTICO (HAI) O HIPERPLASIA BILATERAL IDIOPÁTICA

Constituye hoy en día la causa más frecuente de AP y se caracteriza por hiperplasia de ambas glándulas suprarrenales, con o sin nódulos.¹²

1.4.2.2. ADENOMA PRODUCTOR DE ALDOSTERONA (APA) O SÍNDROME DE CONN

Constituye la segunda causa de HP en las series más recientes. Son tumores benignos de la zona glomerular, habitualmente de pequeño tamaño, bien encapsulados, que suelen responder pobremente a la acción de la angiotensina II, pero pueden aumentar su secreción en respuesta a la ACTH. Aunque el APA bilateral ha sido considerado clásicamente como una entidad poco frecuente, en una serie reciente se estima que su prevalencia puede alcanzar el 4% de los pacientes con HP, presentándose clínicamente de forma simultánea o secuencial.^{12,20}

1.4.2.3 HIPERPLASIA UNILATERAL PRIMARIA

Es una hiperplasia micro o macronodular de una de las glándulas adrenales, con un comportamiento funcional similar al del APA.^{12,21}

1.4.2.4 CARCINOMA ADRENAL PRODUCTOR DE ALDOSTERONA

Es una forma extremadamente infrecuente de AP, que puede sospecharse ante la presencia de tumores adrenales mayores de 4 cm. Además de aldosterona suelen producir otras hormonas adrenales y presentan características radiológicas y anatomopatológicas similares a otros carcinomas adrenales.^{12, 21}

1.4.2.5. HIPERALDOSTERONISMO SUPRIMIBLE CON GLUCOCORTICOIDES (HP FAMILIAR TIPO I, HIF)

Esta rara forma de HP es de herencia autosómica dominante y se asocia a diferentes grados de hiperaldosteronismo. En los sujetos afectados, la producción de aldosterona

tiene lugar en la zona fascicular en vez de en la glomerular por expresión ectópica de la aldosterona-sintetasa y está bajo el control de la ACTH, en vez de su secretagogo habitual, la angiotensina, siendo suprimible por glucocorticoides.^{12, 21}

1.4.2.6. HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO II

Se caracteriza por la aparición familiar de HP originado por adenoma, hiperplasia bilateral o ambos, y se transmite de forma autosómica dominante. No se conoce el defecto molecular, aunque recientemente se ha relacionado con la región 7p22.^{12, 21}

1.4.2.7 TUMORES PRODUCTORES ECTÓPICOS DE ALDOSTERONA

Son muy raros se han descrito en riñón (restos adrenales) y ovario.²¹

1.5. FISIOPATOLOGÍA

La biosíntesis de aldosterona está controlada por la enzima citocromo P450c11AS (aldosterona sintetasa), la cual convierte en pasos sucesivos la 11-deoxicorticosterona en aldosterona. Esta enzima es codificada por el gen CYP11B2, el cual es regulado por la angiotensina II y el potasio vía proteína quinasa C. Esta enzima es diferente de la citocromo P450c11 (11-hidroxilasa), codificada por el gen CYP11B1, que es expresado en la zona fascicular y es el encargado de convertir el 11-deoxicortisol en cortisol. Los genes CYP11B1 y CYP11B2 presentan una alta homología, con un 90% de identidad en las secuencias intrónicas y un 95% en las exónicas. Además, ambos están localizados en el brazo largo del cromosoma 8. En el HP la producción de aldosterona no es controlada por angiotensina II y el eje renina-angiotensina se encuentra suprimido, dado que la aldosterona se produce autónomamente.²¹

Esta autonomía es definida por la ausencia de respuesta de la aldosterona a maniobras que normalmente suprimen su producción. La respuesta a estímulos que normalmente activan el sistema renina-angiotensina tales como la bipedestación es variable. Los APA generalmente no responden, pero en la HAI la producción de aldosterona habitualmente sí aumenta.¹¹ Algunos estudios apuntan a que determinados polimorfismos del gen CYP11B2 pueden contribuir a la disregulación de la síntesis de aldosterona, originando susceptibilidad a HAI. En pacientes con HIF la producción de aldosterona está bajo el control de la ACTH. El origen es una recombinación desigual entre los genes que codifican la 11-hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintetasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico que tiene actividad aldosterona sintetasa, pero es regulado por la ACTH. Este gen quimérico contiene en su porción 3-amino-terminal los elementos que determinan la respuesta a la ACTH, fusionado a las secuencias codificadoras del gen CYP11B2. Es expresado en la zona fasciculada y determina la sobreproducción de aldosterona y de los esteroides adrenales 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol, los cuales se encuentran bajo control de ACTH y son suprimibles con glucocorticoides.²¹

La acción de la aldosterona a nivel del túbulo contorneado distal del riñón determina un aumento en la reabsorción de sal y agua, lo que se traduce en una expansión del volumen extracelular, en un incremento del contenido total de sodio y secundariamente en una

elevación de la presión arterial. La expansión del volumen extracelular y del plasmático actuando sobre los receptores del aparato yuxtaglomerular y los quimiorreceptores de la mácula densa inhibe la secreción de renina. La hipervolemia produce un aumento del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas, que perpetúan la hipertensión. Posteriormente, un “fenómeno de escape” mediado por el aumento de secreción del péptido natriurético atrial, inducido por la hipervolemia y el incremento de la excreción de sodio por el aumento de la presión de perfusión renal, condiciona una normalización del volumen extracelular y del gasto cardíaco. Además de la retención de sodio, la aldosterona ocasiona un incremento de la excreción renal de potasio, originando una depleción del mismo. La salida de potasio desde el espacio intracelular conlleva una movilización de hidrogeniones, que junto con el incremento de su secreción, también dependiente de aldosterona, producirá una alcalosis metabólica. Estudios experimentales han demostrado que la combinación de un exceso de aldosterona con una dieta rica en sal provoca lesiones en órganos diana de manera independiente de la elevación de presión arterial. Estas lesiones se caracterizan por disfunción endotelial, inflamación perivascular, reducción de la fibrinólisis, necrosis progresiva y fibrosis difusa.²¹

1.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El HP puede diagnosticarse entre los 30 – 60 años, en la mayoría de las series se reporta un predominio por el sexo femenino, la hipertensión suele ser moderada y grave y la duración de la hipertensión oscila entre pocos meses y varias décadas con una mediana de 100 meses. La hipertensión resistente al tratamiento y la hipokalemia espontánea son compatibles con las formas más graves de hiperaldosteronismo. Los síntomas como calambres musculares, debilidad, cefaleas, parálisis intermitentes o periódicas, polidipsia, poliuria y nicturia son menos habituales y generalmente atribuibles a la hipokalemia. El 1% de los incidentalomas suprarrenales se asocian a producción autónoma de aldosterona.²²

1.7 TAMIZAJE

El hecho diferencial del HP es la presencia de una actividad plasmática de renina suprimida y una concentración de aldosterona normal o elevada. Algunos autores defienden que para aceptar el diagnóstico se debe demostrar que ambas condiciones se cumplen. La prueba de tamizaje disponible aceptada en el momento actual es el cálculo del cociente entre la aldosterona plasmática, medida en ng/dl (o si se expresa en unidades internacionales en pmol/l, se debe multiplicar por 27.7) y la actividad plasmática de renina, medida en ng/dl/h. Este cociente se denomina cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (PAC/PRA). Como todas las pruebas de tamizaje, al presentar tanto falsos positivos como negativos, se debe tener precaución al interpretar su resultado. Desde su aplicación en la clínica se ha producido un claro aumento en la detección de PA en todo el mundo.²³

Se recomienda la detección de casos en grupos de pacientes con mayor riesgo o sospecha clínica tales como:²³

- HTA estadio 2 (>160-179/100-109 mmHg) o estadio 3 (>180/110 mmHg)
- Hipertensión resistente a tres medicamentos
- Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos
- Hipertensión con incidentaloma suprarrenal
- Historia familiar de hipertensión o accidente cerebrovascular a edad temprana (<40 años)
- Todos los familiares de primer grado hipertensos de pacientes con PA

Se debe señalar que el PAC/PRA es más sensible si la extracción de la muestra se realiza cuando el paciente lleva más de dos horas de pie tras el reposo nocturno y permanece sentado al menos cinco minutos antes. Los pacientes deben realizar una dieta sin restricción de sal los días previos a la determinación e idealmente no recibir ningún tratamiento antihipertensivo. Antes de la extracción debe de corregirse la hipokalemia, si esta estuviese presente, con suplementos dietéticos o farmacológicos de potasio.^{6, 23} Sin embargo, la suspensión del tratamiento antihipertensivo puede suponer un riesgo en algunos pacientes y no siempre es factible. Se dispone de estudios sobre el efecto de las distintas familias terapéuticas en los niveles de la aldosterona plasmática y sobre la actividad plasmática de renina y aunque se acepta que pueden alterar las determinaciones hormonales, sobre todo los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha aceptado que el PAC/PRA puede interpretarse de forma fiable con cualquiera de los antihipertensivos usuales con la excepción de los fármacos antagonistas de mineralocorticoides, espironolactona y eplerenona y el inhibidor directo de la renina que sí que deben suspenderse, al menos cuatro semanas antes.^{6,23}

El PAC/PRA al ser un cociente, está muy influenciado por valores bajos del denominador, por lo que niveles de actividad plasmática de renina disminuida, pueden resultar en PAC/PRA falsamente elevados. Para evitarlo se ha considerado que no se debe diagnosticar HP si los niveles de aldosterona plasmática no superan los 15 ng/dl y la actividad plasmática de renina es mayor de 0.1 ng/dl/h.²³ A pesar de que existe cierta variabilidad tanto en los valores de la concentración plasmática de aldosterona, como en los de la actividad plasmática de renina y por lo tanto, de su cociente en pacientes diagnosticados con HP, se ha demostrado que esta variación intraindividual no limita el uso del cociente como una herramienta de tamizaje eficaz y útil.²³ En contraste, algunos estudios demuestran que determinados pacientes con secreción autónoma de aldosterona constatada tenían valores por debajo del nivel de corte aceptado actualmente.²⁴ Cuando se toma como punto diagnóstico de corte un valor mayor de 30 de PAC/PRA, tiene una sensibilidad aproximada del 90%, con una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 60% y un valor predictivo negativo del 98%. El valor de PAC/PRA aceptado como diagnóstico es superior a 30, aunque no existe unanimidad existiendo autores que asumen como positivo valores mayores a 20 y otros a 40.^{12, 23,24}

El valor de PAC y las mediciones de PRA deben ser realizados conociendo los medicamentos antihipertensivos que toma el paciente para evitar falsos positivos y falsos negativos. A continuación se enumera el efecto en estas variables de algunos medicamentos:²³

- Disminución en los niveles de aldosterona
 - Bloqueadores betaadrenérgicos
 - Alfa agonistas centrales
 - AINEs
 - IECAs
 - Bloqueadores de calcio dihidropiridínicos
 - ARA II
 - Otras situaciones: hipokalemia, sobrecarga de sodio y edad avanzada
- Disminución en los niveles de renina
 - Bloqueadores betaadrenérgicos
 - Alfa agonistas centrales
 - AINEs
 - Sobrecarga de sodio
 - Enfermedad renal
 - Pseudohiperaldosteronismo tipo 2
 - Edad avanzada
- Aumento en los niveles de aldosterona
 - Diuréticos perdedores y ahorradores de potasio
 - Sobrecarga de potasio
 - Restricción de sodio
 - Embarazo
 - Hipertensión renovascular
 - Hipertensión maligna
- Aumento en los niveles de renina
 - Diuréticos perdedores y ahorradores de potasio
 - IECAs
 - Bloqueadores de calcio dihidropiridínicos
 - ARA II
 - Inhibidores de renina
 - Hipokalemia
 - Restricción de sodio
 - Embarazo
 - Hipertensión renovascular
 - Hipertensión maligna,
- Aumento en la actividad plasmática de la renina
 - Bloqueadores betaadrenérgicos
 - Alfa agonistas centrales
 - Inhibidores de la renina
 - Sobrecarga de potasio
 - Edad avanzada
 - Enfermedad renal
 - Pseudohiperaldosteronismo tipo 2
- Disminución en la actividad de la renina plasmática
 - Diuréticos perdedores y ahorradores de potasio

- IECAs
- Bloqueadores de calcio dihidropiridínicos
- ARA II
- Inhibidores de renina
- Hipokalemia
- Restricción de Na
- Embarazo
- Hipertensión renovascular
- Hipertensión maligna

1.7.1. RECOMENDACIONES

La medición la actividad plasmática de renina se debe realizar bajo las siguientes recomendaciones:^{16,23}

1. Intentar corregir la hipokalemia.
2. Instar al paciente a no restringir la ingesta de sodio.
3. Retirar agentes que afectan notablemente el PAC/PRA durante al menos 4 semanas: espironolactona, eplerenona, amilorida, triamtereno y diuréticos perdedores de potasio
4. Si los resultados del PAC/PRA son realizados excluyendo los fármacos mencionados y no son diagnósticos, si la hipertensión se puede controlar con medicamentos relativamente no interferentes retirar otros medicamentos que pueden afectar el PAC/PRA durante al menos 2 semanas: bloqueadores beta-adrenérgicos, agonistas- alfa 2 centrales (por ejemplo, clonidina y metildopa), AINEs, IECAs, ARA2, inhibidores de la renina, antagonistas de los canales del calcio dihidropiridínicos.
5. Si es necesario para mantener el control de la hipertensión, iniciar otros medicamentos antihipertensivos que tienen menores efectos en el PAC/PRA como, verapamil, hidralazina, prazosina, doxazosina y terazosina.
6. Sin uso de anticonceptivos orales

1.7.2. CONDICIONES PARA LA RECOLECCIÓN DE SANGRE^{16,23}

1. Recolectar la sangre a media mañana, después de que el paciente ha estado de pie o caminando durante al menos 2 horas y posteriormente sentado durante 5-15 min.
2. Recolectar la sangre con cuidado, evitando la estasis y la hemólisis.
3. Mantener la muestra a temperatura ambiente

1.7.3. FACTORES A TENER EN CUENTA A LA HORA DE INTERPRETAR LOS RESULTADOS^{16,23}

1. Edad: En pacientes mayores de 65 años, la renina y aldosterona disminuyen lo que lleva a una actividad de renina plasmática elevada falsamente.

2. La hora del día, la dieta reciente, la postura y la duración del tiempo de la postura
3. Medicamentos
4. Método de extracción de sangre, incluyendo cualquier dificultad para obtener la muestra
5. Nivel de potasio
6. Nivel de creatinina, la insuficiencia renal puede conducir a niveles bajos de renina y aumentar falsamente la actividad de renina plasmática

Entre los medicamentos que tienen mínimos efectos en los niveles de aldosterona y se pueden usar durante el tamizaje de hiperaldosteronismo primario se encuentran: verapamilo de liberación lenta, hidralazina, prazosín, doxazosina y terazosina.

1.8. PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN^{16, 23}

Después de la obtención de un PAC/PRA elevado se recomienda realizar una de las pruebas de confirmación funcional para demostrar que la secreción excesiva de aldosterona es elevada.

1.8.1. SOBRECARGA SALINA ORAL^{16,25}

Fundamento: La administración de sodio suprime la secreción de aldosterona en sujetos normales.

Procedimiento: Administrar una carga de sodio oral durante 3 días en forma de tabletas de cloruro sódico 6-12 g/día (218 mmol/día) distribuidas con las comidas. El tercer día se realiza recolección de orina de 24 horas para determinación de natriuresis, aldosterona y creatinina. Administrar suplementos de cloruro potasio en los pacientes que lo necesiten para mantener normokalemia.

Interpretación: Una excreción urinaria de aldosterona $>12 \mu\text{g}/24$ horas (33.3 nmol) según la Clínica Mayo o $>14 \mu\text{g}/24$ horas (> 38.8 nmol) según la Clínica Cleveland con una excreción de sodio en orina >200 mEq/24 horas, se considera diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (sensibilidad del 96% y especificidad del 93%). Los niveles de aldosterona $<10 \mu\text{g}/24$ horas hacen poco probable el diagnóstico.

Limitaciones: Es la prueba confirmatoria más barata, pero resulta difícil controlar las condiciones de ingesta de sodio y de recolección de la orina por parte del paciente. La dieta rica en sodio puede dar lugar a un aumento de la kaliuresis e hipokalemia, por lo que en ocasiones se requiere administrar suplementos de potasio. No es útil en pacientes con función renal alterada.

Contraindicaciones: No se debe realizar en pacientes con HTA severa e incontrolada, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias cardiacas e hipokalemia severa.

Su sensibilidad es del 96% y su especificidad del 93%¹⁶ en pacientes normokalémicos pero en pacientes hipokalémicos tanto su sensibilidad como su especificidad se reduce de forma significativa.²⁵

1.8.2. SOBRECARGA INTRAVENOSA DE SODIO^{25,26, 27,28}

Fundamento: La expansión rápida de volumen tras la infusión de solución salina frena la secreción de aldosterona en individuos normales pero no en pacientes con hiperaldosteronismo. Es una prueba razonablemente buena y más barata que la supresión con fludrocortisona, sin embargo, tiene una sensibilidad moderada.

Procedimiento: Régimen ambulatorio. Con el paciente en decúbito supino 1 hora antes y durante la prueba, administrar 2 litros de cloruro de sodio (NaCl) al 0.9% en 4 horas y extraer sangre basal y post-infusión para medición de aldosterona, actividad de renina plasmática, cortisol (opcional) y potasio. Medir la tensión arterial y la frecuencia cardiaca durante la prueba.

Interpretación:

- Aldosterona post-infusión <5 ng/dL (138.5 pmol/l): descarta el diagnóstico de hiperaldosteronismo.
- Aldosterona post-infusión >10 ng/dL (>277 pmol/L): indica diagnóstico muy probable de hiperaldosteronismo.
- Aldosterona post-infusión entre 5-10 ng/dL (138.5-277 pmol/L): valores indeterminados, que pueden llevar a confusión entre hiperaldosteronismo primario e hipertensión arterial esencial con renina baja.

Limitaciones: Durante la prueba los niveles de potasio no suelen variar de forma significativa por lo que no suelen ser necesarios los suplementos de potasio, aunque es importante que el paciente esté en situación de normokalemia antes de iniciar la misma. Se puede producir sobrecarga de volumen, que puede desencadenar insuficiencia cardiaca congestiva.

Contraindicaciones: hipokalemia clínicamente significativa, hipertensión arterial severa, retinopatía avanzada, antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio o evento vascular cerebral.

1.8.3. SUPRESIÓN CON FLUDROCORTISONA^{25,27}

Fundamento: La fludrocortisona es un mineralocorticoide muy potente, que produce una estimulación de los receptores mineralocorticoides (RMC) y una expansión de volumen debido a la sobrecarga de sodio, que disminuye la secreción de aldosterona en los individuos normales. Es considerado por muchos autores como el estándar de oro de las pruebas confirmatorias para hiperaldosteronismo.

Procedimiento: Régimen hospitalario. Administrar 0.1 mg cada 6 horas vía oral de acetato de fludrocortisona durante 4 días, así como de cloruro de potasio cada 6 horas a dosis

que consigan mantener los valores de potasio en la normalidad, suplementos de cloruro de sodio (30 nmol 3 veces/día con las comidas) y una dieta con suficiente sal como para conseguir una excreción urinaria de sodio de 3 mmol/kg/día. Con el paciente en decúbito supino o sentado se extrae una muestra para determinación de actividad de renina plasmática, aldosterona y potasio basales. Al 4º día con el paciente en decúbito supino o sentado se extraen dos muestras para cortisol (a las 07:00 y 10:00 h) y una para aldosterona (a las 10:00 h).

Interpretación: Se considera un resultado positivo el hallazgo al 4º día de una concentración de aldosterona después de fludrocortisona >6 ng/dL (>166 pmol/L) junto con actividad de renina plasmática <1 ng/mL/h (<12 mU/L) en presencia de concentración de potasio normal, que excluye un posible falso negativo derivado de la hipokalemia y cortisol a las 10:00 h con valor inferior al de las 07:00 h, que excluye el aumento agudo de secreción de ACTH que pudiera haber impedido el descenso de aldosterona.

Limitaciones: Si bien esta prueba puede ser considerada como la más específica para confirmar el diagnóstico del hiperaldosteronismo, tiene el inconveniente de la necesidad de hospitalización para su realización lo que resulta costoso y no disponible para todos los centros.

Contraindicaciones: Se considera la prueba de confirmación de referencia, pero es compleja y cara. La prueba se debe evitar en pacientes con HTA severa, antecedentes de insuficiencia cardíaca, evento vascular cerebral o infarto de miocardio.

1.8.4. SUPRESIÓN CON CAPTOPRIL ^{25,29}

Fundamento: El captopril inhibe la enzima convertidora de angiotensina que estimula la producción de aldosterona. En individuos normales el descenso de aldosterona y la elevación de renina producen una disminución de la relación aldosterona/renina. La valoración de la relación aldosterona/renina después de la administración de captopril puede mejorar la exactitud de la prueba.

Procedimiento: Régimen ambulatorio. Con el paciente en decúbito supino 1 hora antes y durante la prueba, administrar 25 ó 50 mg de captopril vía oral y extraer sangre basal y a los 60 o 120 minutos después para valorar aldosterona y actividad de renina plasmática. Medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la prueba.

Interpretación: La prueba se considera positiva cuando la concentración de aldosterona después del captopril es >8.5-15 ng/dL (235.5-415.5 pmol/L) o la relación aldosterona/actividad renina plasmática mayor de 30-50 ng/dL/ng/mL/h después de captopril.

Limitaciones: Es la prueba menos estandarizada, tanto por la dosis de captopril a administrar como por la duración de la prueba y los puntos de corte para su interpretación. Algunos estudios defienden que es más sensible que la sobrecarga con solución salina,

pero se ha demostrado que presenta falsos positivos y falsos negativos, siendo controvertido su uso como prueba confirmatoria, aunque es de elección en pacientes con función renal o cardíaca deprimida frente a la de sobrecarga con solución salina.

1.8.5. ESTIMULACIÓN DE RENINA-ALDOSTERONA CON FUROSEMIDA Y BIPEDESTACIÓN ^{25, 28,30}

Fundamento: La furosemida produce una depleción de volumen que actúa como estímulo de la secreción de renina en individuos normales. En la producción autónoma de aldosterona, la concentración de renina permanece suprimida a pesar de la depleción de volumen. Esta prueba se recomienda tanto para el tamizaje como para la confirmación del hiperaldosteronismo primario por la Sociedad Japonesa de Endocrinología.

Procedimiento: Régimen ambulatorio. Con el paciente en decúbito supino al menos 30 minutos, realizar extracción de sangre para medición de aldosterona y actividad de renina plasmática. Administrar 40 mg de Furosemida vía intravenosa en bolo y permanecer en bipedestación durante 2 horas (durante este tiempo se puede caminar) al cabo de las cuales se vuelve a tomar una muestra de sangre para determinación de aldosterona y actividad de renina plasmática post-furosemida.

Interpretación: La prueba se considera positiva si la actividad de renina plasmática post-furosemida es <2 ng/mL/h.

Contraindicaciones: Esta prueba está contraindicada en pacientes con arteriosclerosis avanzada, riesgo elevado de eventos cerebrovasculares o arritmias.

1.9. PRUEBAS QUE AYUDAN AL DIAGNÓSTICO DE HIPERALDOSTERONISMO UNILATERAL O BILATERAL ^{28,31}

1.9.1. ESTIMULACIÓN DE RENINA-ALDOSTERONA TRAS DEAMBULACIÓN U ORTOSTATISMO: Una vez establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario mediante las pruebas de confirmación, es importante determinar si se debe a un adenoma productor de aldosterona, cuyo tratamiento de elección es la cirugía, o si se trata de una hiperplasia suprarrenal macro o micronodular, que requiere tratamiento médico; para ello puede ser de ayuda la prueba de estimulación de renina-aldosterona tras deambulaci3n.

Fundamento: Los pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral experimentan un aumento de la concentraci3n de aldosterona al pasar de decúbito supino a bipedestaci3n, por aumento de la sensibilidad de la zona glomerular a los pequeños cambios de la angiotensina II. Estos cambios no ocurren en el hiperaldosteronismo producido por un adenoma secretor de aldosterona porque la secreci3n es autónoma.

Procedimiento: Régimen ambulatorio. Extracci3n de sangre para la determinaci3n de aldosterona y de actividad de renina plasmática basal (con el paciente en decúbito supino durante 30 minutos previos a la extracci3n basal) y tras 4 horas de deambulaci3n.

Interpretación:

Prueba de ortostatismo positivo: La disminución o incremento <30% de aldosterona post-deambulaci3n sugiere diagn3stico de hiperaldosteronismo primario por un adenoma suprarrenal.

Prueba de ortostatismo negativo: La presencia de aldosterona basal no muy elevada junto con un incremento >30% de la aldosterona post-deambulaci3n generalmente se asocian a hiperplasia bilateral idiop3tica. Sensibilidad 50% y especificidad 75%.

Limitaciones: El valor predictivo de la prueba postural para distinguir entre HAI y APA es cercano al 90%. Sin embargo, existen reportes de que pacientes con APA pueden responder a la prueba postural y a la infusi3n de angiotensina 2 y que pacientes con hiperplasia adrenal primaria pueden no presentar respuesta a la prueba postural. M3s aun, pacientes con hiperaldosteronismo familiar muestran una disminuci3n en la aldosterona similar a la que presentan pacientes con adenoma o hiperplasia adrenal idiop3tica.

1.9.2 SUPRESI3N CON DEXAMETASONA ^{25, 28,32}

Fundamento: 3til para el diagn3stico de hiperaldosteronismo familiar tipo I (hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides). La supresi3n es debida a que el gen h3brido *CYP11B1/CYP11B2* est3 bajo el control de la ACTH y sin embargo da lugar a producci3n de aldosterona. Esta prueba est3 indicada en pacientes con historia familiar de hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides, accidentes vasculares e HTA resistente o severa en ni1os/j3venes.

Procedimiento: R3gimen ambulatorio. Administrar 0.5 mg de dexametasona v3a oral cada 6 horas, durante 2 d3as. Determinar aldosterona en sangre y en orina de 24 horas, basal y al 3º d3a.

Interpretaci3n. En el hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides tras la administraci3n de dexametasona hay disminuci3n de aldosterona urinaria a <20 µg/24 h y aldosterona plasm3tica <4 ng/dL (<110.8 pmol/L) (o un descenso superior al 80% respecto al valor basal), recuperaci3n de actividad de renina plasm3tica, disminuci3n de la tensi3n arterial y normalizaci3n del potasio.

Limitaciones: Es una prueba orientativa para el diagn3stico de esta entidad que se debe confirmar con la identificaci3n del gen quim3rico (*CYP11B1/CYP11B2*) mediante t3cnicas de biolog3a molecular.

1.9.3. DETERMINACI3N DE 18-HIDROXICORTISOL Y 18 OXOCORTISOL

Los pacientes con adenoma usualmente tienen niveles <100 ng/dL mientras que los pacientes con hiperplasia idiopática tienen niveles > a 100 ng/dl. Por otra parte los pacientes con hiperaldosteronismo familiar tienen niveles > 10 veces de lo normal.

1.10. PRUEBAS DE IMAGEN^{16, 23}

La evaluación primaria subtipo aldosteronismo puede requerir una o más pruebas, la primera de las cuales es la imagen de las glándulas suprarrenales con tomografía o resonancia magnética.

1.10.1. TOMOGRAFÍA

Se recomienda realizar una tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución a todos los pacientes en los que exista evidencia bioquímica de AP. Los hallazgos más frecuentes son el de un macroadenoma unilateral (entre 1 y 4 cm de diámetro), engrosamiento de unos de los cuernos de la glándula adrenal (patológico si existe cualquier área mayor a 10 mm) ,⁹ microadenomas unilaterales (<1 cm) o afectación bilateral con macroadenomas, microadenomas o la combinación de los dos. El adenoma macronodular se describe como un nódulo hipodenso, con frecuencia menor a dos centímetros de diámetro. Sin embargo, en muchos casos la TAC se puede mostrar de apariencia normal.²³

La imagen del hiperaldosteronismo idiopático puede ser tanto la de unas adrenales de morfología normal pero de tamaño aumentado, como una afectación nodular en ambas adrenales. En algunos pacientes las imágenes son difíciles de interpretar. Los adenomas más pequeños pueden ser interpretados tanto como imágenes normales o como hiperplasias nodulares bilaterales. Además, en algunas ocasiones la presencia de una imagen compatible con microadenoma puede representar áreas de hiperplasia, en los que la adrenalectomía unilateral puede no ser curativa. No hay que olvidar que los incidentalomas (adenomas adrenales no funcionantes) son frecuentes, presentes hasta en el 4% de población general y su prevalencia aumenta hasta el 7% en población mayor de 70 años. Pueden tener una morfología similar a los adenomas funcionantes en la TAC. Debido a estas limitaciones, es recomendable confirmar el diagnóstico que ofrece la TAC antes de la realización de técnicas terapéuticas invasivas.²³

Kempers mostró que en un 14.6% las adrenalectomías no tenían indicación porque la secreción de aldosterona era bilateral. En un 19.1% se indicó adrenalectomía tras confirmar lateralización de la secreción en cateterismo venoso de suprarrenales, a pesar de pruebas de imagen con alteraciones bilaterales o normales y en un 3.9% de los casos la secreción aumentada era contralateral a la imagen observada.³¹

1.10.2. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética no ofrece ventajas para la clasificación de subtipos de hiperaldosteronismo.²³

1.10.3. GAMAGRAMA

La gammagrafía con 6β -[I-131] iodometil-19-norcolesterol tras supresión con dexametasona tiene la ventaja de correlacionar información anatómica con funcional, pero su sensibilidad es muy dependiente del tamaño del adenoma, por lo que se ha dejado de recomendar su realización sistemática.³²

1.11. PRUEBAS DE LATERALIZACIÓN

1.11.1 CATETERISMO DE VENAS ADRENALES

El muestreo venoso suprarrenal es la prueba estándar para diferenciar la enfermedad unilateral de la bilateral en pacientes con aldosteronismo primario.²³ El muestreo venoso suprarrenal es un procedimiento difícil, porque la vena suprarrenal derecha es pequeña. La tasa de éxito depende de la competencia del angiografista. Conforme a una revisión de 47 informes, la tasa de éxito de la canulación de la vena suprarrenal derecha en 384 pacientes fue de 74% y por personal especializado el éxito se eleva al 90-96%. Muchos grupos abogan el uso de la infusión continua de ACTH sintética durante el muestreo por las siguientes razones: (i) para reducir al mínimo el estrés inducido y las fluctuaciones en la secreción de aldosterona durante el muestreo de la vena adrenal; (ii) para maximizar el gradiente de cortisol de vena suprarrenal a vena cava inferior y de este modo confirmar el éxito del muestreo de la vena adrenal; y (iii) para maximizar la secreción de aldosterona de un APA.^{33,34}

Los riesgos que conlleva son la disección de la vena adrenal derecha, la aparición de sangrados inguinales y la hemorragia adrenal.² Para la interpretación de los resultados se debe cuantificar no sólo la concentración de aldosterona, sino también la concentración de cortisol que permite confirmar el éxito de la cateterización. Además, se deben tomar muestras de sangre periférica, al menos a nivel de la vena cava inferior, por debajo de las venas renales.^{33,34}

Para que la interpretación sea fiable, la extracción debe de realizarse en las venas adrenales, lo que se valora mediante el índice entre el cortisol de la venas adrenales y de la vena cava inferior.^{33,34}

Tabla 1. Determinaciones en cateterismo de venas adrenales

Localización	Aldosterona	Cortisol	Índice Selectividad	Índice A:C
Vena adrenal derecha	A	D	D/F	A/D
Vena adrenal izquierda	B	E	E/F	B/E
Periférica	C	F		

Se confirma la cateterización selectiva de las venas adrenales cuando la relación entre la concentración de cortisol en las venas adrenales es superior al de la vena cava inferior al menos con una relación mayor de 1:1,³³ con exactitud diagnóstica de 85 a 94% en lateralidad derecha e izquierda y 80.6 % en casos de bilateralidad, aunque algunos autores exigen que la concentración sea en venas adrenales al menos el triple que en sangre periférica (relación 3:1). Si se realiza con estimulación con ACTH en infusión continua el valor debe de ser superior a 5:1.³⁴

Se debe de tener en cuenta la posibilidad de dilución en la toma de muestras y para evitar falsas interpretaciones se utiliza una razón de cocientes, que se obtiene de dividir la concentración de aldosterona plasmática obtenida en ambas venas adrenales entre sus respectivos niveles de cortisol. A este cociente se le llama razón de aldosterona corregida por cortisol. Si este cociente es superior a 2 se puede asumir la lateralización y provee un diagnóstico etiológico en 79.7% de los pacientes. Para otros autores la relación debe ser > 4:1 mientras que un valor <3:1 sugiere bilateralidad y cualquier valor intermedio da un resultado inconcluso.³⁴

$$\begin{aligned} & (\text{Aldosterona unilateral/Cortisol unilat}) / (\text{Aldosterona contralateral/Cortisol contralat}) \\ & \geq 2 \\ & (\text{Aldosterona unilateral/Cortisol unilateral}) / (\text{Aldosterona contralateral/Cortisol} \\ & \text{contralateral}) \geq 4 \end{aligned}$$

Existen otras interpretaciones que orientan hacia la existencia de lateralización en la secreción de aldosterona, como la existencia de una razón de aldosterona/cortisol en una muestra de vena periférica significativamente menor (2.5 veces mayor en sangre adrenal), sobre todo cuando en la vena adrenal contralateral es menor que en sangre periférica, lo que indica supresión contralateral.³⁴

Aunque con estos niveles de corte la cateterización tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%,¹⁶ algunos autores defienden el uso de puntos de corte más elevados, hasta 5, en un intento de optimizar la utilización de la cirugía.³⁴

1.12. TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo es esencial para los pacientes con HP. El exceso de aldosterona es perjudicial, aun cuando la hipertensión y la hipokalemia estén adecuadamente controlados. Si no se trata o no se bloquea, el exceso de aldosterona puede dar lugar a fibrosis miocárdica, empeoramiento de la hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva, mayor número de episodios isquémicos e incremento de las alteraciones vasculares y de la coagulación. Los pacientes ancianos o debilitados, los que padecen Hiperplasia bilateral y los que no desean ser operados, deben ser tratados con antagonistas de los bloqueadores de aldosterona (p. ej., espironolactona o eplerenona) y con otros antihipertensivos, en función de las necesidades,²¹ es por ello que el objetivo principal del tratamiento es prevenir la

morbimortalidad asociada con la HTA, las alteraciones hidroelectrolíticas y el daño cardiovascular. La aproximación terapéutica del HP depende del subtipo etiológico.³⁵

1.12.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con adenoma realizándose adrenalectomía unilateral. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección, puesto que presenta menos complicaciones y los periodos de hospitalización y recuperación son más cortos. En pacientes con indicios claros de presencia de una fuente unilateral de exceso de aldosterona la adrenalectomía (laparoscópica) es el tratamiento de elección. El abordaje laparoscópico es adecuado para pacientes con adenoma, ya que los tumores son en su mayoría pequeños y benignos. Aunque la adrenalectomía con preservación cortical o la adrenalectomía parcial se han realizado con éxito en algunos casos, estas técnicas han de practicarse con precaución en pacientes con una fuente unilateral de exceso de aldosterona. Preoperatoriamente el paciente debe recibir tratamiento con antagonistas de la aldosterona durante al menos 3-4 semanas para normalizar los niveles de potasio y minimizar el hipoaldosteronismo postoperatorio. La corrección quirúrgica del HP mejora el control de la HTA en el 100% de los pacientes, pero su curación sólo se consigue en el 30-60% de los casos.^{23, 35}

En la preparación para la cirugía, a los pacientes se les administra un antagonista de los receptores de aldosterona, junto con otros fármacos antihipertensivos necesarios. En el postoperatorio se mantiene, también con precaución la sustitución de potasio, hasta que se alcanza la normokalemia. Se interrumpe la administración de los antagonistas de los receptores de aldosterona y se suspenden los antihipertensivos, a no ser que los valores de presión arterial se mantengan elevados. A continuación, los antihipertensivos son añadidos o retirados gradualmente, en función de los valores de presión arterial registrados, si se llega a alcanzar la normotensión, lo cual puede tardar semanas o meses. Los beta-bloqueadores no deben dejar de administrarse de en el período perioperatorio y en ocasiones, es necesario mantenerlos en algunos casos como tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. Los pacientes que son dados de alta manteniendo la necesidad de tomar potasio oral deben ser vigilados dos veces por semana, a fin de evitar una posible hiperkalemia grave cuando se alcanzan los niveles postoperatorios de supresión de aldosterona. Young y colaboradores sugieren medir la aldosterona el día del alta (24-48 h después de la operación), ya que un nivel reducido de es un buen indicador de respuesta apropiada a la adrenalectomía unilateral. La reducción se mantiene durante periodos de tiempo prolongados.²³

1.12.2. TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento farmacológico es la terapia de elección para pacientes con Hiperplasia bilateral y para aquellos con Adenoma que no pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

Espironolactona: la espironolactona, un antagonista de la aldosterona a nivel de su receptor, ha sido el fármaco tradicionalmente usado. Las dosis iniciales son entre 200 y 400 mg/día, repartida en 2-4 tomas, para disminuir luego a una dosis de mantenimiento entre 25-200 mg/día, con la cual se alcanza un control eficaz de la PA y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Puede producir efectos adversos como intolerancia gastrointestinal, ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido e irregularidades menstruales.^{21, 23}

Eplerenona: la eplerenona es un nuevo antagonista selectivo del RMC que no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona; la dosis suele estar entre 50 y 400 mg/día.^{21, 23}

Amiloride: es un antagonista de los canales epiteliales de sodio que puede ser útil en pacientes que no toleren fármacos más específicos. Aunque no presenta los efectos adversos relacionados con las hormonas sexuales de los antagonistas de los RMC, tampoco protege como ellos de los efectos de aldosterona a nivel extrarenal.^{21, 23}

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En México existen datos escasos en relación a la prevalencia del hiperaldosteronismo, adicionalmente no contamos con datos sobre esta entidad en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

JUSTIFICACIÓN

El hiperaldosteronismo primario es la causa más común de hipertensión de origen endócrino. Durante los últimos años se ha comunicado un aumento en la prevalencia en el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario y dado que el exceso de aldosterona circulante, además de HTA, produce daño a nivel tisular que produce una mayor afectación de órganos diana que en hipertensos esenciales, es importante conocer la prevalencia de esta entidad en nuestro medio y las alteraciones metabólicas asociadas.

Las dos entidades más frecuentes que causan el hiperaldosteronismo primario son el adenoma productor de aldosterona y la hiperplasia idiopática, las cuales presentan características clínicas similares. Es relevante conocer si los pacientes presentan algún rasgo diferencial.

La realización de este estudio permitirá conocer la experiencia en el INCMNSZ y proporcionará información sobre las características clínicas, bioquímicas y radiológicas más importantes correlacionadas a esta patología. Adicionalmente permitirá identificar características propias del HP en nuestra población y establecer pautas útiles para el diagnóstico y tratamiento de este trastorno.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con HP tratados en el INCMNSZ en el período de enero de 1987 a diciembre del 2013

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir el número de casos de HP en período de estudio.

Describir la etiología del HP.

Describir las características clínicas de los individuos HP (género, edad, IMC, presión arterial).

Establecer el tiempo promedio de duración de las manifestaciones clínicas del HP.

Determinar las características bioquímicas de los individuos con HP (niveles de potasio, niveles de glucosa, niveles de lípidos, niveles de aldosterona y actividad plasmática de renina).

Describir las comorbilidades asociadas en los pacientes con HP (obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, evento vascular cerebral, cardiopatía isquémica).

Describir los estudios dinámicos realizados para llegar al diagnóstico del HP y sus resultados.

Describir los estudios de imagen realizados para determinar la localización del HP y sus resultados.

Establecer el tiempo promedio que requirió para el diagnóstico del HP.

Establecer que medicamentos fueron usados al realizar el PAC/PRA.

Describir cuál fue el tratamiento definitivo en los pacientes con HP.

Describir la evolución de la hipertensión de los casos (curación, mejoría o persistencia).

Conocer la frecuencia y las diferencias clínicas y bioquímicas entre pacientes con los diferentes subtipos de HP normokalémicos e hipokalémicos.

Identificar la tasa de curación en los pacientes que se instauró tratamiento quirúrgico.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrolectivo. Se realizó una revisión de los expedientes de los casos con el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la ciudad de México desde enero de 1987 hasta mayo de 2014. Se realizó la búsqueda de todos los pacientes con el diagnóstico de SC utilizando los siguientes códigos CIE-10:

- Aldosteronismo: E26.9
- Tumor maligno de glándula suprarrenal : C74.9
- Tumor maligno de corteza suprarrenal C74.0
- Tumor benigno de glándula suprarrenal D35
- Hipertensión secundaria NCOP (no clasificada en otra parte) I15.9
- Hipertensión de origen endócrino I15.2
- Hipokalemia E876

Se obtuvieron los datos de la base de altas hospitalarias e ingresos a consulta externa del archivo clínico.

Para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se exigen los siguientes criterios:

Concentración de aldosterona por encima de la media, con actividad plasmática de renina suprimida, con cociente de concentración de aldosterona (ng/dl) dividida entre actividad plasmática de renina (ng/dl/h) superior a 20. En los casos en los cuales hubo dudas diagnósticas se realizó prueba de confirmación que determinó el diagnóstico

El diagnóstico etiológico se realizó mediante técnicas de imagen como tomografía axial computarizada de abdomen o resonancia magnética de abdomen. En algunos casos se demostró lateralización en la secreción de aldosterona en la toma de muestras de venas adrenales con determinación de concentración de aldosterona y de cortisol.

En los casos que el diagnóstico etiológico no fue claro se realizaron otras pruebas dinámicas para diagnóstico de hiperaldosteronismo familiar.

En los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se recabó la información directamente de los registros del expediente clínico mediante el uso de una hoja de recolección de datos en la que se recolectaron las siguientes variables:

1. Edad (años)
2. Sexo
3. Tiempo de diagnóstico de HTA (años)
4. Edad al diagnóstico de AP
5. Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular:
 - a. cardiopatía isquémica

- b. enfermedad cerebrovascular
- 6. Factores de riesgo metabólicos:
 - a. dislipemia
 - b. diabetes
- 7. Antecedentes familiares de HTA
- 8. Nivel de presión arterial al ingreso al INCMNSZ en la primera visita
- 9. Nivel de presión arterial posterior al diagnóstico tras instauración de tratamiento específico
- 10. Presentación clínica que motivó a la sospecha de diagnóstico de HP
- 11. Datos antropométricos: talla, peso, índice masa corporal (IMC). El IMC se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros.
- 12. Creatinina plasmática
- 13. Glucosa
- 14. Perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol-LDL)
- 15. Sodio
- 16. Potasio sérico
- 17. Potasio en orina de 24 horas.
- 18. Nivel de potasio al ingreso al INCMNSZ en la primera visita
- 19. Nivel de potasio tras tratamiento específico
- 20. Electrocardiograma
 - a. Índice de Sokolow: El valor de este índice se obtuvo al sumar el voltaje (midiendo la amplitud de las ondas) de S en V1 o V2 (se toma la mayor de estas dos) más el de R de V5 o V6. Un resultado de 3.5 mV o mayor a 35 mm confirma el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda. Otro criterio de hipertrofia ventricular izquierda es la presencia de una onda R en V6 mayor que en V5.
- 21. Ecocardiograma:
 - a. Determinación de morfología del ventrículo izquierdo
 - b. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.
- 22. Determinación de la concentración de aldosterona plasmática
 - a. Los niveles de aldosterona se cuantificaron utilizando cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC / MS / MS) y la sensibilidad analítica fue de 1.0 ng / dl (Quest Diagnostics ®). En los casos que se encontraron los niveles de aldosterona medidos en pg/ml se realizó la conversión a ng/dl.
- 23. Determinación de actividad plasmática de renina
 - a. La actividad plasmática de renina (PRA) (ng / dL / h) se cuantificó utilizando la generación de angiotensina I con radioinmunoanálisis altamente sensible, la sensibilidad analítica fue de 0.37 ng / dL / h (Quest Diagnostics ®).

Las muestras de sangre para las determinaciones hormonales se extrajeron en pacientes en régimen ambulatorio en condiciones basales y en algunos casos 4 horas después de deambulación.

Si el cociente de actividad plasmática de renina (PRA), aldosterona (PAC) PAC/PRA, fue >20 se prosiguió con el estudio etiológico. Se realizó confirmación del diagnóstico de hiperaldosteronismo en algunos pacientes en los que el diagnóstico no era claro mediante pruebas de confirmación como carga con solución salina, prueba de supresión con dexametasona o determinación de 18-hidroxicortisol.

Se realizó estudio de imagen de las glándulas suprarrenales, mediante tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear.

En los casos en los que estaba en duda la etiología se realizó toma de muestras de las venas adrenales con y sin estímulo farmacológico (ACTH) en algunos casos. Se consideró los criterios utilizados por Rossi *et al*³³ determinándose la cateterización selectiva de las venas adrenales cuando la relación entre la concentración de cortisol en las venas adrenales es al menos superior al de la vena cava inferior (relación mayor de 1:1). Para determinar la lateralidad una vez confirmada la cateterización adecuada se obtuvo la concentración de aldosterona plasmática obtenida en ambas venas adrenales y se divide entre sus respectivos niveles de cortisol. A este cociente que se conoce como razón de aldosterona corregida por cortisol, se consideró positivo para lateralidad si el cociente fue superior a 2:1, sin embargo, se realizó también un análisis de acuerdo a los criterios propuestos por Young³⁴ en los que la concentración de cortisol en venas adrenales debe ser al menos el triple que en sangre periférica (relación 3:1) para considerar cateterización selectiva y si se realiza con estimulación con ACTH en infusión continua el valor debe ser superior a 5:1.³⁴ Se confirmó la lateralidad con la concentración de aldosterona entre la vena adrenal mayor, en una relación > 4:1. Si se encuentra una relación <3:1 sugiere bilateralidad y cualquier valor intermedio da un resultado inconcluso.³⁴

Se documentó el tratamiento médico o quirúrgico instaurado, el tipo de cirugía y seguimiento posquirúrgico hasta la última visita así como los tratamientos previos y posteriores a la cirugía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Cualquier edad
2. Pacientes con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (confirmado bioquímicamente) período de enero de 1987 a mayo del 2014

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Casos con datos incompletos
2. Casos que no cumplieron con los criterios para diagnóstico de HP.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para evaluar la distribución de las variables (normal o no normal). De acuerdo a la distribución de las variables se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de media y desviaciones estándar para las variables

continuas o mediana e intervalo intercuartilar. Las variables categóricas se describieron con proporciones y porcentajes. Para comparación de variables antes y después de cirugía se utilizó prueba T para muestras pareadas o Wilcoxon según correspondiera. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19 para realizar el análisis estadístico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio solo descriptivo, no se llevó a cabo ninguna intervención sobre los pacientes, lo que no implica ningún riesgo para su salud. La información obtenida fue anejada de manera estrictamente confidencial, según los lineamientos de la declaración de ética de Helsinki.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

De los 45 pacientes que habían sido diagnosticados con hiperaldosteronismo primario se seleccionaron los 37 que cumplían los criterios de inclusión previamente expuestos.

ETIOLOGIA DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

La etiología más frecuente fueron los adenomas con 54% que corresponde a 24.3 % (9 casos) izquierdos y 29.7% derechos (11 casos), seguida de los casos no determinados en 21.6% (8 casos), hiperplasia unilateral 13.5% (5 casos), hiperaldosteronismo familiar remediable con glucocorticoides 5.4% (2 casos), hiperplasia bilateral y tumor suprarrenal con 2.7% cada uno respectivamente (1 caso). Tabla 2.

Tabla 2. Etiología del hiperaldosteronismo primario

Etiología	Porcentaje
Adenoma	54
No determinados*	21.6
Hiperplasia unilateral	13.5
HIF	5.4
Hiperplasia bilateral	2.7
Tumor suprarrenal	2.7

*No determinados: casos que no se logró determinar el diagnóstico etiológico, HIF: hiperaldosteronismo familiar remediable por glucocorticoides.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

La edad media del diagnóstico de HTA fue de 32.6 ± 12.4 años, con un mayor porcentaje en mujeres (64.9%). La edad media del diagnóstico de hiperaldosteronismo primario fue 41.3 ± 14.5 años (desde 17 a 72 años). El tiempo de evolución de la hipertensión arterial hasta el diagnóstico de hiperaldosteronismo fue de 8.7 ± 7.2 años (mínimo 0 – máximo 34). El peso medio fue de 68.6 ± 16.8 kg, con un IMC de 25.6 ± 4.1 kg/m². Las características generales de la población estudiada se muestran en la tabla 3.

El nivel de TA sistólica antes del tratamiento del hiperaldosteronismo fue en promedio de 148.2 ± 22.2 con un rango de 110 a 210 mmHg y la tensión arterial diastólica fue de 95 ± 15.6 con un rango de 70 a 140 mmHg. Los niveles de TA sistólica después del tratamiento quirúrgico o tratamiento médico fueron en promedio de 128 ± 23 con un rango de 100 – 200 mmHg y de presión arterial diastólica de 80.1 ± 13.6 mmHg con un rango de 60 – 120 mmHg. En la tabla 3 se observan la TA de los pacientes a su ingreso y la que presentaron después de instaurar un tratamiento específico. Se observa que presentaron una disminución estadísticamente significativa respecto a la TA inicial, tanto TAS ($p = 0.001$) como TAD ($p < 0.001$) así como el número de antihipertensivos al ingreso y egreso,

encontrándose una disminución estadísticamente significativa $p= 0.009$ en el número de los mismos.

Tabla 3 Características generales de la población

Características	Pacientes (n= 37)
Mujeres %	64.9
Edad de diagnóstico de HTA (años)	32.6 ± 12.4
Edad de diagnóstico de P (años)	41.3 ± 14.5
Duración de la hipertensión (años)	8.7 ± 7.2
IMC	25.6 ± 4.1
TAS (mmHg previo al diagnóstico)	148.2 ± 22.2
TAD (mmHg previo al diagnóstico)	95 ± 15.6
TAS (mmHg después de tratamiento)	128 ± 23
TAD (mmHg después de tratamiento)	80.1 ± 13.6
Número anti-hipertensivos al ingreso	2 (1.5 – 3.5)
Número anti-hipertensivos después del tratamiento	2 (0 – 2)

IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, valores expresados como promedio ± desviación estándar o mediana (intervalo intercuartilar)

COMORBILIDADES Y ANTECEDENTES FAMILIARES

Un 78.4% de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de HTA. En cuanto a los antecedentes personales, el 2.7% presentaron evento cerebral isquémico y 5.4% tuvieron evento cerebral hemorrágico, el 75.7% tuvieron antecedente de haber presentado crisis hipertensiva. Con respecto a los parámetros metabólicos se encontró la concentración de glucosa con un promedio de 97.9 ± 32.7 mg/dl. Del total de la población en estudio el 13.5% presentó diabetes, del resto de la población el 21.9% (7 pacientes) tuvieron glucosa en ayuno anormal (≥ 100 mg/dl). Los pacientes con diabetes tuvieron una media de hemoglobina glucosidada (HbA1c) de $7.6\% \pm 1.2$. Estos datos se muestran en la tabla 4.

A los 37 pacientes se les realizó electrocardiograma y utilizando criterios de Sokolow el 62% tuvieron hipertrofia ventricular izquierda (HIV). En 16 de 37 pacientes se realizó ecocardiograma transtorácico que corresponde al 43.2% de la población y se encontró cardiopatía hipertensiva en el 81.2%, en todos los pacientes, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estuvo conservada (45 a 78%).

Tabla 4 Parámetros metabólicos y antecedentes familiares de hipertensión en pacientes con hiperaldoesteronismo primario

Características	Pacientes (n= 37)
DM2 (%)	13.5
Glucosa (mg/dl)	97.9 ± 32.7
Glucosa alterada en ayuno (%)	21.9
HbA1c (%)	7.6 ± 1.2
Cardiopatía hipertensiva* (%)	81.2
Microalbuminuria ⁺ (mg/dl)	4.5 ± 4.8
Colesterol total (mg/dl)	191.3 ± 30.7
Colesterol LDL (mg/dl)	118.2 ± 25.3
Colesterol HDL (mg/dl)	42.35 ± 12.0
Colesterol No-HDL (mg/dl)	148.7 ± 30.0
Triglicéridos (mg/dl)	173.4 ± 184.8
ECV (%)	8.1
AHF HTA (%)	78.4
Crisis hipertensiva (%)	75.7

DM2: Diabetes mellitus tipo 2, AHF HTA: antecedentes familiares de hipertensión arterial, HbA1c: hemoglobina glucosilada. ECV: evento cerebro vascular, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad. Los valores se expresan promedio ± desviación estándar.

*Se realizó ecocardiograma en 16 pacientes, +Se determinó microalbuminuria en 12 pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO QUE MOTIVARON AL TAMIZAJE

Respecto al motivo por el que se realizó el estudio, la causa más frecuente fue HTA más hipokalemia en un 29.7% seguido de HTA refractaria en 24.3% e HTA más parálisis hipokalémica en un 18.9 %, urgencia hipertensiva en un 16.2% y el resto por causas como dolor abdominal, HTA más tumor abdominal, HTA más incidentaloma suprarrenal y preclampsia que correspondieron a un 2.7% cada una respectivamente. Tabla 5

Tabla 5. Manifestaciones que motivaron el diagnóstico de hiperaldoesteronismo primario

Forma de presentación	Porcentaje (n= 37)
HTA + hipokalemia	29.7
HTA refractaria	24.3
HTA + parálisis hipokalémica	18.9
Urgencia hipertensiva	16.2
Otros	10.8

HTA : hipertensión arterial

DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS Y DEL ESTUDIO ETIOLÓGICO

En la tabla 6 se muestran los niveles de potasio sérico y el gradiente transtubular de potasio en orina, así como las determinaciones de aldosterona, actividad plasmática de

renina y el cociente aldosterona / actividad de renina plasmática (PAC/PRA). El promedio de potasio fue de 3.3 ± 0.75 con niveles entre 1.5 - 4.8; el gradiente transtubular de K en 22 pacientes fue en promedio de 10.2 ± 6.4 meq/l con valores entre 2.8- 30.1 El potasio después del tratamiento aumentó en forma significativa a 4.2 ± 0.57 con niveles entre 2.5 – 5.5 ($p < 0.001$). El nivel de creatinina fue de 0.87 ± 0.26 mg/dl con nivel de 0.45 a 1.6. Se obtuvo una media en la concentración de actividad de renina plasmática de 0.34 ± 0.36 ng/dl/h con un intervalo de 0.03 a 1.80 ng/dl/h. La concentración de aldosterona fue en promedio de $71.1 \text{ ng/dl} \pm 93.7$ con un intervalo de 8 - 457 ng/dl. El cociente de aldosterona / renina medio fue de 415.3 ± 552.5 con un rango de 25 a 2935

Tabla 6. Descripción bioquímica de la población (n= 37)

Variables	Resultado
K sérico al ingreso (mEq/l)	3.3 ± 0.75
K después del tratamiento (mEq/l)	4.2 ± 0.57
Gradiente transtubular de K*	10.2 ± 6.4
Creatinina (mg/dl)	0.87 ± 0.26
Aldosterona sérica (ng/dl)	71.1 ± 93.7
Actividad plasmática de la renina (ng/dL/h)	0.34 ± 0.36
PAC/PRA (ng/dL) / (ng/dl)	415.3 ± 552.5

Todos los valores se expresan en promedio y desviación estándar
 *Se determinó gradiente transtubular de K en 22 pacientes

El tipo de antihipertensivos que fueron más frecuentes en nuestra serie previo al tratamiento quirúrgico o médico definitivo fueron los beta-bloqueadores en 48.9%, seguido de bloqueadores de calcio dihidropiridínicos (45.9%) y alfa-bloqueadores (37.83%). Se describen detalladamente los tipos de antihipertensivos usados por la población en estudio en la tabla 7.

Tabla 7. Tipo de antihipertensivos al diagnóstico de pacientes con hiperaldosteronismo primario

Antihipertensivos	%
Beta-bloqueadores	48.6
Bloqueador de calcio dihidropiridínicos	45.9
Alfa-bloqueadores	37.8
Bloqueadores de receptor de aldosterona	27.0
IECAS	24.3
ARA II	21.6
Bloqueador de calcio no dihidropiridínico	18.9
Diuréticos tiazídicos y de ASA	16.2
Agonista alfa-2	8.1

IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

De los 37 pacientes se conoce en 27 pacientes el tipo de antihipertensivos que fueron utilizados en la realización del PAC/PARA. Los alfa-bloqueadores se utilizaron en 59.25%, seguidos de bloqueadores de calcio dihidropiridínicos (40.7%) y beta-bloqueadores

(33.33%). El 18.5% de los pacientes recibieron reposición con potasio por vía oral. Se describen detalladamente los tipos de antihipertensivos usados por la población en estudio en la tabla 8.

Tabla 8. Tipo de antihipertensivos utilizados en la medición de PAC/PRA en pacientes con hiperaldosteronismo primario

Antihipertensivos	%
Alfa-bloqueadores	59.2
Bloqueador de calcio dihidropiridínicos	40.7
Beta-bloqueadores	33.3
Bloqueadores de receptor de aldosterona	22.2
Bloqueador de calcio no dihidropiridínico	22.2
ARA II	22.2
IECAS	14.8
Diuréticos tiazídicos	14.8

IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

De los 37 pacientes, en 14 pacientes se realizaron metanefrinas urinarias encontrándose dentro de parámetros normales con media de 347.3 $\mu\text{g}/24\text{h}$ con niveles entre 108 - 884 y con rangos de normalidad entre 224 y 832 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

En 4 pacientes se realizó prueba de confirmación con infusión de solución salina en 4 horas y determinación de aldosterona pre y post-infusión considerándose positiva si la aldosterona plasmática post infusión fue >10 ng/dL. En los 4 pacientes de los que se realizó en nuestra serie se confirmó el diagnóstico según el criterio expuesto. Los resultados se presentan en la tabla 9

Tabla 9 Prueba de infusión de solución salina en 4 pacientes con hiperaldosteronismo primario

PAC/PRA previo ng/dl	Aldosterona basal ng/dl	Aldosterona post-infusión ng/dl
25	13	31.1
58	21	13
38	45	17
63.7	25	16

PAC/PRA: Cociente de aldosterona/actividad de renina plasmática

En dos pacientes se realizó prueba de supresión con dexametasona que se considera como estudio diagnóstico para hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides. Después de la administración de dexametasona si existe disminución a <20 $\mu\text{g}/24$ h en aldosterona urinaria y <4 ng/dL aldosterona plasmática o un descenso superior al 80% respecto al valor basal se considera una prueba positiva. Este resultado se encontró en los 2 casos. En la tabla 10 se presentan los resultados.

Tabla 10. Prueba de supresión con dexametasona

Aldosterona basal ng/dl	Aldosterona post dexametasona ng/dl
58.5	2.9
78	11

En un paciente se realizó determinación de 18- hidroxicortisol y prueba de bipedestación para diagnóstico de hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides considerándose positivo niveles >10 veces de lo normal en el nivel de 18-hidroxicortisol. Para diagnóstico de APA o HIF se considera sugestivo del diagnóstico una disminución o aumento <30% de aldosterona post-deambulaci3n. En 3ste paciente se encontr3 disminuci3n <30% y el nivel de 18-hidroxicortisol en 48 ng/dl (tabla 11).

Tabla 11. Prueba de bipedestaci3n

TAC adrenal	Aldosterona basal ng/dl	Aldosterona post- deambulaci3n ng/dl
Normal	77.4	51.8

T3CNICAS DE IMAGEN

Dentro de las pruebas de imagen, la t3cnica m3s utilizada fue la tomograf3a axial computarizada, que se realiz3 en un 92.1% (n= 34) de los pacientes. Seg3n esta t3cnica se encontraron los siguientes hallazgos: el 59.4% tuvieron imagen nodular correspondiendo el 35.1% a imagen nodular izquierda y el 24.3% a imagen nodular derecha. El 18.9% fueron normales. El 8.1% presentaron crecimiento unilateral correspondiendo 5.4 % a crecimiento unilateral izquierdo y el 2.7% a crecimiento unilateral derecho. Un 2.6% correspondieron a tumor abdominal y tumor renal respectivamente. De los 37 pacientes en 3 pacientes se realiz3 RNM encontr3ndose en los 3 pacientes imagen nodular izquierda. En la tabla 12 se documentan los resultados en los estudios de imagen.

Tabla 12. Hallazgos por tomograf3a en pacientes con hiperaldosteronismo primario

Hallazgo	%
Imagen nodular	59.4
Normal	18.9
Crecimiento unilateral	8.1
Tumor abdominal	2.6
Tumor renal	2.6

CATETERISMO DE VENAS SUPRARENALES

De los 37 pacientes se realiz3 cateterismo de venas suprarrenales en un 27% (10 casos) En 5 pacientes se obtuvo un cateterismo exitoso de los cuales 4 lateralizaron hacia la

glándula suprarrenal izquierda y un caso no lateralizó catalogándose como hiperplasia adrenal bilateral. De éstos pacientes al comparar los hallazgos encontrados en TAC, en 2 casos fue concordante con el hallazgo tomográfico y en 2 casos no se correlacionó con los hallazgos encontrados en tomografía. En 2 casos que hubo lateralización se realizó adrenalectomía izquierda y los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con la TAC y el cateterismo, sin embargo, ninguno de los 2 pacientes cumplió criterios de curación en sus niveles de TA, atribuyéndose la causa al tiempo de evolución del hiperaldosteronismo. De los 3 casos restantes, 1 caso demostró secreción bilateral por lo que se encuentra en tratamiento farmacológico con mejoría en sus niveles de TA. Dos casos en que se demostró lateralización izquierda no se sometieron a tratamiento quirúrgico y se encuentran con tratamiento farmacológico.

En 5 pacientes en los cuales el cateterismo no fue exitoso, 2 pacientes se sometieron adrenalectomía considerando el hallazgo en tomografía y un paciente presentó criterio de curación en sus niveles de TA y normalización de K. Dos pacientes han sido considerados como de etiología no determinada y se encuentran con tratamiento farmacológico con espironolactona con mejoría de su nivel de TA y un paciente por pruebas bioquímicas se ha clasificado como HIF. Se describe en las tablas 13 y 14 los hallazgos encontrados. Al asumir un valor de corte de cortisol de vena adrenal de cada lado / cortisol de vena cava inferior ≥ 1.1 , el cateterismo fue selectivo en el 50% de los casos. De estos el 80% lateralizó al lado izquierdo y no lateralizó en el 20 %. Al asumir un valor de corte de cortisol de vena adrenal de cada lado / cortisol de vena cava inferior ≥ 3 , el cateterismo fue selectivo en el 20% (2 casos) y el 50% de estos lateralizó hacia el lado izquierdo. Un 50% (1 caso) no lateralizó. Con un cateterismo selectivo, una relación aldosterona/cortisol / aldosterona/cortisol contralateral ≥ 2 proporcionó un diagnóstico etiológico concluyente en el 60% de los casos. Se realizó cateterismo con infusión de ACTH, en los dos casos el cateterismo no fue exitoso. Se describe en la tabla 13 los valores encontrados en 10 pacientes que se realizó cateterismo.

Tabla 13. Cateterismo de venas suprarrenales

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AVAD (ng/dl)	2	21	1318.7	5	40	165	21	15	2	109
AVAI (ng/dl)	96	6150	1463	21	4363	579	29	38	13	92
AVC (ng/dl)	7	1110	895.8	13	10	9	33	14	10	1
CVAD (ng/dl)	14	6	14.4	11.7	1230	120	5	13.3	17	123
CVAI (ng/dl)	129	124	43.2	14.1	1438	17	81	58.9	17.8	59.6
CVC (ng/dl)	12	8	17.6	9.8	16.7	9	8	32	20.5	12.5
CVAD/ CVC (ng/dl)	1.1	0.75	0.8	1.1	73	13.3	0.6	0.4	0.8	9.8
CVAI/ CVC	10.7	15.5	2.4	1.4	86.1	1.8	10.1	1.8	0.8	4.7

(ng/dl)										
AVAD/ CVAD (ng/dl)	0.1	NV	NV	0.4	0.03	1.3	NV	NV	NV	0.8
AVAI/ CVAI (ng/dl)	0.7	NV	NV	1.4	3.03	34	NV	NV	NV	1.5
A/C	7	NV	NV	3.5	101	26	NV	NV	NV	1.8

Se describen en la tabla 14 las características y los hallazgos encontrados en cinco pacientes en los que el cateterismo fue exitoso. Se realizó una correlación intraclass (kappa= 0.387, IC: 0.793-0.917) lo cual indica que no hay buena concordancia.

Tabla 13. Cateterismo exitoso de venas suprarrenales (n= 5)

Características de pacientes	Qx	RHP	AVAD (ng/dl)	AVAI (ng/dl)	CVAD (ng/dl)	CVAI (ng/dl)	Relación A/C
Hombre, 44 años, K 3.6 mEq/l, TAC normal, PAC/PRA 63.7	No		2	96	14	129	0.1/0.7 7
Mujer, 33 años, K 4.1 mEq/l, TAC imagen nodular izquierda, PAC/PRA 168.3	Sí	Hiperplasia	5	21	11.7	14.1	0.4/1.4 3.5
Hombre, 67 años, K 3.7, TAC crecimiento glandular izq., PAC/PRA 25, prueba de confirmación SS positiva	Sí	Hiperplasia	40	4363	1230	1438	0.3/3.03 101
Hombre, 72 años, K 2.9, TAC normal, PAC/PARA 82	No		165	579	120	17	1.3/34 26
Mujer, 48 años, K 4.3, TAC normal, PAC/PRA 30	No		109	92	123	59.6	0.8/1.5 1.8

K: potasio sérico, TAC: tomografía axial computarizada, AVAD: aldosterona vena adrenal derecha, AVAI: aldosterona vena adrenal izquierda, CVAD: cortisol vena adrenal derecha, CVAI: cortisol vena adrenal izquierda, A/C: aldosterona/cortisol

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se sometieron a adrenalectomía unilateral el 75.7% (28 pacientes) siendo laparoscópica en 26 pacientes y abierta en 2 pacientes. El 24.3 % recibieron tratamiento médico. (Tabla 15). Se presentan los resultados de los pacientes con seguimiento (n= 26) después de la cirugía.

Tabla 15. Tratamiento recibido

	Tratamiento quirúrgico (n= 26)	Tratamiento médico (n= 9)
Género		
Mujeres n (%)	19 (73)	3 (33.3)
Hombres n (%)	7 (26.9)	6 (66.7)
Edad (años)	39.5 ± 11.8	42.5 ± 17.8
Presión arterial sistólica (mmHg)	121.3 ± 15.05	146.6 ± 29
Presión arterial diastólica (mmHg)	76.2 ± 10.5	101 ± 37.8
No. de antihipertensivos	2 (1-3.5)	3 (2-3)

Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar o mediana (intervalo intercuartilar)

CRITERIOS DE CURACIÓN: TENSION ARTERIAL MENOR DE 140/90 SIN MEDICAMENTOS CON NIVEL DE POTASIO NORMAL A UN AÑO DE SEGUIMIENTO

De los 28 pacientes en quienes se realizó cirugía pacientes las características demográficas y los niveles de presión arterial preoperatorios y postoperatorios se analizaron en 26 casos. Se evaluó curación en 25 casos debido a que 2 pacientes no regresaron al seguimiento y un paciente murió. En 44% (11 casos) hubo resolución con normalización de los niveles de potasio sin medicamentos y en el 56% (14 pacientes) no hubo resolución de la HTA. (Tabla 16).

Tabla 16. Resolución de hipertensión en pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente (n= 26)

Características	Total (n= 26)	Resolución de Hipertensión		OR	P
		Si (n= 11)	No (n= 14)		
Edad	39.5 ± 11.8	33.8 ± 9.1	44 ± 12	1.09 (0.99-1.21)	0.058
Sexo					
Mujeres n (%)	19 (76)	9 (81.8)	10 (71.4)	1.8	0.549
Hombres n (%)	7 (24)	2 (18.2)	4 (28.6)	(0.26-12.3)	
Tensión arterial sistólica pre-operatoria (mmHg)	146.8 ± 23.6	131.8 ± 17.7	157 ± 21.7	1.0 (1.01-1.13)	0.018
Tensión arterial diastólica pre-operatoria (mmHg)	92.96 ± 14.1	86 ± 8.8	98 ± 15.4	1.09 (0.99-1.21)	0.061
Duración de la hipertensión (años)	7.5 ± 5.96	6.2 ± 6.4	10.0 ± 6.0	1.11 (0.96-	0.134

				1.28)	
Tensión arterial sistólica post-operatoria (mmHg)	121.3 ±15.05	114.8 ± 8.05	126 ± 17.1	1.07 (0.99-1.16)	0.084
Tensión arterial diastólica post-operatoria (mmHg)	76.2 ± 10.5	72 ± 7.4	79 ± 11.7	1.06 (0.97-1.16)	0.137
% de pacientes con ≤2 antihipertensivos pre-operatorios n (%)	15 (57.7)	7 (63.6)	5 (35.7)	2.04 (0.95-10.55)	0.394
Nivel de potasio pre-operatorio (mEq/l)	3.27 ± 0.76	1.3±0.5	1.6±0.5	0.981 (0.33-2.83)	0.972
AHF de HTA n (%)	19 (76)	9 (81.8)	11 (78.5)	1.22 (0.16-9.01)	0.840
PAC/PRA post-operatorio*	6.4 ± 6.1	3.8 ± 2.3	7.7 ± 6.9	1.14 (0.825-1.60)	0.410

Todos los valores se expresan en porcentajes excepto HbA1c que se expresa en porcentaje, promedio con ± desviación estándar
 *Determinado en 9 pacientes

PACIENTES CON MEJORÍA: T/A MENOR DE 140/90 CON MENOR NÚMERO DE MEDICAMENTOS

De los 25 pacientes en quienes se tuvo seguimiento el 56% (14 pacientes) tuvieron niveles de potasio normales y de éstos el 85.7 % (12 pacientes) disminuyeron sus niveles TAS ($p < 0.001$) y TAD ($p < 0.001$). El número de antihipertensivos antes del tratamiento quirúrgico fue de 3 (2 – 4.5) y posterior al tratamiento quirúrgico disminuyó a 2 (1 – 2) ($p = 0.012$).

En 14.2 % (2 pacientes) no hubo mejoría de su nivel de TAS ni TAD, siendo sus valores después del tratamiento 160 y 100 mmHg en ambos pacientes, respectivamente. El número de antihipertensivos en estos dos pacientes se incrementó posterior al tratamiento quirúrgico 2.5 (2 – 3) ($p = 0.012$) con uso de espironolactona. Tabla 17

Tabla 17 Características de los pacientes que se operaron sin resolución de HTA clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de mejoría de la HTA

Características	No resolución de HTA con mejoría (n= 12)	No resolución de HTA sin mejoría (n= 2)
Edad (años)	43 ±10.63	34 ±18
Género		
Mujeres n (%)	9 (75)	1
Hombres n (%)	3 (25)	1
Tensión arterial sistólica pre-operatoria	159.1 ± 23.9	150 ± 14.1

(mmHg)		
Tensión arterial sistólica post-operatoria	120.8 ± 11.6	160 ± 0
(mmHg)		
Tensión arterial diastólica pre-operatoria	98.6 ± 17.2	95 ± 7.07
(mmHg)		
Tensión arterial diastólica post-operatoria	76.1 ± 9.7	100 ± 0
(mmHg)		
Duración de la hipertensión (años)	9.4 ± 5.6	16 ± 1
Número de antihipertensivos preoperatorios	3 (2 – 4.5)	1 (1.5 – 2)
Número de antihipertensivos postoperatorios	2 (2 – 1)	2.5 (2 – 3)
Nivel de potasio pre-operatorio (mEq/l)	3.1 ± 0.85	3.9 ± 0.2
Nivel de potasio post-operatorio (mEq/l)	4.4 ± 0.5	4.15 ± 0.15
AHF HTA (%)	83.3	100
PAC/PRA postoperatorio*	7.7 ± 6.9	-

AHF: antecedentes heredofamiliares, HTA: hipertensión arterial, PAC/PARA: cociente aldosterona/actividad plasmática de renina
*Realizado en 6 pacientes

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 71.15 ± 91.84 meses (1.38 – 241.58).

De los 28 pacientes que se realizó tratamiento quirúrgico en 32% (9 casos) se midió PAC/PRA postoperatorio con una media de 6.42 ± 6.5 e intervalo 1 – 20. Los 12 pacientes que no curaron pero mejoraron posterior a la cirugía tuvieron PAC/PRA postoperatorios normales.

TRATAMIENTO MÉDICO

Nueve pacientes no se operaron, 6 pacientes (66 %) mejoraron con tratamiento médico al añadir espironolactona en 88.8% de los casos. El nivel de TA sistólica su ingreso fue de 145.6 ± 14.9 y después de añadir espironolactona fue 128.3 ± 11.6 mmHg (p= 0.67). La TA diastólica a su ingreso fue de 93.3 ± 10.3 y luego de añadir espironolactona fue de 83.3 ± 12.1 mmHg (p= 0.76), 3 pacientes no mejoraron a pesar del tratamiento en los niveles de TA sistólica (p = 0.694) y TA diastólica (p= 0.879) con el mismo número de antihipertensivos.

Tabla 18. Características de los pacientes que recibieron tratamiento médico con y sin mejoría de HTA

Características	Mejoría de HTA (n= 6)	Sin mejoría de HTA (n= 3)
Edad (años)	53 ± 11.7	21.3 ± 1.2
Género		
Mujeres n (%)	2 (33.3)	1 (33.3)
Hombres n (%)	4 (66.7)	2 66.6
Tensión arterial sistólica pre-tratamiento (mmHg)	145.6 ± 14.9	153.3 ± 15.27
Tensión arterial sistólica post-tratamiento (mmHg)	128.3 ± 11.6	185.3 ± 17.47
Tensión arterial diastólica pre-tratamiento (mmHg)	93.3 ± 10.3	116.6 ± 5.77

Tensión arterial diastólica post-tratamiento (mmHg)	83.3 ± 12.1	103.3 ± 15.27
Duración de la hipertensión	38.3 ± 6.84	4.3 ± 2.62
Número de antihipertensivos pre-tratamiento	3 (3 – 4)	3 (2.5 – 3)
Número de antihipertensivos post-tratamiento	4 (3 -4)	3 (2.5 -4)
Nivel de potasio pre-tratamiento (mEq/l)	3.7 ± 0.55	3.3 ± 3.3
Nivel de potasio post-tratamiento (mEq/l)	4.3 ± 0.14	3.5 ± 0.1

Los valores se expresan en porcentajes, promedio con ± desviación estándar

FACTORES ASOCIADOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS A LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El 65% de los pacientes con adenomas (13 pacientes) y el 40% (2 pacientes) de las hiperplasias unilaterales tuvieron potasio <3.5 mEq/l. El 35 % (7 pacientes) de los adenomas, 60% (3 pacientes) de hiperplasias unilaterales y el 75 % (6 pacientes) de los no determinados tuvieron potasio >3.5 meq. Los hallazgos descritos y las características generales y de laboratorio en pacientes con potasio menor y mayor a 3.5 se describen en la tabla 19.

Tabla 19. Características de los pacientes con hiperaldosteronismo primario con y sin hipokalemia

	Hipokalemia (n= 19)	Normokalemia (n= 18)	P
Edad (años)	40.58 ± 15.9	42.17 ± 13.232	0.745
Género	14 mujeres 5 hombres	10 mujeres 8 hombres	
Tiempo de evolución hasta el diagnóstico (años)	9.2 ± 8.6	8.2 ± 4.9	0.683
Tensión sistólica al ingreso (mmHg)	151.5 ± 25.8	144.6 ± 17.5	0.351
Tensión diastólica al ingreso (mmHg)	97.6 ± 19	92.3 ±	0.309
ARP ng/dl/h	0.1721 ± 0.11028	0.5311 ± 0.44525	0.004
PAC ng/dL	90.04 ± 123.2	51.26 ± 41.22	0.213
PAC/PRA	605.22 ± 687.66	214.97 ± 251.07	0.030
RCV muy alto (%)*	46.7	46.7	0.228
RCV alto (%)*	0	20	
RCV moderado (%)*	6.7	0	

RCV bajo (%)*	46.7	33.3	
Número de antihipertensivos al ingreso	2.0 (1 – 3.5)	2.5 (2 – 3)	0.685

ARP: actividad de renina plasmática, PAC: concentración de aldosterona, PAC/PRA: cociente aldosterona/renina, RCV: riesgo cardiovascular.

Todos los valores se expresan en porcentajes excepto HbA1c que se expresa en porcentaje, promedio con \pm desviación estándar excepto el número de antihipertensivos que se expresa en valor intercuartilar

*Se pudo estimar el riesgo CV en 30 pacientes (15 con hipokalemia y 15 sin hipokalemia)

UTILIDAD DE LA TAC Y RESONANCIA EN DIAGNÓSTICO DE ADENOMA

Se evaluó la utilidad de la TAC en el diagnóstico definitivo tanto de adenoma como hiperplasia unilateral, en 18 pacientes con adenoma y 4 casos de hiperplasia unilateral. Se encontró que en 94% de los adenomas diagnosticados con TAC coincidieron con el diagnóstico final y en el caso de las hiperplasias en un paciente se encontró crecimiento glandular unilateral en la TAC (Tabla 20).

Tabla 20. Hallazgos en TAC de pacientes con adenoma e hiperplasia unilateral

Diagnóstico final	TAC	%
Adenoma	Adenoma	94
Hiperplasia unilateral	Crecimiento Glandular unilateral	25

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En 30 pacientes que se obtuvieron los datos completos y considerando que se establece que pacientes con diabetes mellitus, presión arterial sistólica sostenida ≥ 160 mmHg o antecedentes de enfermedad vascular aterosclerótica (cardíaca o cerebral) son pacientes considerados de muy alto riesgo se realizó clasificación de riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham antes del tratamiento médico o quirúrgico y se obtuvo que el 63.3% tuvieron muy alto riesgo. Se consideró un riesgo cardiovascular bajo la probabilidad de enfermedad cardiovascular a 10 años $< 5\%$, moderado entre 5 y 9%, alto de 9 a 14% y muy alto $> 15\%$.

Tabla 18. Riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham en pacientes con hiperaldosteronismo primario (n= 30)

Clasificación	Porcentaje Framingham
Riesgo bajo	40
Riesgo moderado	3.3
Riesgo añadido alto	10
Riesgo añadido muy alto	46.7

Discusión

En los últimos años han aumentado las publicaciones que señalan al hiperaldosteronismo primario como la principal causa de hipertensión de origen endocrinológico. En México se han publicado pocos estudios acerca de su prevalencia y sus características clínicas.

Se describen 37 pacientes con HP. Se encontró mayor frecuencia en mujeres, hallazgo similar a otras series,^{33, 36, 37} aunque en otros estudios se ha descrito en mayor porcentaje en hombres.^{38, 39}

La edad media de diagnóstico en nuestra serie fue de 41 años (17 a 72 años), este hallazgo difiere a lo encontrado por Abad *et al*⁴⁰ que describe una edad media de 56.9 años, así la aparición en pacientes menores de 40 años nos indica que esta entidad debe sospecharse en estos grupos de población, Mosso *et al*³⁵ describe que los pacientes hipertensos con HP son más jóvenes que los pacientes con HTA esencial, éste dato es importante ya que al tener una expectativa de vida prolongada la instauración de tratamiento específico aportará beneficio para el paciente.

Se observan en nuestro estudio niveles de tensión arterial sistólica y diastólica previas al diagnóstico en promedio de 148 y 95, respectivamente que corresponden a HTA estadio I y concuerda con lo encontrado en otras series^{5, 36} sin embargo, Rossi *et al*³³ reporta en su población de estudio niveles de TA en adenomas y en hiperplasias bilaterales en cifras de 178/105 y 165/105, respectivamente que corresponden a estadio II de HTA. El número de antihipertensivos en nuestra población al ingreso fue de 2 (1.5 – 3.5).

Es conocido que cierto grupo de pacientes tiene mayor prevalencia de HP por lo cual deben ser estudiados. Entre ellos se encuentran los pacientes con HTA moderada a grave, HTA resistente al tratamiento, HTA asociada a hipokalemia, hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos, tumores adrenales asociados a HTA, hipertensión de inicio temprano o historia de HTA en familiares de primer grado.^{5, 34} En nuestra serie se confirma que las principales causas que llevaron a realizar el tamizaje de HP fueron HTA + hipokalemia (29.7%) e HTA refractaria (24.3 %) que coincide con los hallazgos descritos originalmente por Conn, sin embargo, otros autores describen que el motivo de estudio más frecuente es la HTA refractaria.^{5, 38}

Se ha descrito el papel deletéreo de la aldosterona en el metabolismo de los hidratos de carbono.⁴¹ En esta serie encontramos que el 13.5% de la población presentó diabetes y el 21.9% tuvieron glucosa alterada en ayunas. El control de los pacientes diabéticos fue aceptable, con HbA1c de 7.6%. En un estudio realizado en 85 pacientes que comparó pacientes con HTA esencial vs HP, se encontró que 8.2% de los pacientes tuvieron DM2 y la proporción fue mayor en los pacientes con HP, nuestros hallazgos en relación con los niveles de glucosa alterada en ayuno difieren de lo encontrado en el estudio mencionado en el cual el 54.2 % de los pacientes analizados tenían hiperglucemia en ayuno.¹⁷

Varios estudios han demostrado que los pacientes con HP podrían estar en mayor riesgo de daño a órganos diana (hipertrofia ventricular, mayor tasa de excreción urinaria de albúmina y disfunción renal parcialmente reversible) que los pacientes con hipertensión

esencial. Los pacientes con HP tienen una tasa mayor de eventos cardiovasculares (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, fibrilación atrial). En nuestro estudio el 81% de los pacientes estudiados con ecocardiografía tuvieron cardiopatía hipertensiva, no se encontraron pacientes con daño renal evidente ni incipiente y el 8% tuvo antecedente de evento cardiovascular. Un estudio publicado informó que la prevalencia de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, eventos cerebrovasculares y arritmias) fue mayor en HP que en pacientes con HTA esencial. La edad avanzada y la duración mayor de la hipertensión se asociaron independientemente con mayor riesgo cardiovascular.⁴² En nuestra población la duración de la HTA fue de 8.7 ± 7.2 años, cifra menor a la encontrada por Fallo *et al*¹⁷ que obtuvo una media de 12 ± 9.25 años.

Los pacientes con HP tienen un claro aumento del riesgo cardiovascular, en nuestro estudio utilizamos la escala de Framingham para estimar el riesgo cardiovascular (RCV). Se describe que el 46.7% de los pacientes tuvieron RCV muy alto. Este aumento de riesgo probablemente se relacione con los efectos deletéreos que produce la exposición prolongada a concentraciones elevadas de aldosterona⁴³

En relación al diagnóstico definitivo, es decir, el diagnóstico final tras las pruebas de imagen y a pruebas funcionales incluyendo el cateterismo con toma de muestras, encontramos 20 adenomas, 5 hiperplasias unilaterales, 1 hiperplasia bilateral, 2 HIF, 1 tumor suprarrenal y 8 casos no determinados. Estos hallazgos son similares a los hallazgos encontrados en una población similar a la nuestra,³⁸ sin embargo, difieren de lo descrito en otras series en las que se encuentra como principal causa la hiperplasia bilateral.^{44,45} La etiología en nuestro estudio posiblemente sea debido al número de casos no determinados que pueden subestimar los casos con hiperplasia bilateral idiopática.

En los últimos años se ha discutido ampliamente sobre el valor diagnóstico del cociente aldosterona/actividad renina plasmática (PAC/PRA), mientras más elevado sea el cociente, más indicativo es de posible HP.^{29,23, 46} En ésta serie se obtuvo un PAC/PRA con un promedio de 415 ± 552.5 ng/dl que es altamente sugestivo para el diagnóstico de HP y que es mayor a hallazgos descritos por otros autores¹⁷ que reportan un PAC/PRA en 85 pacientes de 224 ± 16 y similar a lo encontrado por Abad *et al* en 157 pacientes con HP con un PAC/PRA 425 ± 1.301 , con un intervalo de 25 a 2935.⁴⁰

La utilización de la relación aldosterona/APR ha recibido críticas, ya que valores bajos y aún indetectables de renina son comunes en pacientes adultos ancianos e hipertensos de larga evolución, lo que aumenta la relación aldosterona/PRA aún en presencia de aldosterona sérica normal.²³

Algunos servicios como los de Torino (Italia), Rochester (EUA) y Singapur, adoptan la relación aldosterona/PRA asociada a un valor mínimo de aldosterona sérica para el tamizaje del HP con el objetivo de reducir el número de falsos positivos⁵². Mulatero *et al*¹⁶ consideran la relación aldosterona/PRA elevada en asociación con aldosterona sérica mayor a 15 ng/dL como método de tamizaje ideal para el diagnóstico del HP. Por otra parte, otros autores^{34,47} advierten que se debe interpretar la relación aldosterona/PRA con cautela cuando los valores de aldosterona sean menores a 12 ng/dL. Un estudio realizado

en 118 pacientes hipertensos y normokalémicos en la Clínica Mayo, detectó que el 30% de ellos presentaban elevación de la relación aldosterona/PRA, pero sólo el 13% mostraron concentración de aldosterona también elevada.⁴⁸

En el presente estudio, se adoptó el valor de cohorte > 25 para el diagnóstico del HP, independientemente de los valores de aldosterona, priorizándose la mayor sensibilidad de la prueba, aunque solo se encontró un paciente con valores de aldosterona < 15 ng/dl.

Pese al mayor número de falsos positivos cuando eliminamos el valor mínimo de aldosterona sérica en la prueba de tamizaje del HP, estos casos se diferenciarán fácilmente de los verdaderos positivos, mediante las pruebas de supresión.²³

En nuestra población se obtuvo una media en la concentración de actividad de renina plasmática de 0.34 ng/dl/h ± 0.36 con un rango de 0.03 a 1.80 ng/dl/h y de aldosterona fue en promedio de 71.1 ng/dl ± 93.7 con un rango de 8 - 457 ng/dl.

Es conocido que la relación aldosterona/PRA aislada no es suficiente para el diagnóstico del HP. Menos del 50% de los pacientes con relación aldosterona/ PRA elevada no logran suprimir los niveles de aldosterona plasmática o urinaria, tras la sobrecarga salina oral o endovenosa.²³

Series de diversos autores revelan un porcentaje elevado de pacientes con relación aldosterona/ PRA incrementada, que, luego de la realización de la prueba de supresión, se reduce por lo tanto, algunos autores mencionan que las pruebas de supresión son obligatorias para el diagnóstico del HP.²³ En el presente estudio, se realizó la prueba de supresión con infusión de 2 litros de suero fisiológico al 0,9% E.V. en cuatro horas. Se tomó en consideración la presencia de autonomía en la secreción de aldosterona y la presencia de una aldosterona sérica > 10 ng/dl, tras la administración siendo positivo en los 4 pacientes realizados, todos con niveles previos de PAC/PRA > 25 ng/dl.

Las imágenes no logran diferenciar una hiperplasia suprarrenal de una glándula normal, la caracterización en los diferentes subtipos es importante, aunque lo que tiene trascendencia terapéutica es establecer la localización de la hiperproducción hormonal. Algunas pruebas bioquímicas se han sugerido para diferenciar los diferentes subtipos. En nuestra serie en dos pacientes por su edad y sus antecedentes familiares se sospechó hiperaldosteronismo familiar remediable con glucocorticoide (HIF) por lo que se realizó prueba de supresión con dexametasona utilizando como criterio una reducción < 5 ng/dl de aldosterona o supresión $> 80\%$ del valor basal tras la administración de dexametasona encontrándose en los dos casos positivo. En uno de estos casos se realizó prueba de bipedestación con criterio de disminución de $< 30\%$ para adenoma e HIF encontrándose reducción $< 30\%$ con tomografía de adrenales normal por lo que apoyó al diagnóstico de HIF, en ninguno de los dos casos se ha realizado la prueba genética confirmatorio y no hubo respuesta a la administración de glucocorticoide por mal apego al tratamiento. Se ha reportado que la seguridad diagnóstica de la prueba de bipedestación y 18 hidrocorticoide es de 49% y 80% respectivamente⁴⁹ encontrándose éste valor elevado en nuestro paciente lo que apoyó al diagnóstico de HIF.

Las pruebas de imagen (TAC y RMN) han sido cuestionadas y varios trabajos han descrito una especificidad 87 y 92 % respectivamente. La falta de sensibilidad se atribuye a que la mayoría de los adenomas no exceden los 2 cm y nódulos tan pequeños no son detectados por el TAC y RMN.⁵⁷ En nuestra serie se detectó mediante tomografía que el 59.4% tuvieron imagen nodular, el 18.9% fueron normales y el 8.1% presentaron crecimiento unilateral. Al comparar los hallazgos descritos en TAC con el diagnóstico final se encontró que en el 94% de los casos diagnosticados de adenoma por hallazgos histopatológicos fueron reportados como adenomas en TAC, lo cual indica que la TAC continúa siendo un método sensible para diagnóstico de adenomas.

El muestreo venoso es para algunos autores la prueba de referencia para el diagnóstico de hiperproducción hormonal uni o bilateral. No está exento de riesgos, no se recomienda hacer de rutina y se reservaría para los casos donde exista discrepancia entre prueba postural/ pruebas de imagen o ante la opción quirúrgica para asegurar la secreción unilateral.^{50,51} Para determinar lateralización se utilizó los criterios propuestos por Rossy y Young *et al*^{33,34} y se demostró cateterización exitosa en 5 de los 10 pacientes (50%) en los cuales los que tuvieron lateralización izquierda al analizar los hallazgos encontrados en TAC adrenal, no se observó una buena concordancia. Se ha observado en otros estudios tasas más altas de éxito en la cateterización de las venas adrenales, algunos autores mencionan 78%⁵² la Clínica Mayo reporta una tasa de éxito de 96 %.³⁴ Las razones a la cual se ha atribuido la falla a la cateterización se menciona la dificultad para canular las venas suprarrenales, especialmente la derecha.⁵² Observamos en nuestra serie que al asumir un valor de corte de Cortisol de vena suprarrenal derecha / izquierda / Cortisol de vena cava ≥ 1.1 , el cateterismo fue selectivo en el 50 % que difiere de lo encontrado por Rossy *et al*³³ que reportó en una muestra más grande de pacientes selectividad en el 85,7%; en nuestro estudio el 80% de los casos lateralizó en el lado izquierdo, y de forma bilateral en el 20 %. Con cateterismo bilateralmente selectivos, un valor de lado (Aldosterona / Cortisol) / (Aldosterona / Cortisol) lado contralateral ≥ 2 proporcionó un diagnóstico etiológico concluyente de HP en el 60 % de los casos que es menor a lo reportado por Rossy *et al* (79,7%) de los casos. De los 4 casos que lateralizaron 2 pacientes se operaron y los hallazgos encontrados en TAC y por cateterismo se confirmaron en la histopatología, 1 paciente fue catalogado como hiperplasia bilateral y tuvo buena respuesta al tratamiento médico y 2 pacientes no se operaron por decisión del paciente.

Se intervinieron quirúrgicamente 28 pacientes de los cuales se pudo evaluar curación en 25 pacientes, 2 pacientes no regresaron al seguimiento y un paciente murió en el postoperatorio. Observamos normalización de los niveles de potasio en todos los pacientes y se estimó como criterios de curación normalización en los niveles de TA < 140/90 sin medicamentos hasta un año de seguimiento y en los casos que se pudo obtener niveles de PAC/PRA que sean inferiores a 20 ng/dl. En los casos que continuaron tomando antihipertensivos en el seguimiento pero que sus niveles de TA fueron < 140/90 se consideró como no resolución y se clasificó como mejoría y no mejoría sin curación. Con estos criterios se consiguió curación en el 44 % de los casos que

fueron evaluados y hubo mejoría en el 85.7 % de los pacientes y en 14.2 % no hubo resolución de la HTA.

Si bien el tratamiento quirúrgico supone la curación de la mayoría de los adenomas, no es rara la persistencia de HTA tras adrenalectomía, teniendo en cuenta las modificaciones de la pared arterial (remodelado) producidas dependiendo del tiempo de evolución de la HTA y a pesar de que la HTA persista tras adrenalectomía suele ser una forma más leve y de fácil control.⁴⁶ Esto es lo que encontramos en nuestra serie que se observó mejoría en la mayoría de pacientes que no curaron. En un estudio realizado por la Clínica Mayo, donde se valoraba la normalización de la HTA tras adrenalectomía en 97 pacientes, concluían que esto dependía de la menor edad del paciente, ausencia de historia familiar de HTA, menor tiempo de evolución de la HTA y del uso preoperatorio de 2 o menos hipotensores.⁵³ En nuestra serie se confirmaron algunos de estos hallazgos, hubo mayor tendencia de curación en pacientes más jóvenes, y con menor tiempo de evolución de HTA. No hubo diferencia significativa en presencia de historia familiar de HTA o uso de 2 o < antihipertensivos, entre los pacientes que curaron y que no curaron.

Los pacientes en nuestra serie que no se operaron recibieron tratamiento con espironolactona en el 88% y mejoraron en 85.7% de los casos, con mayor número de antihipertensivos en este grupo de pacientes. Se encuentra el caso que se confirmó que fue una hiperplasia bilateral y respondió adecuadamente al tratamiento con espironolactona. Se observó que el grupo de pacientes que no mejoraron tuvieron menos años de diagnóstico, mantuvieron los mismos niveles de potasio e igual número de antihipertensivos que al ingreso, éstos hallazgos encontrados se deben a que de los 3 pacientes que no mejoraron 2 pacientes con HIF no tuvieron mejoría al tratamiento médico por mal apego al tratamiento y en un paciente no se determinó la causa de HP, no regresó al seguimiento y no se instauró tratamiento con espironolactona.

En todos los pacientes que se realizó PAC/PRA postoperatorio se obtuvieron valores < 20 ng/ dl que coincide con los datos descritos en el estudio mencionado de la Clínica Mayo.⁵³

Una comparación de los pacientes con hiperaldosteronismo primario normokalémico vs hipokalémico no reveló ninguna diferencia significativa entre los dos subgrupos con respecto a la edad, la duración de la hipertensión, el riesgo cardiovascular, los niveles de presión arterial sistólica, diastólica y número de antihipertensivos. En los índices bioquímicos como PRA Y PAC, se observaron menores niveles PRA y mayores niveles de aldosterona en el grupo de pacientes con hipokalemia, encontrándose los valores de PAC/PRA más elevados en éste grupo con una diferencia significativa en comparación con el grupo de los pacientes con normokalemia. Abad *et al*⁶ encontró que los pacientes con hipokalemia tienden a presentar unas cifras de actividad plasmática de renina más elevada, y presentan niveles de aldosterona más elevados que los que se presentan en los pacientes con normokalemia sin hipokalemia durante su evolución y no encontraron diferencias significativas en el cociente de aldosterona plasmática y actividad plasmática de renina en los dos grupos de población.

En relación al riesgo cardiovascular Abad *et al* reportó en la distribución de RCV que los los pacientes con hipokalemia parecen presentar un mayor riesgo cardiovascular, aunque no consiguieron una diferencia estadística, en nuestra población encontramos el RCV muy alto en el grupo de hipokalemia y normokalemia, sin diferencia estadística entre ambos grupos ($p= 0.2$).

En esta serie, la mitad de los pacientes con HP presentaron hipokalemia por lo que no se puede desestimar a los pacientes en los cuales exista sospecha clínica y que cursen con niveles normales de potasio ya que aunque presentan valores más bajos de PAC/PRA su comportamiento no difiere de los pacientes con hipokalemia. Esto confirma que la hipokalemia no es la condición característica en los pacientes con hiperaldosteronismo primario.

CONCLUSIONES

1. Las formas más frecuentes de presentación clínica del hiperaldosteronismo primario es la hipertensión más hipokalemia y la hipertensión refractaria.
2. Los adenomas son más frecuentes que la hiperplasia bilateral.
3. Casi el 50% de los hiperaldosteronismos son normokalémicos.
4. El diagnóstico de hiperaldosteronismo y la instauración del tratamiento específico consigue el control óptimo de la presión arterial y la resolución de la hipokalemia.
5. Los estudios bioquímicos para confirmación y localización bioquímica fueron determinantes para el diagnóstico.
6. El cateterismo de venas adrenales en nuestro estudio tuvo una tasa de éxito del 50% utilizando el cociente de selectividad cortisol vena/ cortisol vena cava ≥ 1 .
7. El hipertenso con hiperaldosteronismo primario presenta muy alto riesgo cardiovascular.
8. La detección de los pacientes con hiperaldosteronismo primario sin hipokalemia continúa siendo un reto diagnóstico, puesto que no existe un cuadro clínico ni bioquímico que los caracterice.

BIBIOGRAFIA

1. Joya Galeana Joaquín Gerado, Yáñez-Jácome Julio César, Martínez-Elizondo Gabriela, Juárez-Rico María del Sagrario, Stempa-Blumenfeld Oded, Escudero-Liconá Irineo. Prevalencia de hiperaldosteronismo primario en pacientes hipertensos en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol. 18, No. 3 • Julio-Septiembre 2010 : 135 - 140
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) JAMA. 2003. May 289(19): 2560-72
3. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart R A, Behrenbeck TR, Geraci SA. Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. Int J Cardiol. 2008. Feb 20; 124 (1): 6 - 21.
4. Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. Postgrad Med J. 2001, Oct; 77(912): 639 - 44
5. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet. 2008, Jun 7; 371(9628):1921–6.
6. Abad Cardiel María TESIS DOCTORAL Presentaciones clínicas del hiperaldosteronismo primario en hipertensos
7. Bunda S, Liu P, Wang Y, Liu K, Hinek A. Aldosterone induces elastin production in cardiac fibroblasts through activation of insulin-like growth factor-I receptors in a mineralocorticoid receptor-independent manner. Am J Pathol. 2007 Sep; 171(3):809-19.
8. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog Cardiovasc Dis. 2010 Mar-Apr; 52(5):401-9.
9. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rüdiger F, Nickel C, Beuschlein F, Reincke M. Confirmatory testing in normokalemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. Eur J Endocrinol 2006 Jun;154(6):865-73.
10. Rossi Gian Paolo D. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2011, 12:27–36
11. NM. Kaplan. Hipertensión clínica. . 5ª edición. Capítulo 1: 1-16
12. Young F. William. Clinical Primary aldosteronism: Renaissance of a syndrome Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Endocrinology. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66(5):607.
13. Conn JW: The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. Harvey Lect. 1966-1967; 62:257-91.

14. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli . High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens*. 2002 Oct; 15(10 Pt 1):896-902.
15. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, Palacio A, Temponi D, Luster K, Chapman A. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31(1)
16. Mulatero P, Stowasser M, Loh K, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3):1045-50.
17. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb; 91(2):454-9.
18. Matrozkova J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting Plasma Glucose and Serum Lipids in Patients with Primary Aldosteronism A Controlled Cross-Sectional Study. *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):605-10
19. Grim CE: Evolution of diagnostic criteria for primary aldosteronism: why is it more common in «drugs-resistant» hypertension today? *Curr Hypertens Rep*. 2004 Dec; 6(6):485-92.
20. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2008 Aug; 26(8):1708-9.
21. Mories Álvarez M^a.T. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Pseudohiperaldosteronismo. Otros trastornos por exceso de mineralocorticoides *Medicine*. 2008,10(15):976-85
22. Travis J .McKenzie, MDa, Joseph B.Lillegard, MD, PhDa, William F. Young, Jr., MDb, Geoffrey B.Thomson, MDa. Aldosteronomas *Surg Clin North Am*. 2009, Oct 89: (5) 1241–53
23. Funder, JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. Sep 93 (9): 3266-3281.
24. Rayner B. Primary aldosteronism and aldosterone-associated hypertension. *J Clin Pathol*. 2008, Jul; 61 (7) : 825-831
25. Guerra Rocío Alfayate, García Lacalle Concepción, Álvarez García Elías, Audí Parera Laura, Casatmijana Abellà Roser, Granada Ybern María Luisa, Oriola Ambrós Josep, Torregrosa Quesada María Eugenia. Catálogo de pruebas funcionales en endocrinología Grupo de trabajo de Laboratorio de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) en colaboración con la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC): 35 - 41

26. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007 Jul; 25(7):1433-42.
27. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2618-23
28. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism. The Japan Endocrine Society. 2009. *Endocr J*. 2011;58(9):711-21
29. Mulatero P, Bertello C, Garrone C, Rossato D, Mengozzi G, Verhovez A, et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):e26-7
30. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec; 85(12):4526-33.
31. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J .Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1; 151(5):329-37.
32. Young, W.F. Jr & Klee, G.G. (1988) Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988 Jun; 17(2):367-95.
33. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar; 86(3):1083-90.
34. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan; 70(1):14-7.
35. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003 Aug; 42(2):161-5.
36. Silva Ribeiro Maria Jacqueline, Albuquerque de Figueiredo Neto José, Viriato Memória Edson, De Castro Lopes Maíra, Dos Santos Faria Manuel, Salgado Filho Natalino, Castro de Oliveira Thiara. Prevalencia del Hiperaldosteronismo Primario en una Liga de Hipertensión Arterial Sistémica *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2):38-44
37. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R y cols. Primary Hyperaldosteronism. *Arch Surg*. 2006 May;141(5):497-502
38. Gallego S., A. Covarsí, J. Luengo, P. González, M. A. Suárez y R. Novillo. Nuestra experiencia en el hiperaldosteronismo primario *Nefrología*. Volumen 27. Número 6. 2007
39. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of Primary Aldosteronism among Asian Hypertensive Patients in Singapore *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug; 85(8):2854-9.

40. Abad María, Alvarez-Alvarez Beatriz, Luque-Fernandez Loreto, Fernández Cristina, Fernández-Cruza Arturo y Martell-Clarosa Nieves, Hipertensión por hiperaldosteronismo: más lesión cardíaca, mayor riesgo cardiovascular *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):47–52
41. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Mar-Apr;52(5):401-9
42. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):80-5
43. 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 Apr 19;45(8):1243-8.
44. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, Mechelhoff D, Tauber R, Diederich S. Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clin Chem.* 2004 Sep; 50(9):1650-5. Epub 2004 Jul 9.
45. Pérez Pérez AJ: Hiperaldosteronismo primario: subtipos y diagnóstico de localización. *Hipertensión* 18: 257-62, 2001.
46. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM: Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2005 Apr;16(3):114-9.
47. Passos VQ, Martins LAL, Pereira MAA, Kater CE. Hiperaldosteronismo primario revisitado. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001; 45: 285-301.
48. Krakoff LR. Screening for primary aldosteronism: progress and frustration. *J Hypertens.* 2006 Apr; 24 (4):635-7.
49. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism Surgery. 2004 Dec;136 (6):1227-35.
50. Hambling C, Jung RT, Browning MC, Gunn A, Anderson JM: Primary hyperaldosteronism —evaluation of procedures for diagnosis and localization. *Q J Med.* 1993 Jun; 86(6):383-92.
51. Harper R, Ferrett CG, McKnight JA, McIlrath EM, Russell CF, Sheridan B, Atkinson AB: Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the preoperative localization of aldosterone- secreting adrenal adenomas. *QJM.* 1999 Nov; 92(11):643-50.
52. Geisinger MA, Zelch MG, Bravo EL, Risius BF, O'Donovan PB, Borkowski GP. Primary Hyperaldosteronism: Comparison of CT, Adrenal Venography, and Venous Sampling. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Aug; 141(2):299-302.
53. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, Van Heerden JA: Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21; 135(4):258-61.