



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“FACTORES ASOCIADOS A UNA DISMINUCIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN
GLOMERULAR ESTIMADA EN PACIENTES CON HIPERALDOSTERONISMO
PRIMARIO POSTERIOR AL TRATAMIENTO (QUIRÚRGICO O MÉDICO)”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE: ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. JONATHAN GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

TUTORES: DRA. PATTSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS

DR. ERNESTO SOSA EROZA

Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2023





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.

DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 20 de abril de 2023**

M.C. PATTSY ETUAL ESPINOSA CARDENAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Factores asociados a una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada en pacientes con hiperaldosteronismo primario posterior al tratamiento (quirúrgico o médico)** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-072

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impresión

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

FACTORES ASOCIADOS A UNA DISMINUCIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA EN PACIENTES CON HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO POSTERIOR AL TRATAMIENTO (QUIRÚRGICO O MÉDICO)

DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

PATSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

ERNESTO SOSA EROZA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ÍNDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	15
JUSTIFICACIÓN:	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS.....	16
DISEÑO.....	17
MÉTODOS	17
MUESTREO	17
DEFINICION DE VARIABLES.....	18
PROCEDIMIENTOS GENERALES	19
ASPECTOS ÉTICOS	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	22
ANÁLISIS DE RESULTADOS:	23
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	33
ANEXO1.....	34
ANEXO 2.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	37

RESUMEN

ANTECEDENTES:

El hiperaldosteronismo primario es la causa más frecuente de hipertensión endócrina, acercándose al 20% de los casos con hipertensión resistente a tratamiento. Uno de los principales efectos del hiperaldosteronismo es el deterioro de la función renal que se ve enmascarado por la hiperfiltración mientras los niveles de aldosterona se encuentran elevados y se hace evidente posterior al tratamiento quirúrgico o el inicio del tratamiento farmacológico. No existen estudios en población mexicana que identifiquen cuál es la prevalencia e intensidad del deterioro de la función renal posterior al inicio del tratamiento del hiperaldosteronismo, ni cuáles son los factores asociados a una mayor disminución de la tasa de filtración glomerular. Considerando que la prevalencia de DM2, obesidad es alta y que desconocemos el tiempo de retraso en el diagnóstico que tenemos en nuestra población, es probable que los factores asociados a un mayor deterioro de la función renal sean diferentes a los reportados en el resto de la literatura mundial.

OBJETIVOS:

El objetivo de este estudio fue determinar la magnitud en el cambio de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) tras el inicio del tratamiento (quirúrgico o farmacológico) en los pacientes con hiperaldosteronismo primario diagnosticados y tratados en el HE CMNSXXI. Y determinar si la edad, los niveles de aldosterona basales, los niveles de renina basales, el antecedente de diabetes mellitus, el IMC y la duración de la hipertensión son factores asociados a una mayor disminución de TFGe en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario de acuerdo al algoritmo propuesto por la Endocrine Society en el 2016 que hayan sido diagnosticados y tratados (quirúrgica o farmacológicamente) en esta UMAE entre enero 2017 y diciembre 2022. Se recabaron las variables de interés del expediente físico y electrónico. Se llevó a cabo análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis de asociaciones se dividió a la población en 2 grupos de acuerdo al cambio en su TFGe, aquellos con $\Delta\text{TFGe} \geq 10$ ml/min y aquellos con $\Delta\text{TFGe} < 10$ ml/min. Se comparó la edad, niveles de aldosterona basales, niveles de renina basales, IMC, antecedente de DM2 y duración de la hipertensión entre los 2 grupos utilizando una X² / Prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y una T Student o U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución.

RESULTADOS:

Se incluyeron 30 pacientes con hiperaldosteronismo primario; 18 fueron tratados con cirugía (suprarrenalectomía laparoscópica) y 12 con tratamiento médico (espironolactona, con una mediana de dosis máxima de 100 mg/d (RIQ 62.5-200)). La mediana de TFGe antes del tratamiento fue de 91.5 (RIQ 58-101) ml/min para el total de los pacientes. El porcentaje de pacientes que tuvieron una disminución mayor a 10 ml/min fue del 68% a los 3 meses, 75% a los 6 meses y 62% a los 12 meses. Esta disminución en TFGe tuvo una mediana de -20 ml/min (RIQ -32- -2.5) a los 12 meses para el total de los pacientes, muy similar a la mediana reportada en los pacientes posoperados (-20.5ml/min (RIQ -27.5- -3.5)); mientras que en los pacientes en tratamiento

farmacológico fue de -6 ml/min (RIQ -33- -6), sin ser significativamente diferentes. a los 6 meses postratamiento, se encontró que los pacientes con una disminución >10 ml/min de la TFGe utilizaban una mayor cantidad de antihipertensivos al diagnóstico, tenían una mayor TFGe antes del tratamiento, una menor proporción de dislipidemia y un porcentaje mayor habían recibido tratamiento quirúrgico. Sin embargo estas diferencias no se conservaron en la comparación realizada a los 12 meses

CONCLUSIONES:

Más de la mitad de los pacientes tuvieron una disminución de la TFGe >10 ml/min a los 12 meses del tratamiento. No existe una diferencia estadísticamente significativa en la proporción ni en la magnitud de la disminución en la TFGe entre los pacientes tratados farmacológicamente o con cirugía. En este estudio no encontramos factores de riesgo asociados a una disminución >10 ml/min de la TFGe.

ANTECEDENTES

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO Y SUS EFECTOS

El hiperaldosteronismo primario es la forma más común de hipertensión secundaria. Las tres características que definen al HAP son la hipertensión arterial sistémica, el aumento de la secreción de aldosterona suprarrenal y la supresión de renina. Fue descrito inicialmente en 1955 por el Dr Conn¹. Las estimaciones de prevalencia varían entre los estudios y poblaciones estudiadas, pero se calcula en aproximadamente en 5% de los pacientes con hipertensión arterial y hasta en 20% en aquellos con hipertensión resistente a tratamiento¹.

El adenoma productor de aldosterona (APA) y el hiperaldosteronismo idiopático (IHA) bilateral son los dos subtipos más comunes de HAP. Formas menos comunes son causadas por hiperplasia unilateral o hiperplasia micronodular y macronodular en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal¹.

Suele diagnosticarse entre los 20 y 60 años y no existe un fenotipo clínico característico que permita guiar al médico a sospechar en el diagnóstico. El grado de hipertensión suele ser de moderado a grave y puede ser resistente a los tratamientos farmacológicos habituales. La hipokalemia está presente solo en el 28% de los pacientes con HAP. De tal manera que todos los pacientes con hipertensión arterial sistémica son candidatos potenciales para padecer este trastorno. Hasta hace un par de décadas se pensaba que el HAP era una causa rara de hipertensión arterial sistémica. Con el tiempo se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con HAP no presentan hipokalemia y que las pruebas de detección de casos se pueden completar sin suspender algunos de los medicamentos antihipertensivos¹.

Las pruebas de detección de casos se realizan con una venopunción matutina para medir la concentración de aldosterona en plasma (PAC) y la actividad de renina en plasma (PAR) o la concentración de renina en plasma (PRC). Como parte de la meta de limitar las consecuencias de un HAP no tratado la Endocrine Society recomienda realizar pruebas de detección en grupos de alto riesgo que incluyen: presión arterial sostenida mayor 150/100 mmHg en cada una de tres determinaciones medidas en días diferentes, pacientes con hipertensión arterial resistente a tres antihipertensivos convencionales (incluido un diurético) o presión arterial controlada con cuatro antihipertensivos, pacientes con hipertensión arterial e hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos, pacientes con hipertensión y un incidentaloma suprarrenal, pacientes con hipertensión arterial y apnea del sueño, pacientes con hipertensión arterial y antecedente familiar de hipertensión de inicio temprano o accidente cerebrovascular a una edad temprana (< 40 años), todos los pacientes de primer grado hipertensos en pacientes con HAP. Sin embargo, estas recomendaciones no suelen ser seguidas por los médicos de primer y segundo contacto lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento oportuno con la progresión asociada al exceso crónico de aldosterona¹.

La prevalencia de daño a órganos diana como en el corazón y el riñón aumenta en pacientes con HAP en comparación con aquellos con hipertensión arterial esencial. En un metaanálisis de 31 estudios que incluyó 3838 pacientes con HAP y 9284 pacientes con hipertensión arterial esencial. Los pacientes con HAP tenían un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (OR 2.58), enfermedad arterial coronaria (OR 1.77), fibrilación auricular (OR 3.52) e insuficiencia cardíaca (OR 2.05). Todos

estos datos sugieren que la toxicidad cardiovascular del HAP va más allá de la hipertensión y existe una toxicidad específica de aldosterona. Además, se aumentó el riesgo de alteraciones metabólicas: aumenta el riesgo de diabetes (OR 1.33) y síndrome metabólico (OR 1.53)¹. Otro estudio de 2367 pacientes que no tenían diagnóstico previo de diabetes mostró que en 754 pacientes tratados quirúrgicamente emparejados con 3016 sujetos control con hipertensión esencial, los pacientes sometidos a adrenalectomía tuvieron un riesgo significativamente menor de diabetes y mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes con hipertensión arterial esencial emparejados¹.

El hiperaldosteronismo primario también tiene un impacto en la calidad de la vida de las personas. Una revisión sistemática evaluó el impacto de la actividad física en la calidad de vida relacionada con la salud física y mental que incluyó 15 estudios que evaluaron los efectos en la calidad de vida. Los pacientes con HAP no tratados (independientemente de la causa) mostraron una peor calidad de vida física y mental en comparación con la población general¹. La ansiedad, desmoralización, estrés, depresión y nerviosismo se informaron con mayor frecuencia en pacientes con HAP no tratados que en la población general y en pacientes con hipertensión. El tratamiento quirúrgico demostró mejoría de la percepción de calidad de vida de los pacientes y los síntomas psicopatológicos mostrando estudios contradictorios con respecto al tratamiento médico¹.

Múltiples estudios en animales (ratas y ratones) han demostrado que la aldosterona y la angiotensina II potencian la acción de cada uno en la inducción de estrés oxidativo a través de niveles elevados de marcadores de estrés, lo que lleva a consecuencias perjudiciales en los órganos diana de los pacientes con HAP. Se ha informado que la aldosterona activa la NADPH oxidasa y aumenta los niveles de especies reactivas de oxígeno en varios tipos de células incluidas miocárdicas, endoteliales, músculo liso vascular y mesangiales. También se ha demostrado que ratas tratadas con aldosterona tienen infiltración perivascular de leucocitos y una mayor expresión de interleucina y osteopontina². Además, aumenta la expresión de moléculas de adhesión y activación en respuesta a estímulos proinflamatorios¹.

Una serie de estudios y un metaanálisis reciente mostraron que la fibrosis cardíaca se asoció con alteraciones en el llenado del ventrículo izquierdo, asociado a disfunción diastólica⁴. Cabe destacar que recientemente se encontró un exceso de HVI también en el hiperaldosteronismo secundario debido a cirrosis hepática donde la presión arterial no suele estar elevada y las resistencias vasculares sistémicas son bajas, lo que sugiere que la aldosterona per se probablemente juega un papel causal en la hipertrofia cardíaca³.

Los efectos adversos cardíacos no se limitan a la hipertrofia y fibrosis, ya que se extiende a las propiedades electrofisiológicas de los cardiomiocitos². El hiperaldosteronismo puede causar una marcada hipokalemia, que prolonga el tiempo de conducción auriculoventricular y el consiguiente riesgo de desarrollar fibrilación auricular³. La aldosterona también genera cambios electrofisiológicos claros y directos en los cardiomiocitos que favorecen la FA². Aumento de la expresión de canales de calcio de tipo T y tipo L en cardiomiocitos auriculares y disminución de la actividad de la corriente de potasio y las corrientes transitorias de salida de K. Además de todos estos mecanismos la aldosterona aumenta los niveles de genes proinflamatorios como ciclooxigenasa 2, osteopontina, TNF α , NADPH oxidasa, todos factores conocidos por causar estrés oxidativo, daño oxidativo al ADN, disfunción endotelial y depósito de tejido fibrótico³.

Estudios experimentales y en humanos han verificado que el exceso de aldosterona promueve el estrés oxidativo vascular cerebral, la inflamación y disfunción endotelial independientemente de la presión arterial y otros factores de riesgo. Los eventos vasculares cerebrales o ataques isquémicos transitorios son más frecuentes en pacientes con hiperaldosteronismo primario que en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Un estudio retrospectivo mostró que los accidentes cerebrovasculares y AIT aumentaron significativamente en HAP vs HAS (10.4 VS 4.9%)².

El HAP se ha asociado con la remodelación vascular de las arterias de resistencia pequeñas y un aumento en el contenido de colágeno². Los cambios de función endotelial y la remodelación de las arterias de resistencia pequeñas se acompañaron de cambios en las arterias elásticas grandes como lo demuestra un aumento de la velocidad de la onda de pulso, que podría corregirse mediante adrenalectomía³.

Todos estos datos han permitido plantearse la pregunta sobre una tasa excesiva de eventos cardiovasculares asociados al HAP. Un estudio de Milliez et al en 2005 mostró que los pacientes con HAP tenían un aumento significativo mayor de HVI, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y arritmias, particularmente fibrilación auricular en comparación con los pacientes hipertensos esenciales emparejados³.

El estudio PAPY que implicó un seguimiento muy prolongado, mostró que, aunque el riesgo general de eventos cardiovasculares en pacientes HAP era pequeño, la fibrilación auricular fue el único evento que aumentó significativamente en los pacientes con HAP en comparación con los pacientes hipertensos tratados de forma óptima⁴. La asociación también está respaldada por hallazgos del estudio PAPPHY donde los pacientes hipertensos con “fibrilación solitaria” cuando se sometieron a una evaluación exhaustiva, se encontró que tenían HAP no detectada en 42% de los casos y en la mitad de los casos la enfermedad se curó quirúrgicamente³.

Con respecto a los efectos a nivel renal los estudios clínicos han indicado que la concentración de aldosterona en plasma (PAC) se asoció con la disfunción renal, y la incidencia de complicaciones renales fue mayor entre los pacientes con HAP en comparación con los pacientes con hipertensión arterial sistémica idiopática. Una PAC alta podría significar un daño renal más pronunciado, incluidos los glomérulos y los túbulos renales². Un análisis histopatológico de pacientes con HAP demostró que tanto el receptor de mineralocorticoides como la 11 b hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 estaban significativamente más altos en los túbulos renales de pacientes con HAP, el tamaño glomerular era significativamente mayor, la estenosis luminal más pronunciada pero la relación íntima-media era significativamente menor⁵.

Además, los marcadores efectivos de daño eran como la microglobulina, proteína fijadora de ácidos grasos del hígado en orina y la NAG para daño tubular, así como la relación albúmina-creatinina urinaria (ACR) para daño glomerular, se correlacionaron significativamente con la PAC. Además, ratas tratadas con aldosterona mostraron esclerosis vascular y glomerular grave, necrosis fibrinoide y trombosis, infiltración de leucocitos intersticiales y daño y regeneración tubular, lo que conduce a lesión renal y fibrosis².

El daño renal estructural inducido por una PAC alta en pacientes con HAP puede estar asociado con resultados negativos como lesión renal e insuficiencia renal crónica. Los pacientes con HAP presentan con más frecuencia microalbuminuria y albuminuria, TFG más bajo y niveles elevados de

creatinina². Los estudios han mostrado que se encontró albuminuria e insuficiencia renal en un rango de 8-24% en pacientes con HAP. Además, la microalbuminuria de 24 horas fue significativamente mayor en los pacientes con HAP en comparación con los controles con hipertensión arterial en el estudio PAPY⁵. Un metaanálisis reciente que incluyó 6056 pacientes con HAP también verificó que los pacientes tenían una TFG aumentada en comparación con otros pacientes hipertensos y albuminuria más grave (0.19-0.91) que resultó en una asociación con microalbuminuria (OR 2.09) y proteinuria OR 2.68⁵. El estudio de seguimiento demostró además que el mayor riesgo de deterioro de la función renal en pacientes con HAP era independiente del grado de hipertensión arterial².

El hiperaldosteronismo primario se asocia a una menor sensibilidad a la insulina y a un mayor riesgo de diabetes tipo 2¹. Un estudio transversal demostró que la diabetes tipo 2 fue un factor de riesgo independiente en eventos cardiovasculares y complicaciones renales en pacientes con hiperaldosteronismo primario. Los niveles de aldosterona se asocian de forma independiente a la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que los pacientes con hiperaldosteronismo primario no solo tienen un exceso en la secreción de aldosterona, también existe un aumento de cortisol por aumento en la expresión de CYP11B1 (importante para la síntesis de cortisol) y androstenediona y CYP11B2 (que cataliza la síntesis de aldosterona). Una secreción de ambas hormonas se asocia a metabolismo de glucosa alterada y aumento de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2². Además de este efecto por secreción de cortisol, la aldosterona provoca una disminución en la secreción de insulina y aumento en su tasa de eliminación, la activación constante del receptor de mineralocorticoide es un factor que aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno que conlleva a remodelación endotelial dando como resultado resistencia a la insulina².

TRATAMIENTO Y SUS CONSECUENCIAS

Ante todas las repercusiones que conlleva un estado de hiperaldosteronismo primario, se debe diagnosticar de manera oportuna y dar tratamiento para disminuir el riesgo de complicaciones. La diferenciación de subtipos de hiperaldosteronismo es crucial para seleccionar un tratamiento adecuado. Se recomienda cirugía (suprarrenalectomía laparoscópica) para el exceso de aldosterona unilateral y tratamiento médico (antagonistas de receptores de mineralocorticoides) para el exceso de aldosterona bilateral. Además de estas recomendaciones generales, se recomienda el tratamiento médico si el paciente no puede o no quiere someterse a una cirugía. Sin embargo, las eficacias relativas del tratamiento médico y quirúrgico para el hiperaldosteronismo primario siguen sin estar claras⁷.

Hablando específicamente de los antagonistas del receptor de aldosterona, tampoco existen ensayos clínicos que comparen la eficacia de los diferentes medicamentos disponibles, especialmente espironolactona y eplerenona¹¹.

El registro alemán de Conn es una base de datos multicéntrica que analiza las comorbilidades y la evolución a largo plazo de los pacientes con hiperaldosteronismo primario. Incluye pacientes de cuatro centros alemanes tratados prospectivamente entre 2008 y 2011. Este registro sirvió como base para la realización de un estudio de cohorte donde se compararon los niveles de presión arterial, niveles de potasio, niveles de urea y creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular y el número de medicamentos necesarios para el control de presión arterial y se dividió en 2 grupos. Un grupo con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario previo al inicio de tratamiento

farmacológico y otro de un grupo de pacientes que ya habían recibido tratamiento farmacológico y tenían el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario previo a la inclusión al estudio. Los hallazgos del estudio revelaron que en el grupo de hiperaldosteronismo primario de reciente diagnóstico tanto el tratamiento médico como el quirúrgico mostraron reducción significativa de la presión arterial, aumento en los niveles de potasio y disminución del número de medicamentos necesarios para el control de presión arterial, siendo las principales diferencias que en el grupo de pacientes tratados con tratamiento médico la hipertensión arterial persistente era más frecuente comparado con el grupo de pacientes tratados con adrenalectomía y que en comparación del grupo de espironolactona o eplerenona, el grupo de eplerenona requirió un mayor número de fármacos antihipertensivos para el control de la presión arterial, pero en todos los grupos no hubo diferencias significativas con respecto a los niveles de creatinina y urea séricas¹¹. Con respecto al grupo de pacientes con el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario previo al inicio del estudio no se encontraron diferencias significativas en la presión arterial, niveles de K y relación urea/creatinina en comparación con las diferentes líneas de tratamiento. Siendo importante hay que mencionar que los niveles séricos de K y urea séricos fueron factores predictores independientes de la tasa de filtración glomerular, esto en relación a un tratamiento óptimo más temprano se asocia con un menor riesgo de enfermedad renal crónica posterior al inicio de tratamiento comparado con pacientes con hiperaldosteronismo primario de larga evolución sin tratamiento que conlleva a niveles de urea sérica más altos y niveles de K sérico más bajos. En este estudio no se reportó un número significativo de eventos adversos asociados al uso de espironolactona (ginecomastia, trastornos menstruales) que requiriera el uso de otro grupo de medicamentos, de tal manera que se considera que la espironolactona es un medicamento eficaz y que comparado con la eplerenona requiere un menor número de medicamentos antihipertensivos para un mejor control de la presión arterial, sin cambios significativos en otras variables como los niveles de K y la relación urea/creatinina y ambos tienen efectividad para una reducción del riesgo de enfermedad renal crónica¹¹.

Se ha demostrado que el bloqueo del receptor de mineralocorticoides tiene un efecto renoprotector general en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica y que tiene como indicación una reducción de la proteinuria. Aunque se sabe que el exceso de aldosterona tiene efectos nocivos adicionales en el riñón, hay pocos estudios que han investigado la eficacia del tratamiento de hiperaldosteronismo en la función renal. Ribstein et al. reportaron una disminución en la excreción de albúmina urinaria después de adrenalectomía en 25 pacientes con PA que fueron seguidos durante 6 meses. Sechi et al. demostraron que la albuminuria disminuyó durante el período de tratamiento inicial de 6 meses en pacientes con PA, y que la restauración de la excreción normal de albúmina fue más común en PA que en hipertensión arterial. También demostraron que los pacientes con PA no difieren en el resultado renal (TFG y proteinuria) en comparación con los pacientes con hipertensión arterial después de un seguimiento de 9 años⁸.

Un estudio retrospectivo japonés comparó las diferencias entre hombres y mujeres con hiperaldosteronismo primario. En este estudio basado en población japonesa se encontró que la incidencia de enfermedad bilateral tiene una mayor incidencia en mujeres que en hombres. Se compararon los resultados renales entre sexos después del inicio ARM mediante el análisis de 415 mujeres y 313 hombres. En un transcurso de 5 años, la reducción temporal de la tasa de filtración glomerular estimada fue mayor en mujeres que en hombres. La media de disminución anual en la

tasa de filtración glomerular estimado durante una fase tardía (6 - 60 meses) después del inicio del ARM fue mayor en mujeres que en hombres después de ajustar la TFG por edad y sexo. Siendo la principal conclusión de este estudio que ser mujer es un predictor significativo de una mayor disminución anual durante la fase tardía en los pacientes que tomaban espironolactona pero no en los que tomaban eplerenona. El conocimiento de la asociación entre el sexo y la función renal en pacientes que toman ARM es limitado. Un metanálisis de ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca sugiere que el empeoramiento de la función renal es más frecuente en mujeres que en hombres cuando se tratan con placebo o ARM. Los peores resultados renales en las mujeres parecen deberse a una función renal basal reducida como resultado de una mayor edad y una mayor prevalencia de hipertensión arterial, siendo una limitante importante en los resultados de este estudio, ya que en los primeros 6 meses de tratamiento no existieron diferencias significativas entre sexo, incluso en la reversión del estado de hiperfiltración causado por el exceso de aldosterona. Con base a los resultados de este estudio plantearon la hipótesis de que podría haber una interacción específica entre el sexo y el tratamiento con ARM durante el curso clínico de la función renal en enfermedad bilateral. Investigaciones recientes han encontrado que existen causas heterogéneas que podrían explicar las diferencias específicas de sexo en las características clínicas, se había pensado en diferencias en niveles de aldosterona al momento del diagnóstico, sin embargo la presencia de obesidad o la intensidad del tratamiento de ARM no se asociaron con los resultados renales observados, de tal manera que faltan más estudios que permitan dilucidar estas diferencias y otra serie de estudios que permitan corroborar la información encontrada en este estudio¹⁰.

Un estudio mostró que la cirugía proporcionó un mejor manejo para la hipertensión arterial y la hipokalemia. Otro estudio comparó a pacientes con lesiones unilaterales que se sometieron a cirugía o pacientes con lesiones bilaterales que recibieron tratamiento médico y mostró que la cirugía proporcionó resultados cardiovasculares superiores después de 2.5 años. Aunado a esto la cirugía puede eliminar los efectos secundarios de los inhibidores del receptor de aldosterona y es un tratamiento más rentable en comparación con el tratamiento médico de por vida. Sin embargo, los datos varían en los diferentes estudios. Otros informes han descrito resultados cardiovasculares similares después del tratamiento quirúrgico o médico. Reinke et al. también ha mostrado que no hubo diferencias significativas en resultados de presión arterial e hipokalemia¹⁷.

Hasta 10% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tratados quirúrgicamente experimentan complicaciones relacionadas con la cirugía. Además, la suprarrenalectomía laparoscópica por sí sola no es suficiente para controlar la presión arterial y proporciona tasas variables de control (33-58%)¹². Sin embargo, pocos estudios han comparado los resultados del mismo tipo de tratamiento en pacientes con los mismos subtipos de hiperaldosteronismo primario. Un estudio realizado en Seúl incluyó a 261 pacientes con hiperaldosteronismo 221 con lesiones unilaterales siendo 205 tratados con adrenalectomía unilateral y 48 con lesiones bilaterales todos tratados con tratamiento médico excepto uno. El estudio reveló que el tratamiento quirúrgico proporcionó mejores resultados en hipertensión arterial e hipokalemia comparado vs tratamiento médico. Sin embargo, no proporcionó una ventaja relativa en la mejoría de la hipertensión arterial en los pacientes mayores de 60 años, además de presentar un empeoramiento mayor de la función renal en comparación con el tratamiento médico. Una revisión sistemática mostró que la cirugía para el exceso de aldosterona unilateral proporcionó normalización de la presión arterial 42% y remisión de la hipokalemia en 100%. Sin embargo, la cirugía no fue suficiente para lograr el control

en pacientes con exceso de aldosterona a largo plazo y daño órgano diana. Hasta 70% de los pacientes tratados con tratamiento quirúrgico requieren tratamiento antihipertensivo posterior a la cirugía¹².

DESENLACES RENALES TRAS INICIO DE TRATAMIENTO

La hiperfiltración glomerular conduce a una interpretación renal errónea en pacientes con hiperaldosteronismo primario, ya que la hiperfiltración puede enmascarar un daño renal sutil antes del tratamiento. Estudios observacionales y de biopsia renal postoperatoria han revelado daño renal hipertensivo oculto con fibrosis tubulointersticial. Todos estos daños sugieren que la función renal podría deteriorarse tras el tratamiento debido a que el estado de hiperfiltración se resuelve. A pesar de esta asociación los factores de riesgo de insuficiencia renal postoperatoria siguen siendo controvertidos. Dado que no existe un indicador externo adecuado que refleje el estado de los cambios histopatológicos en el riñón, las lesiones renales pueden quedar enmascaradas por la hiperfiltración, que se pierde posterior al tratamiento dejando en evidencia el daño renal establecido previamente. Anteriormente se ha documentado un caso en el que se reveló daño renal oculto preoperatorio en pacientes con AP mediante una biopsia renal posoperatoria. En ese caso, dos pacientes con adenomas suprarrenales productores de aldosterona mostraron una TFG disminuida después de una suprarrenalectomía unilateral. De tal manera la interpretación precisa de la función renal en ellos puede ser un desafío. Rossi et al. informaron que los pacientes con hiperaldosteronismo mostraron una mayor excreción de albúmina urinaria que los pacientes con hipertensión arterial¹⁶. Existe un patrón progresivo de daño renal desde la adaptación funcional inicial al daño estructural en el hiperaldosteronismo primario⁵.

Las adaptaciones funcionales inducidas por el aumento de la reabsorción renal de sodio conducen a la expansión del volumen extracelular, hipertensión, aumento de la presión de perfusión renal y supresión de renina con disminución de la resistencia vascular intrarrenal. Estos cambios resultan en hiperfiltración glomerular. Posteriormente, se produce daño estructural por fibrosis de los vasos intrarrenales por agresión hipertensiva crónica y por efectos directos de la aldosterona. La evidencia más reciente ha sugerido que el efecto directo de la aldosterona induce lesión arterial de pequeño y mediano calibre a través de la remodelación vascular. Podría existir la preocupación de que el tratamiento para el hiperaldosteronismo primario fuera la causa de la disminución de la función renal. Sin embargo, los estudios donde se trató a pacientes con suprarrenalectomía por causas distintas a hiperaldosteronismo primario no presenta disminución de la función renal. Estudios que evaluaron la progresión de la enfermedad renal crónica mostraron que la función renal se mantiene estable después de la disminución inicial dentro de las 2 semanas a un mes después de la operación. Dado que el exceso de aldosterona disminuye rápidamente después de la suprarrenalectomía unilateral, la hiperfiltración glomerular se resuelve más de un mes después de la operación¹⁶. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con hiperaldosteronismo primario dentro del mes posterior a inicio de tratamiento necesitan una vigilancia estrecha y un manejo cuidadoso, como evitar la depleción de volumen y agentes nefrotóxicos¹⁶.

De hecho, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, se ha informado que los niveles de aldosterona en plasma son importantes predictores de disfunción renal. En estudios que involucraron a la población general, la relación aldosterona-renina y las concentraciones de aldosterona en plasma se correlacionaron inversamente con la TFG, y a medida que aumentan las

concentraciones de aldosterona en plasma, aumenta el riesgo de desarrollar ERC. Es decir, una concentración plasmática alta de aldosterona incluso dentro del rango normal sugiere que la presión glomerular puede estar aumentada y puede estar involucrada en la disfunción renal. Los experimentos básicos han demostrado que la aldosterona contrae tanto las arterias aferentes y eferentes de manera dependiente de la dosis, pero la arteriola eferente se contrae con más fuerza, por lo tanto, la presión intraglomerular aumenta. Por lo tanto, la presión capilar glomerular aumenta en el modelo experimental de hipertensión por efecto mineralocorticoide. Sin embargo, según Arima et al., la contracción de las arterias aferentes y eferentes por la aldosterona es un efecto no genómico que no es suprimido por la espironolactona y no está mediado por el receptor de mineralocorticoides¹⁷. Hay algunos informes de investigación básicos sobre las llamadas acciones mediadas por el receptor de mineralocorticoides de membrana putativas que no pueden ser bloqueadas por los ARM. Sin embargo, recientemente ha quedado claro que casi todas las acciones de la aldosterona están mediadas por el receptor de mineralocorticoides clásico y, de hecho, los datos sugieren fuertemente que las acciones contráctiles de la arteria eferente causadas por la aldosterona están bloqueadas por un ARM¹⁸.

La hiperfiltración glomerular relativa se corrige rápidamente con el tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides, incluso sin exceso de aldosterona. Esto se refleja en la disminución temporal inicial de la TFG. Como resultado, hay reducciones en la proteinuria y la albuminuria a corto plazo. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se ha observado una disminución temporal frecuente de la TFG en la fase inicial y reducciones significativas en la mortalidad total y los eventos cardiovasculares por ARM. Se espera que se planifiquen varios ensayos de investigación clínica a gran escala y a un plazo relativamente largo que se centren en los eventos renales y la muerte cardiovascular y por todas las causas en pacientes con ERC tratados con un ARM¹⁸.

Pocos estudios han reportado los efectos de eplerenona sobre la función renal en HAP. Fourkiotis et al. informaron en su estudio transversal de cohortes que la TFG en pacientes con HAP era comparable entre el grupo adrenalectomizado y el grupo de tratamiento con eplerenona aproximadamente cinco años después del diagnóstico inicial. Otro estudio sobre el efecto del tratamiento con ARM en la TFG se basó en gran medida en pacientes tratados con espironolactona, y no se describió un análisis individual de los pacientes tratados con eplerenona, ya que los números incluidos en el grupo de eplerenona eran relativamente pequeños. El presente estudio indicó claramente que se observó una disminución modesta pero significativa en la TFG dentro de 1 mes después de la eplerenona¹⁷.

Estudios previos han investigado esta hiperfiltración renal con métodos más precisos como el aclaramiento de creatinina en 24 horas y el aclaramiento radioisotópico. La hiperfiltración glomerular observada se asocia con una disminución de la resistencia vascular intrarrenal evaluada mediante ecografía Doppler dúplex. En un estudio de Catena et al. La TFG inicial y la disminución de la TFG después del tratamiento fueron significativamente menores en pacientes con aldosterona plasmática baja antes del tratamiento (>225 pg/ml). Sin embargo, no encontraron diferencias en la TFG ni en la excreción urinaria de albúmina en función de los niveles de aldosterona previos al tratamiento¹⁹.

Estudios previos investigaron los factores de riesgo preoperatorios de insuficiencia renal postoperatoria en pacientes con hiperaldosteronismo primario que se sometieron a adrenalectomía unilateral. Edad avanzada, niveles elevados de tasa de filtrado glomerular, uso de antagonistas del receptor de aldosterona, excreción urinaria de albúmina, hipokalemia, hipertensión arterial prolongada y dislipidemia fueron identificados como factores de riesgo significativos para una tasa de filtrado glomerular posoperatoria disminuida¹⁹. Estos datos sugieren que una tasa de filtrado glomerular preoperatoria alta podría reflejar una hiperfiltración glomerular. Se estima un valor de corte de tasa de filtrado glomerular en 102 para predecir el desarrollo de enfermedad renal crónica posoperatoria con una sensibilidad de 93.8% y una especificidad del 50.6%. Todos estos datos sugieren que una hiperfiltración glomerular se asocia a una disminución importante de la tasa de filtración glomerular posterior a tratamiento y una tasa de filtrado glomerular normal o disminuida se relaciona con desarrollo de ERC. De tal manera que se debe evaluar el riesgo beneficio del tratamiento ya que se deben evaluar los efectos negativos de la aldosterona y el riesgo de falla renal posterior¹⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el hiperaldosteronismo primario es la principal causa endocrinológica de hipertensión secundaria, con una prevalencia hasta del 20% en pacientes con hipertensión resistente a tratamiento o de difícil control. Uno de los principales efectos del hiperaldosteronismo es deterioro de la función renal que se ve enmascarado por la hiperfiltración mientras los niveles de aldosterona se encuentran elevados y se hace evidente posterior al tratamiento quirúrgico o el inicio del tratamiento farmacológico.

En pacientes con aparente función renal normal, posterior a tratamiento se puede evidenciar el daño renal previo y presentar una disminución en la tasa de filtración glomerular que puede ser transitoria 1-6 meses posterior al inicio de tratamiento con recuperación posterior y normalización de la función renal o puede ser una disminución permanente y progresiva que puede condicionar el desarrollo de enfermedad renal crónica.

No encontramos en la literatura mexicana, estudios enfocados a identificar la prevalencia de falla renal posterior al tratamiento o a identificar los factores asociados con una mayor disminución en la tasa de filtración glomerular. Dado que la población mexicana tiene una alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, obesidad y se desconoce el tiempo de retraso del diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, consideramos que los factores asociados al deterioro de la función renal podrían ser diferentes a los reportados en la literatura internacional.

JUSTIFICACIÓN

El servicio de endocrinología del HECMNSXXI, cuenta con la clínica de suprarrenales desde el 2017, actualmente se cuenta con un protocolo bien establecido para la evaluación de incidentalomas suprarrenales, así como de hipertensión secundaria de origen endocrinológico.

El conocer la magnitud de la disminución de la función renal tras cada uno de los tratamientos para el hiperaldosteronismo primario, así como los factores asociados con una mayor disminución de la misma nos permitiría elegir el tratamiento más adecuado para cada uno de los pacientes, e identificar grupos con un mayor riesgo de desarrollo de falla renal, para poder implementar

protocolos de seguimiento acordes a cada uno de los pacientes. Con el objetivo de tener una menor disminución de la tasa de filtración glomerular y un riesgo reducido de enfermedad renal crónica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En los pacientes de la clínica de suprarrenales del servicio de endocrinología del HECMNSXXI con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario

1. ¿Cuál es el cambio en la tasa de filtración glomerular estimada posterior al tratamiento quirúrgico o farmacológico?
2. ¿Cuáles son los factores asociados a una mayor disminución de la tasa de filtración glomerular estimada posterior al tratamiento quirúrgico o farmacológico?

HIPÓTESIS

En los pacientes de la clínica de suprarrenales del servicio de endocrinología del HECMNSXXI con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario

1. Posterior al tratamiento quirúrgico o farmacológico se espera un cambio de -15 ± 14 ml/min a los 6 meses.
2. La edad, los niveles de aldosterona basales, los niveles de renina basales, el antecedente de diabetes mellitus, el IMC y la duración de la hipertensión son factores asociados a una mayor disminución de la tasa de filtración glomerular posterior al tratamiento quirúrgico o farmacológico.

OBJETIVOS:

Principal:

En los pacientes de la clínica de suprarrenales del servicio de endocrinología del HECMNSXXI con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario

- Determinar el cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) posterior al tratamiento quirúrgico (suprarrenalectomía) o farmacológico (antagonista del receptor de mineralocorticoides).
- Clasificar a los pacientes en aquellos que hayan tenido una pérdida ≥ 10 ml/min de la TFGe y los que no hayan tenido cambio en la TFGe o el cambio haya sido < 10 ml/min.
- Determinar y comparar la edad de los pacientes con cambio en TFGe ≥ 10 ml/min con aquellos con un cambio en TFGe < 10 ml/min.
- Determinar y comparar los niveles basales de aldosterona de los pacientes con cambio en TFGe ≥ 10 ml/min con aquellos con un cambio en TFGe < 10 ml/min.
- Determinar y comparar los niveles basales de renina de los pacientes con cambio en TFGe ≥ 10 ml/min con aquellos con un cambio en TFGe < 10 ml/min.
- Determinar y comparar la presencia de DM2 en pacientes con cambio en TFGe ≥ 10 ml/min con aquellos con un cambio en TFGe < 10 ml/min.
- Determinar y comparar el IMC en pacientes con cambio en TFGe ≥ 10 ml/min con aquellos con un cambio en TFGe < 10 ml/min.
- Determinar y comparar la duración de HAS en pacientes con cambio en TFGe ≥ 10 ml/min con aquellos con un cambio en TFGe < 10 ml/min

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- a. Por la maniobra del investigador: observacional
- b. Por el número de mediciones: longitudinal
- c. Por la recolección de datos: retrolectivo y prolectivo.
- d. Por el diseño: Cohorte

MATERIAL Y MÉTODOS:

Población y lugar de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, que pertenezcan a la clínica de Suprarrenales del HECMNSXXI, que hayan recibido tratamiento quirúrgico en este hospital o hayan iniciado tratamiento farmacológico indicado por personal médico de este hospital.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de hiperaldosteronismo primario de acuerdo a los criterios establecidos por las guías de hiperaldosteronismo primario de la Endocrine Society 2016⁸.
2. Edad > 18 años.
3. Que hayan recibido tratamiento quirúrgico en el HECMNSXXI (Suprarrenalectomía) o en quienes se haya iniciado tratamiento con antagonista del receptor de mineralocorticoides (espironolactona) bajo la indicación y seguimiento de personal médico de esta unidad.
4. Que acepten que sus expedientes sean revisados para el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes en quienes el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario no esté firmemente sustentado.
2. Pacientes con enfermedad renal crónica estadio KDIGO G5.
3. Pacientes con afecciones autoinmunes o primarias renales concomitantes que afecten la función renal (Ej. Lupus eritematoso sistémico, glomerulopatía membranosa)

Criterios de eliminación: o

1. Pacientes sin información completa en el expediente.
2. Retiro de consentimiento informado.

Muestreo:

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos de enero 2017- diciembre 2022.

Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
VARIABLES DEPENDIENTES				
Cambio en la tasa de Filtración glomerular calculada	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales	Se utilizará la fórmula CKD epi para calcular la TFGe con los niveles de Cr reportados en expediente físico o electrónico. $\Delta TFGe = (TFGe \text{ basal} - TFGe \text{ a los X meses})$ Se calculará el $\Delta TFGe$ a los 3 meses, a los 6 meses y al año.	Cuantitativa	ml/min
Disminución de la TFG	Reducción de la capacidad renal para filtrar la sangre en los capilares glomerulares renales.	Se clasificará a las pacientes de acuerdo a la disminución de la TFG ≥ 10 ml/min o < 10 ml/min	Cualitativa dicotómica	$1 \geq 10$ ml/min $2 < 10$ ml/min
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Años
Niveles de aldosterona basales	Hormona esteroídica de la corteza de las glándulas suprarrenales que regula el metabolismo de los electrolitos, principalmente el sodio, el potasio y el cloro.	Se medirán los niveles iniciales de aldosterona en una muestra de sangre venosa	Cuantitativa	ng/dl
Niveles de renina basales	Proteasa ácida altamente específica sintetizada, almacenada y secretada en el aparato yuxtaglomerular (células epitelioides)	Se medirán los niveles iniciales de concentración de renina en una muestra de sangre venosa	Cuantitativa	pg/ml
Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos	Categorías de riesgo incrementado para diabetes o diagnóstico de diabetes.	Presencia de niveles de glucosa en ayuno mayores a 100 mg/dl o estar recibiendo tratamiento para intolerancia a carbohidratos o diabetes	Cualitativa	0: Ausente 1: Presente
Índice de Masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	$IMC = \text{peso}/(\text{talla})^2$. Peso medido en kilogramos y talla en metros. Ambas mediciones se evaluarán el día en que se lleve a cabo la obtención de datos generales.	Cuantitativa continua	(Kg/m ²)

Duración de la hipertensión	Condición en la cual la presión de los vasos sanguíneos aumenta persistentemente	Evaluación de tiempo que el paciente ha presentado presión arterial > 140/90 mm/Hg o requerimiento de tratamiento farmacológico	Cunatatitativa años continua
------------------------------------	---	---	---------------------------------

Procedimientos Generales

Evaluación y tratamiento del Hiperaldosteronismo primario en la clínica de suprarrenales del HECMNSXXI

La clínica de suprarrenales del HE CMNSXXI atiende pacientes con incidentalomas suprarrenales, así como pacientes con sospecha de hipertensión endócrina. Para realizar el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se realizó de la siguiente manera:

- 1) Pruebas de escrutinio: Determinación de índice aldosterona/actividad de renina (PAC/PRA) o aldosterona/concentración directa de renina (PAC/DRC). Siendo positivos un PAC/PRA >30 o un PAC/DRC > 3.7 . De ser necesario se ajustó el tratamiento antihipertensivo de los pacientes para evitar falsos positivos o falsos negativos.
- 2) Prueba confirmatoria: Posteriormente se llevó a cabo prueba de infusión solución salina IV, de acuerdo a las recomendaciones de las guías de la Endocrine Society 2016. Considerando positiva una aldosterona >10 ng/dl poscarga de solución salina, negativa aldosterona <5 ng/dL pos carga e indeterminada aldosterona 5-10 ng/dL. Esta prueba se omitió si el paciente reunía las siguientes condiciones:
 - a. Aldosterona > 20 ng/dL
 - b. Renina suprimida
 - c. Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos.
- 3) Prueba de Localización: En los casos donde se confirmó el hiperaldosteronismo se realizó TAC de suprarrenales. En caso de que el paciente deseara tratamiento quirúrgico se realizó muestreo de venas suprarrenales para confirmar unilateralidad. El muestreo podía obviarse en caso de que el paciente tenga aldosterona >30 ng/dL, <35 años, renina suprimida y una imagen compatible con adenoma suprarrenal y la glándula suprarrenal contralateral normal. NOTA: En ocasiones no se encontraba disponible el muestreo de venas suprarrenales en la unidad por falta de catéteres del diámetro adecuado y la decisión de tratamiento se toma con base en la imagen tomográfica.
- 4) Tratamiento:
 - a. Hiperaldosteronismo de origen unilateral (adenoma, carcinoma, hiperplasia unilateral): la primera línea de tratamiento es suprarrenalectomía laparoscópica.
 - b. Hiperaldosteronismo bilateral (hiperplasia suprarrenal), no deseo de cirugía o mayor riesgo que beneficio con la cirugía: inicio de tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides (espironolactona).
- 5) Vigilancia: Era parte del protocolo de seguimiento realizar determinaciones de función renal, potasio aldosterona y renina a las 2 semanas de iniciado el tratamiento farmacológico o realizada la cirugía, al mes, 3,6 y 12 meses.

Procedimientos generales del protocolo

- 1) Se identificó aquellos pacientes que hayan sido evaluados en la clínica de suprarrenales del HECMNSXXI con diagnóstico de hiperladosteronismo primario de enero 2017 a diciembre 2023. Se seleccionaron a aquellos que cumplieran con criterios de inclusión.
- 2) Se buscó la información para llenado de las hojas de recolección en el expediente físico, electrónico y sistemas electrónicos de imagen y laboratorios.
- 3) Se vació la información en hoja de base de datos.
- 4) Se llevó a cabo análisis de la información.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- 1) Análisis exploratorio: después del llenado de la base de datos se llevó a cabo una revisión general de los mismos para determinar los datos faltantes y corrección de datos incorrectos.
- 2) Análisis descriptivo: Se estimaron las frecuencias absolutas y proporciones de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (cuartiles o desviación estándar) dependiendo de su distribución, determinada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- 3) Análisis de asociaciones: Se dividió a la población en 2 grupos de acuerdo al cambio en su TFGe, aquellos con $\Delta\text{TFGe} \geq 10$ ml/min y aquellos con $\Delta\text{TFGe} < 10$ ml/min. Se compararon la edad, niveles de aldosterona basales, niveles de renina basales, IMC, antecedente de DM2 y duración de la hipertensión entre los 2 grupos utilizando una χ^2 / Prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y una T Student o U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución. También se llevó a cabo una estimación de correlación entre las variables cuantitativas y el ΔTFGe con una correlación de Pearson o de Spearman de acuerdo a su distribución.
- 4) Análisis multivariado: en caso de obtener variables con diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado, se procedió a incluirlas en análisis multivariado, regresión logística en el caso de variables cualitativas y regresión lineal con la variable cuantitativa.

ASPECTOS ÉTICOS

Apego a las normas éticas:

El presente protocolo se realizó en estricto apego a las normas éticas nacionales e internacionales de investigación en salud como son el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, al informe Belmont, a la Ley General de Salud (LGS), al Reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud (última reforma 02-04-2014), y a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

El desarrollo del presente protocolo se realizó siempre salvaguardando el respeto a las personas, la justicia, la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía de cada uno de los sujetos que decidieron participar en el estudio. Asimismo, los investigadores involucrados en la realización del presente

trabajo declaramos que no existe conflicto de intereses que ponga en riesgo a los sujetos que participaron en el desarrollo del proyecto de investigación.

Riesgo del estudio:

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto fue sin riesgo, ya que se trata de un estudio documental retrospectivo, sin ningún tipo de intervención.

Consentimiento informado:

De acuerdo con el artículo 14, fracción V del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación; la Investigación que se realizó en seres humanos contó con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizó la investigación, o de su representante legal.

Debido a que este protocolo es una investigación sin riesgo, que sólo implica la recolección de datos ya contenidos en el expediente clínico, se solicitó una excepción de consentimiento informado al comité de ética de esta unidad.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes:

Los participantes de este estudio no tuvieron un beneficio directo. Sin embargo, el conocimiento que se generó contribuirá a la caracterización de los pacientes con hiperaldosteronismo primario con mayor riesgo de deterioro de la función renal posterior al tratamiento médico o quirúrgico, con el objetivo de que se mejoren las evaluaciones y tratamiento de los pacientes.

Balance riesgo/beneficio.

El beneficio de participar en este estudio no será individual ni de inmediato, sino que contribuirá al conocimiento sobre la prevalencia y magnitud del deterioro en la función renal de los pacientes con hiperaldosteronismo primario posterior al tratamiento y el conocimiento de los factores asociados a una mayor magnitud de deterioro. No hay riesgos en este estudio.

Confidencialidad.

Los datos de los pacientes incluidos en este estudio fueron mantenidos en total confidencialidad. A cada participante se le asignó un código único y específico. Los datos completos solo fueron accesibles al investigador responsable del protocolo, quien tuvo la obligación de no revelar la identidad de los participantes.

Conflicto de intereses.

No existió conflicto de interés dentro del equipo de colaboradores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad / Mes	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Abr 2023	May 2023	Jun 2023
Identificar el problema a estudiar	X							
Búsqueda de la información	X	X						
Elaboración del protocolo		X	x	x				
Presentación al Comité de Investigación				x				
Recolección de la información				X	X	X	x	
Análisis de la información							x	
Resultados finales								x

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes con hiperaldosteronismo primario; con una mediana de edad de 54 años (RIQ 48-65), el 47% de género masculino. El 70% de los casos presentaron hipokalemia al diagnóstico y una mediana de 19.5 años (RIQ 13-25) de evolución de hipertensión antes de realizarse el diagnóstico. Además, con una mediana de 3 antihipertensivos al momento de su evaluación inicial. Bioquímicamente se detectó una mediana del índice aldosterona/renina, 5 (RIQ 2-10) veces por arriba de lo considerado como normal (>30 en el caso de PAC/PRA y >3.7 en el caso de PAC/DRC). La TFGe antes de recibir tratamiento fue de una mediana de 91.5 (RIQ 58-101) ml/min (Tabla 1).

De los 30 pacientes, 18 fueron tratados con cirugía (suprarrenalectomía laparoscópica) y 12 fueron tratados con tratamiento médico (espironolactona, con una mediana de dosis máxima de 100 (RIQ 62.5-200) mg/día). Al llevar a cabo la comparación entre los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico Vs. los que recibieron tratamiento farmacológico, se encontró que los pacientes con tratamiento farmacológico, tenían una mayor edad al diagnóstico, un mayor tiempo de evolución de la hipertensión, concentraciones menos altas de aldosterona, concentraciones directas de renina con mayor supresión y una prevalencia mayor de DT2, dislipidemia y EVC (Tabla1).

Tabla 1. Características de la población				
	Todos n= 30	Tratamiento Quirúrgico n=18	Tratamiento Farmacológico n=12	p ⁺
Características clínicas				
Edad (años)	54 (48-65)	50.5 (43-56)	63.5 (57-73)	0.002
Hombres	14 (47%)	7 (39%)	7 (58%)	0.29
IMC (kg/m ²)	26 (24-31)	25 (23-31)	28 (25-31)	0.21
Hipokalemia	21 (70%)	15 (83%)	6 (50%)	0.10
Tiempo de evolución HAS (años)	19.5 (13-25)	15 (7-20)	23 (19-27)	0.006
Número de antihipertensivos	3 (2.3-3.1)	3 (3-3.2)	3 (2-3.1)	0.66
Características bioquímicas				
TFGe pretratamiento	91.5 (58-101)	92 (72-105)	73.5 (40-97.5)	0.15
Aldosterona ng/dl	33 (22-51)	34 (25-62)	23 (15-42.5)	0.04
Actividad renina ng/ml/h (n=9)	0.27 (0.17-0.68)	0.38 (0.15-0.78)	0.2 (0.2-0.2)	0.5
Concentración directa de renina uU/mL (n= 21)	1.53 (0.5-3.4)	3 (1.3-4.2)	0.94 (0.5-2.0)	0.03
PAC/PARA	89 (69.5-191.5)	89 (70-173)	157(69.157)	1.0
PAC/DRC	21 (10-46)	12.8 (7.4-48)	23 (15.5-47)	0.55
IAR veces LNS*	5 (2-10)	3 (2-8)	6 (3-11)	0.17
Comorbilidades				
DT2	8 (28%)	1 (5.6%)	7 (58%)	0.03
Dislipidemia	8 (27%)	2 (11%)	6 (50%)	0.02
EVC	7 (23%)	2 (11%)	5 (42%)	0.05

HAS: Hipertensión arterial sistémica. PAC concentración plasmática de aldosterona (plasmatic aldosterone concentration). PRA actividad plasmática de renina (plasmatic renin activity). DRC: concentración directa de renina (direct renin concentration). IAR: índice aldosterona renina. LNS Límite normal superior. DT2: diabetes tipo 2. EVC: Evento vascular cerebral.

*Número de veces por arriba del límite normal superior, tomado como 30 en el caso de usarse actividad de renina o como 3.7 en caso de utilizarse concentración directa de renina.

+ Comparación entre los pacientes con tratamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico. Se utilizó X² y Prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y U Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Las causas del hiperaldosteronismo primario se reportan en la tabla 2. En el grupo de los pacientes con tratamiento quirúrgico en donde se cuenta con reporte histopatológico, la causa más frecuente fue el adenoma suprarrenal (43%), seguida de la hiperplasia suprarrenal (10%). En el grupo de tratamiento farmacológico, donde no se cuenta con un diagnóstico definitivo ya que no se realizó muestreo de venas suprarrenales y no se tiene reporta histopatológico; lo más frecuente fue no encontrar una lesión sugestiva de adenoma en el estudio de imagen (58%) por lo que podría inferirse que se trata de hiperplasia.

Tabla 2. Causa del Hiperaldosteronismo

Tratamiento Quirúrgico (n=18)		Tratamiento Farmacológico (n= 12)	
Adenoma suprarrenal	13 (43%)	Sin lesión en estudio de imagen	7 (58%)
Hiperplasia suprarrenal	3 (10%)	Lesión unilateral en estudio de imagen	3 (25%)
Carcinoma suprarrenal	1 (3.5%)	Lesiones bilaterales en estudio de imagen	2 (17%)
Quiste suprarrenal	1 (3.5%)		

En cuanto a los resultados terapéuticos; encontramos que en los pacientes con tratamiento quirúrgico, de acuerdo a los criterios utilizados en el estudio PASO, el 50% tuvieron un éxito clínico completo y el otro 50% tuvieron éxito clínico parcial. El 100% de los pacientes operados presentaron éxito bioquímico completo. Con respecto a los pacientes con tratamiento farmacológico el 100% tuvieron éxito clínico parcial al disminuir el número de antihipertensivos utilizados para lograr control de TA (Tabla 3).

Tabla 3. Resultado terapéutico

Tratamiento Quirúrgico (n=18)		Tratamiento Farmacológico (n= 12)	
Éxito clínico completo	9 (50%)	Éxito clínico parcial	12 (100%)
Éxito clínico parcial	9 (50%)	Ausencia de éxito clínico	0 (0%)
Ausencia de éxito clínico	0 (0%)		
Éxito bioquímico completo	18 (100%)		
Éxito bioquímico parcial	0 (0%)		
Ausencia de éxito bioquímico	0 (0%)		

Éxito clínico completo: tensión arterial normal, sin uso de antihipertensivos.

Éxito clínico parcial: misma TA con menor cantidad de antihipertensivos o disminución de la TA con misma cantidad de antihipertensivos.

Ausencia de éxito clínico: Sin cambios o incremento en la TA con misma cantidad de antihipertensivos o con mayor cantidad de antihipertensivos.

Éxito bioquímico completo: K normal + Normalización de índice aldosterona/renina.

Éxito bioquímico parcial: K normal y índice aldosterona/renina elevado con uno o ambos de los siguientes (en comparación con antes de la cirugía): ≥ 50 % de disminución en la concentración de aldosterona plasmática inicial; o resultado anormal pero mejorado de la prueba de confirmación posquirúrgica.

Ausencia de éxito bioquímico: Hipokalemia persistente o índice aldosterona/renina elevada persistente, o ambos, con falla para suprimir la secreción de aldosterona con una prueba de confirmación posterior a la cirugía.

EFFECTO DE TRATAMIENTO SOBRE TFGe

Se encontró que la mediana de TFGe antes del tratamiento fue de 91.5 (RIQ 58-101) ml/min para el total de los pacientes, de 92 (RIQ 72-105) ml/min para el grupo tratado con cirugía y de 73.5 ml/min (RIQ 40-97.5 ml/min) para el grupo de tratamiento farmacológico. Al comparar ambos grupos de tratamiento sin diferencia estadísticamente significativa en sus TFGe basales (p 0.15 Tabla 1)

En la tabla 4, 5 y 6 se reporta el cambio en la TFGe a los 3,6 y 12 meses posterior al tratamiento, en el total de los pacientes (Tabla 4), en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico (Tabla 5) y los pacientes con tratamiento farmacológico (Tabla 6) (Gráfica 1). Se observa una disminución de la TFGe estadísticamente significativa en el total de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, no así en los pacientes con tratamiento farmacológico. Esta disminución en TFGe tuvo una mediana de -20 ml/min (RIQ -32- -2.5) a los 12 meses para el total de los pacientes, muy similar a la mediana reportada en los pacientes posoperados (-20.5ml/min (RIQ -27.5- -3.5)); mientras que en los pacientes en tratamiento farmacológico fue de -6 ml/min (RIQ -33- -6). Al comparar la mediana de disminución de la TFGe a los 12 meses entre los pacientes tratados quirúrgicamente y aquellos tratados farmacológicamente, no hubo una diferencia estadísticamente significativa (-20.5ml/min (RIQ -27.5- -3.5) Vs. -6 ml/min (RIQ -33- -6), $p= 0.79$).

Se observa que la mayor disminución en la TFGe en los pacientes operados se presenta a los 6 meses y posteriormente hay una recuperación a los 12 meses, sin embargo, al comprarlas, estas diferencias fueron estadísticamente no significativas (Tabla 5). En cuanto al tratamiento farmacológico parece que la mayor disminución en la TFGe se presenta en los primeros 3 meses y posteriormente hay una recuperación; sin embargo, nuevamente las diferencias fueron estadísticamente no significativas (Tabla 6).

Tabla 4. Efecto del tratamiento sobre la TFGe en el TOTAL de pacientes					
	Pretratamiento n= 30	3 meses Postratamiento n= 25	6 meses postratamiento n= 24	12 meses postratamiento n= 21	p*
TFGe (ml/min)	91.5 (58-101)	64 (44-77)	62.5 (43-77)	64 (47.5-80)	<0.0001
Δ TFGe (ml/min)	Referencia	-18 (-23.5 - -8)	-17.5 (-29.5 - -8)	-20 (-32- -2.5)	0.95
K+ (mEq/L)	4.1 (3.3-4.7)	4.6 (4.2-5.0)	4.7 (4.2-5.0)	4.6 (4.2-5.0)	0.02
Δ TFGe >10 ml/min (%)	NA	17 (68%)	24 (75%)	13 (62%)	0.81

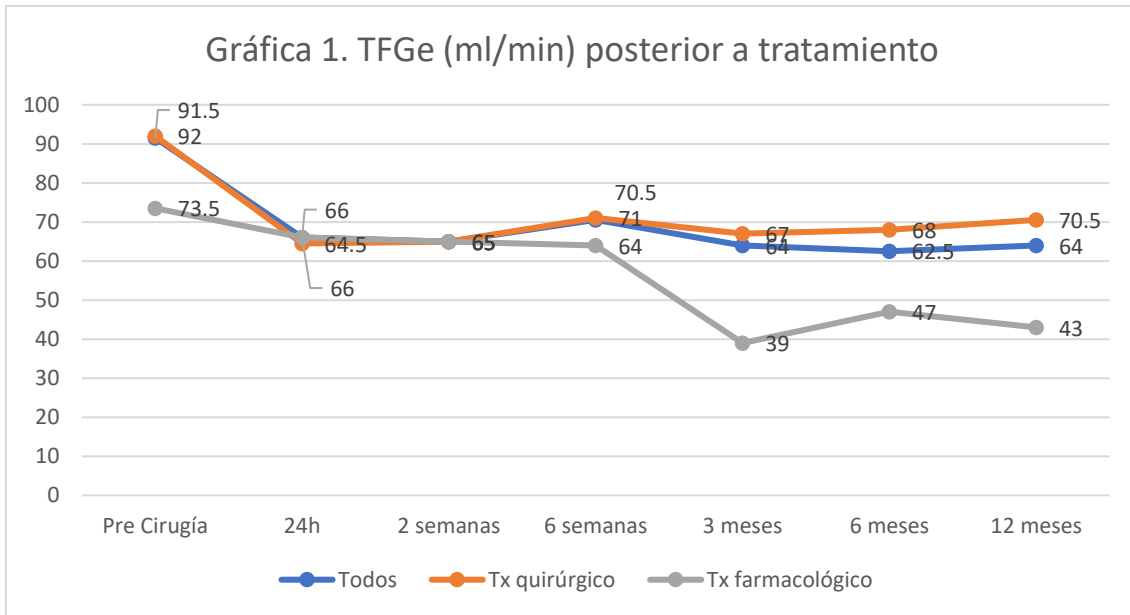
*Comparación de variables cualitativas basal, 3 meses, 6 meses y 12 meses se utilizó Prueba de Friedman y la comparación de variables cualitativas a los 3,6 y 12 meses se utilizó Q Cochran.

Tabla 5. Efecto sobre la TFGe en pacientes con TRATAMIENTO QUIRÚRGICO					
	Pretratamiento n= 18	3 meses Postratamiento n= 15	6 meses postratamiento n= 13	12 meses postratamiento n= 14	p*
TFGe (ml/min)	92 (72-105)	67 (57-94)	68 (55-76.5)	70.5 (52.5-80)	<0.0001
Δ TFGe (ml/min)	Referencia	-19 (-25- -9)	-27 (-30.5- -16.5)	-20.5 (-27.5- -3.5)	0.73
K+ (mEq/L)	4.2 (3.6-4.9)	4.7 (4.2-4.9)	4.6 (4.3-5.1)	4.6 (4.3-5.0)	0.20
Δ TFGe >10 ml/min (%)	NA	10 (67%)	12 (92%)	10 (71%)	0.71

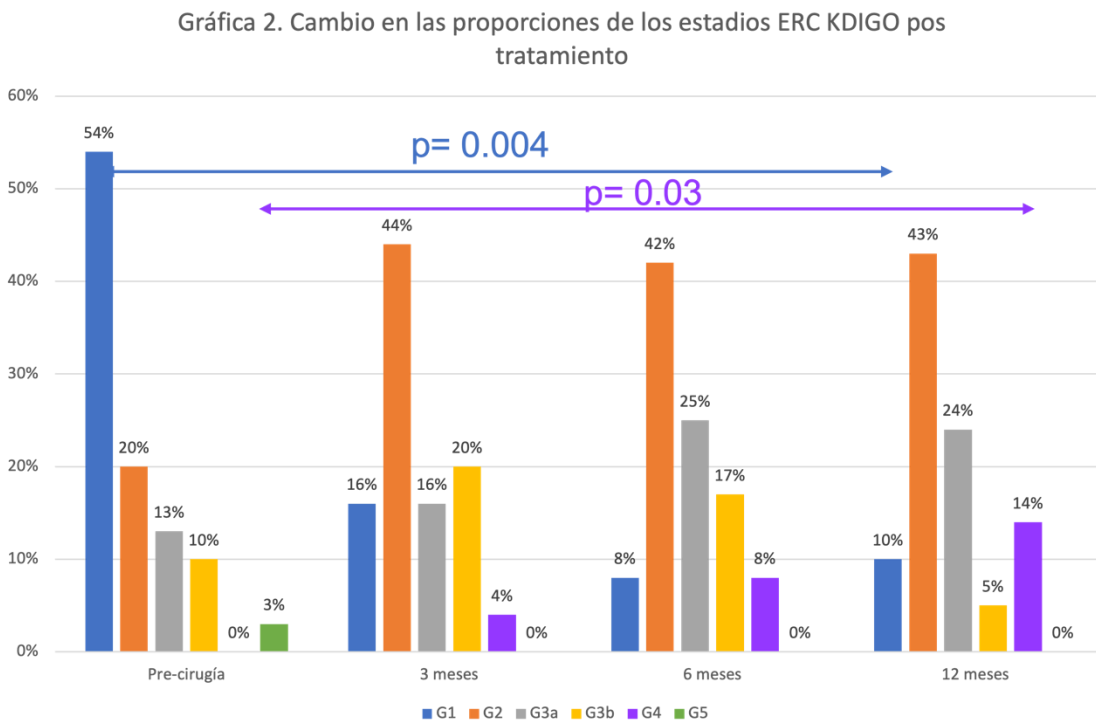
*Comparación de variables cualitativas basal, 3 meses, 6 meses y 12 meses se utilizó Prueba de Friedman y la comparación de variables cualitativas a los 3,6 y 12 meses se utilizó Q Cochran.

Tabla 6. Efecto sobre la TFGe en pacientes con TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO					
	Pretratamiento n= 12	3 meses Postratamiento n= 10	6 meses postratamiento n= 11	12 meses postratamiento n= 7	p
TFGe (ml/min)	73.5 (40-97.5)	39 (35-76.5)	47 (35-80)	43 (27-76)	0.41
Δ TFGe (ml/min)	Referencia	-16 (-24.2- -0.5)	-11 (-16- -1)	-6 (-33- -6)	0.86
K+ (mEq/L)	3.5 (2.8-4.4)	4.8 (3.8- 5.1)	4.8 (4.1-5.0)	4.5 (4.0-5.7)	0.11
Δ TFGe >10 ml/min (%)	NA	7 (70%)	6 (54%)	3 (43%)	0.22

*Comparación de variables cualitativas basal, 3 meses, 6 meses y 12 meses se utilizó Prueba de Friedman y la comparación de variables cualitativas a los 3,6 y 12 meses se utilizó Q Cochran.



Al comparar el porcentaje de pacientes en cada uno de los estadios de ERC KDIGO antes del tratamiento y a los 12 meses posterior al tratamiento, encontramos una disminución significativa de los pacientes en estadio G1 (54% Vs. 10%, $p= 0.004$) y un incremento significativo en los pacientes en estadio G4 (0% Vs 14%, $p= 0.03$) (Gráfica 2).



El porcentaje de pacientes que tuvieron una disminución mayor a 10 ml/min fue del 68% a los 3 meses, 75% a los 6 meses y 62% a los 12 meses, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre ellos (Tabla 4). Al comparar los porcentajes de pacientes con una disminución >10 ml/min en el grupo de tratamiento quirúrgico contra aquellos que recibieron tratamiento farmacológico no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los periodos evaluados (3,6 y 12 meses. Datos no mostrados en tablas).

FACTORES ASOCIADOS A UNA DISMINUCIÓN >10 ML/MIN EN TFGe POS TRATAMIENTO

Se llevó a cabo una comparación entre los pacientes que habían tenido una disminución > 10/min en la TFGe contra aquellos con una disminución menor. A los 3 meses postratamiento no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad, el género, el IMC, el antecedente de hipokalemia, el tiempo de evolución de HAS, el número de antihipertensivos utilizados al diagnóstico, los parámetros bioquímicos al diagnóstico, incluyendo la TFGe pretratamiento o la presencia de comorbilidades (Tabla 7). Sin embargo, al llevar a cabo este mismo análisis a los 6 meses postratamiento, se encontró que los pacientes con una disminución >10 ml/min de la TFGe utilizaban una mayor cantidad de antihipertensivos al diagnóstico, tenían una mayor TFGe antes del tratamiento, una menor proporción de dislipidemia y un porcentaje mayor habían recibido tratamiento quirúrgico (Tabla 8). Sin embargo, estas diferencias no se conservaron en la comparación realizada a los 12 meses (Tabla 9). Y al ingresarlas en una regresión logística perdieron significancia.

Tabla 7. Comparación entre pacientes con una disminución >10 ml/min TFGe a los 3 meses postratamiento

	↓ TFGe >10 ml/min n= 17	↓ TFGe < 10 ml/min n= 8	p*
Características clínicas			
Edad (años)	59 (46.5-67.5)	54.5 (44-64.5)	0.62
Hombres	8 (47%)	4 (50%)	0.61
IMC (kg/m ²)	28 (24-32)	26 (23-33)	0.93
Hipokalemia	13 (81%)	5 (62.5%)	0.30
Tiempo de evolución HAS (años)	22 (11.5-25.5)	15 (13-20)	0.14
Número de antihipertensivos	3 (3-3.5)	2 (2-3)	0.09
Características bioquímicas			
TFGe pretratamiento	92 (69.5-98)	63.5 (33-106)	0.34
Aldosterona ng/dl	32 (22-47)	34 (21-60)	0.66
Actividad renina ng/ml/h (n=9)	0.38 (0.20-0.78)	0.15 (0.15-0.15)	0.25
Concentración directa de renina uU/mL (n= 21)	1.3 (0.5-3.9)	2.6 (0.5-3.4)	0.96
IAR veces LNS ⁺	3.5 (2.2-7.5)	4.9 (2.5-12.1)	0.51
Comorbilidades			
DT2	5 (29%)	3 (37.5%)	0.51
Dislipidemia	4 (23%)	3 (37.5%)	0.39
EVC	5 (31%)	2 (25%)	0.57
Tabaquismo	6 (35%)	2 (25%)	0.48

Tratamiento Quirúrgico	10 (59%)	5 (62.5%)	0.60
*Para variables cuantitativas se utilizó U Mann-Whitney, para variables cualitativas X ² o prueba exacta de Fisher.			
+Número de veces por arriba del límite normal superior, tomado como 30 en el caso de usarse actividad de renina o como 3.7 en caso de utilizarse concentración directa de renina.			

Tabla 8. Comparación entre pacientes con una disminución >10 ml/min TFGe a los 6 meses postratamiento

	↓ TFGe >10 ml/min n= 18	↓ TFGe < 10 ml/min n= 6	P
Características clínicas			
Edad (años)	56.5 (44-65)	67.5 (55.5-74)	0.09
Hombres	9 (50%)	4 (67%)	0.41
IMC (kg/m ²)	28 (24-32)	25 (24-28)	0.28
Hipokalemia	14 (78%)	3 (50%)	0.15
Tiempo de evolución HAS (años)	20 (13-25)	18.5 (6-23)	0.58
Número de antihipertensivos	3 (3-3.2)	2 (1.7-3)	0.02
Características bioquímicas			
TFGe pretratamiento	93 (73-103)	45 (27.5-77.5)	0.003
Aldosterona ng/dl	33 (23-49)	23 (17-44)	0.37
Actividad renina ng/ml/h	0.32 (0.16-0.73)	0.2 (0.2-0.2)	0.66
Concentración directa de renina uU/mL	1.16 (0.5-4.3)	2.6 (0.79-3.2)	0.95
IAR veces LNS ⁺	4.1 (2.6-7.2)	2.7 (2.1-11.8)	0.67
Comorbilidades			
DT2	6 (33%)	2 (33%)	0.68
Dislipidemia	3 (17%)	4 (67%)	0.03
EVC	5 (29%)	2 (33%)	0.61
Tabaquismo	4 (22%)	4 (67%)	0.06
Tratamiento Quirúrgico	12 (67%)	1 (17%)	0.04
*Para variables cuantitativas se utilizó U Mann-Whitney, para variables cualitativas X ² o prueba exacta de Fisher.			
+Número de veces por arriba del límite normal superior, tomado como 30 en el caso de usarse actividad de renina o como 3.7 en caso de utilizarse concentración directa de renina.			

Tabla 9. Comparación entre pacientes con una disminución >10 ml/min TFGe a los 12 meses postratamiento

	↓ TFGe >10 ml/min n= 13	↓ TFGe < 10 ml/min n= 8	p*
Características clínicas			
Edad (años)	54 (44-64)	58 (51-72)	0.59
Hombres	7 (54%)	2 (25%)	0.19
IMC (kg/m ²)	25 (24-29.5)	26 (23-34)	0.91
Hipokalemia	10 (77%)	5 (62.5%)	0.41
Tiempo de evolución HAS (años)	20 (10.5-25)	16 (13-20.5)	0.50
Número de antihipertensivos	3 (3-3.5)	2.5 (2-3.7)	0.37
Características bioquímicas			
TFGe pretratamiento	92 (71.5-101.5)	64.5 (37-112)	0.45
Aldosterona (ng/dl)	33 (24-47)	27 (19-91)	0.75
Actividad de renina (ng/ml/h)	0.38 (0.21-0.74)	0.15	0.33
Concentración directa de renina (uU/mL)	3.4 (0.75-4.6)	2.0 (0.5-2.8)	0.23
IAR veces LNS ⁺	2.9 (1.9-5.6)	8.5 (3.5-12.6)	0.08
Comorbilidades			
DT2	3 (23%)	1(12.5%)	0.50
Dislipidemia	2 (15%)	3 (37.5%)	0.26
EVC	3 (23%)	2 (25%)	0.59
Tabaquismo	3 (23%)	2 (25%)	0.65
Tratamiento Quirúrgico	10 (77%)	4 (50%)	0.21
*Para variables cuantitativas se utilizó U Mann-Whitney, para variables cualitativas X ² o prueba exacta de Fisher.			
+Número de veces por arriba del límite normal superior, tomado como 30 en el caso de usarse actividad de renina o como 3.7 en caso de utilizarse concentración directa de renina.			

DISCUSIÓN

El presente estudio no encontró un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a una disminución >10 ml/min de la tasa de filtrado glomerular estimada después del tratamiento quirúrgico o farmacológico en pacientes con hiperaldosteronismo primario.

Este desenlace, se ha investigado principalmente en pacientes tratados con adrenalectomía unilateral, dado que dichos estudios se han realizado en centros especializados donde el muestreo de venas suprarrenales esta disponible y se cuenta con un equipo especializado, lo que permite un tratamiento dirigido, incluso cuando la imagen suprarrenal no muestre una lesión o existan lesiones bilaterales. Lo que permite que la cirugía sea el tratamiento de elección en una gran proporción de pacientes. Utsumi et al ⁽²⁰⁾ realizaron un estudio en población japonesa para comparar factores asociados a mayor disminución de tasa de filtrado glomerular en pacientes tratados con adrenalectomía laparoscópica, comparativamente con nuestra población la media de edad de diagnóstico es similar a la reportada por ellos (56.5 vs 56), el tiempo de evolución de la hipertensión tenía un rango más amplio reportado en nuestro estudio, que puede explicarse por un mayor numero de pacientes estudiados (13-25 vs 1-30) y un retraso en la referencia de estos pacientes. La asociación con comorbilidades se encuentra en parámetros muy similares en diabetes (28 vs 20%), eventos cardiovasculares (23% vs 20.8%) con

diferencia significativa en dislipidemia (27% vs 56%). En dicho estudio se identificaron como factores estadísticamente significativos para mayor reducción de tasa de filtrado glomerular presión sistólica mas elevada (que en nuestro estudio no se tomo en cuenta ya que no contamos con las cifras de presión arterial de una gran proporción de los pacientes), edad mayor al diagnóstico y dislipidemia, estos últimos dos sin significancia estadística en nuestra población, sin embargo, es importante mencionar que el grupo de pacientes tratados con tratamiento médico tienen una edad media mayor que los tratados con adrenalectomía. La dislipidemia era más prevalente en su grupo de pacientes y considerar que los valores de referencia difieren entre población japonesa y población mexicana, por lo que esto puede explicar las diferencias con respecto al impacto estadístico reportado. En este mismo estudio se compararon los niveles de potasio entre pacientes que tenían tasa de filtrado glomerular >90 ml/min/kg, 60-90 ml/min/kg y <60 min/kg/min, en su estudio solo determinaron el valor medio de potasio (3 mEq/dl) , sin embargo no contamos con el porcentaje de pacientes que tenían hipokalemia al momento del diagnóstico. Sin embargo, tanto en su población como en la nuestra, no se encontraron diferencias entre la hipokalemia y la tasa de filtrado glomerular basal o mayor disminución de esta.

Estos hallazgos en el efecto de los niveles de potasio en el desarrollo de enfermedad renal crónica contrastan con lo reportado en un estudio más reciente por Cheng Lu et al ⁽²¹⁾ en el que niveles bajos de potasio sí se asoció con mayor disminución en la tasa de filtrado glomerular; resultados similares a los descritos en la cohorte de Conn en Alemania⁽²¹⁾. Estos estudios concluyen que la hipokalemia puede inducir enfermedad renal crónica a través de un daño tubulointerstitial característico consistente en vacuolización de células tubulares epiteliales y fibrosis. Sin embargo, no se especifica el porcentaje de pacientes con hipokalemia ni el valor medio de potasio, por lo que se tienen que tomar estos resultados con reserva, además de considerar que el daño inducido por la hipokalemia se puede evitar en pacientes que pueden mantener niveles normales de potasio con una adecuada suplementación (de la que tampoco se hace mención tanto en la cohorte de Conn ⁽²¹⁾ como en el estudio de Cheng Lu).

Otro factor descrito en la literatura es la microalbuminuria. Leonardo et al ⁽²²⁾ mostraron que la mayor excreción urinaria de albumina podría deteriorar la función renal un mes después del tratamiento del hiperaldosteronismo primario y que esto podría reflejar el grado de hiperfiltración glomerular que tienen los pacientes. Sin embargo, en nuestra población solo un pequeño porcentaje de pacientes tuvo determinación de microalbuminuria por lo que no se agregó en las variables a considerar, sin embargo, en futuros estudios se debería incluir para una mejor caracterización de factores que pueden influir en la reducción en la tasa de filtración glomerular.

Tanase-Nakao K et al ⁽²³⁾ encontró como factor predictor de la reducción de la tasa de filtración glomerular la relación renina/aldosterona mayor a 300 en un estudio en población japonesa con una sensibilidad de 87.5% y una especificidad de 78.6%. Sin embargo, otros estudios no mostraron correlación. En nuestro estudio no se encontró tampoco relación con respecto a la actividad de aldosterona y el grado de supresión de renina.

Hay pocos estudios que comparen las diferencias en el efecto en la disminución en la tasa de filtración glomerular entre el tratamiento quirúrgico y el tratamiento farmacológico. En parte a lo mencionado previamente. Un gran numero de los pacientes reportados en estudios de cohorte fueron candidatos a tratamiento quirúrgico por un diagnóstico certero del origen del hiperaldosteronismo primario a través de muestreo de venas suprarrenales, que no es tan disponible en nuestro medio.

Nakano Y et al ⁽²⁴⁾ evaluaron los efectos del uso de eplerenona en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario y los factores asociados a una mayor disminución de tasa de filtrado glomerular. Las características con respecto a su población eran similares con respecto a la edad de diagnóstico, tasa de

filtración glomerular y niveles de creatinina al momento del diagnóstico. Ellos realizaron análisis multivariado con niveles de presión arterial, edad al diagnóstico, sexo, niveles de potasio, índice renina/aldosterona, creatinina y niveles de BNP (solo en un tercio de los pacientes). Se encontró que las variables que tenían significancia estadística para predecir mayor reducción de tasa de filtrado glomerular en pacientes tratados con eplerenona eran el nivel de creatinina basal y el delta en el cambio de BNP que indica sobrecarga de volumen cardiovascular y puede indicar una mayor hiperfiltración glomerular que mejora con el tratamiento con eplerenona, a mayor reducción de BNP posterior a tratamiento se predice mayor reducción de hiperfiltración. El comportamiento de la tasa de filtración glomerular en su población presentó una mayor reducción en los primeros tres meses posterior al inicio de tratamiento, con posterior estabilización de la tasa de filtrado glomerular y en un lapso de 12 meses sin cambios estadísticamente significativos la tasa de filtrado glomerular; dichos datos se correlacionan con los hallados en nuestra población, en donde también se tuvo una mayor reducción en la tasa de filtrado glomerular en los primeros tres meses con posterior recuperación y sin cambios en un lapso de 12 meses. En nuestro medio, la determinación de BNP no está ampliamente disponible, sin embargo, sería importante considerarlo como un factor que predice el grado de hiperfiltración glomerular y predecir el grado de reducción de tasa de filtrado glomerular con dosis establecidas de antagonistas del receptor de aldosterona.

Aunque la mayoría de los pacientes se benefician tanto de tratamiento médico como del quirúrgico en los estudios observacionales, la ausencia de unificar criterios para la respuesta terapéutica ha limitado las investigaciones comparativas. En 2017 el ensayo PASO publicó criterios explícitos para los resultados bioquímicos y clínicos después de la suprarrenalectomía. La complejidad de los criterios PASO limitan significativamente su utilidad en entornos clínicos de rutina, sin embargo, pueden proporcionar puntos de referencia estandarizados para ensayos futuros. Además, los criterios PASO no reflejan los resultados secundarios asociados con hiperaldosteronismo primario, incluidos disfunción cardiovascular y renal, que posiblemente tienen relevancia clínica. Por lo que en futuros estudios sería importante la determinación de factores que midan de manera más objetiva el efecto del exceso de aldosterona y la reversión de los efectos nocivos en los diferentes sistemas fisiológicos. Para un mejor criterio de éxito y mejorar el análisis de estudios en búsqueda de una dosis de antagonista de receptor de mineralocorticoides que se adapte a los desenlaces obtenidos con tratamiento quirúrgico.

El diagnóstico definitivo de la causa de hiperaldosteronismo primario solo pudo identificarse en los pacientes que fueron tratados quirúrgicamente, siendo la principal causa el adenoma suprarrenal (43%). Este resultado contrasta con los hallazgos por imagen de los pacientes tratados de manera farmacológica en donde el mayor porcentaje de pacientes no tenía identificada una lesión por tomografía (58%), una limitación importante en nuestro estudio es que no se realizó muestreo de venas suprarrenales para determinar si la enfermedad era unilateral o bilateral, que nos permitiría una mejor caracterización de la causa del hiperaldosteronismo en este grupo de pacientes.

Estas diferencias con respecto a las características poblacionales y el diagnóstico definitivo pueden explicar las asociaciones con respecto al tiempo de evolución de la hipertensión arterial y la presencia de otras comorbilidades. Las causas de hipertensión arterial sistémica en pacientes jóvenes principalmente son de origen secundario, por lo que las pruebas de escrutinio para hiperaldosteronismo primario se realizan con más frecuencia en este grupo de pacientes, por lo que el tiempo entre la detección de hipertensión y el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario es menor en comparación con pacientes de mayor edad en donde no suele sospecharse causas secundarias de hipertensión arterial al menos de manera inicial, lo que retrasa el diagnóstico y aumenta el tiempo que se expone a un estado de exceso de aldosterona, que como se ha visto en estudios previos se asocia con riesgo aumentado de

comorbilidades principalmente eventos cardiovasculares adversos, diabetes y dislipidemia, lo que correlaciona con la diferencia significativamente estadística en el grupo de pacientes tratados con terapia farmacológica, en los que la edad de diagnóstico era mayor. Este dato resulta importante, ya que justifica que a todo paciente con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica podría realizarse escrutinio de hiperaldosteronismo primario, aunque no cumpla con las características clínicas típicas (hipertensión e hipokalemia). No existen estudios a la fecha que justifiquen la relación costo beneficio de tamizar a toda la población hipertensiva; sin embargo el infradiagnóstico se asocia con desarrollo de alteraciones principalmente cardiovasculares, renales y metabólicas.

CONCLUSIONES

El hiperaldosteronismo primario es un trastorno infradiagnosticado con una prevalencia más alta que lo que se piensa, a pesar de tener un cuadro clínico característico, un porcentaje bajo de pacientes cumplen con todos los datos clínicos, por lo que se debe tener una alta sospecha para realizar un diagnóstico temprano y mejorar los desenlaces clínicos.

Los principales sistemas afectados por el exceso de aldosterona son el renal y cardiovascular. Como se expuso a lo largo del presente estudio, el hiperaldosteronismo primario se asocia con un estado de hiperfiltración glomerular que puede enmascarar el daño renal ocasionado por los cambios hemodinámicos y el efecto nocivo directo del exceso de aldosterona y el tratamiento puede desenmascarar este daño y predisponer a una reducción en la tasa de filtrado glomerular y el desarrollo de enfermedad renal crónica.

Nuestro estudio no encontró ningún factor de riesgo que se asocie a una mayor reducción en la tasa de filtración glomerular después del tratamiento para hiperaldosteronismo primario tanto en el grupo de tratamiento quirúrgico como en el grupo de tratamiento médico. Sin embargo, es importante considerar que comparativamente con estudios de cohorte previos, el tamaño de la muestra es significativamente menor, lo que puede explicar el poco impacto estadístico, por lo que en estudios futuros con un mayor número de pacientes se puede esperar resultados diferentes. A pesar de esto, queda claro que el hiperaldosteronismo primario es una entidad que tiene efectos nocivos y que un diagnóstico temprano y un tratamiento óptimo mejoran los desenlaces a largo plazo en este grupo de pacientes. Otro aspecto importante es que la mayoría de los estudios de cohorte que encontramos en la literatura son de población japonesa y europea, donde la prevalencia de comorbilidades es significativamente menor con respecto a la población mexicana, se debe continuar la línea de investigación con pacientes de nuestras características para un mayor impacto en los hallazgos de investigación.

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
CLÍNICA DE SUPRARRENALES- HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



Nombre:		Sexo	M	H
Afiliación:		Edad al Dx		
Teléfonos:		Fecha		

1) Antecedentes Personales

Hipertensión arterial: si no _____
 Tiempo de evolución: _____
 Tratamiento _____

farmacológico:

_____ Promedio de presión arterial: _____

Diabetes: si no _____
 Tiempo de evolución: _____
 Tratamiento: _____

IMC: _____ Kg/m²

2) Padecimiento actual

Hipokalemia: si no _____
 Crisis hipertensiva: si no _____
 Cifra máxima presión arterial _____
 Hospitalizaciones previas: _____

3) Abordaje diagnóstico

Causas endocrinológicas hipertensión arterial secundaria:

Datos clínicos hipercortisolismo si no _____
 PSDBD _____

Datos clínicos de feocromocitoma si no _____

Metanefrinas
 Orina _____
 Plasma _____

Catecolaminas:
 Orina _____
 Plasma _____

Datos clínicos de hipertiroidismo/hipotiroidismo si no

_____ T4L _____ TSH _____

Abordaje bioquímico hiperaldosteronismo primario

Concentración total renina	Aldosterona	PAC/PRC	K	Antihipertensivos
----------------------------	-------------	---------	---	-------------------

Estudios de imagen:

USG Doppler renal: _____

TAC suprarrenal:

Fecha: _____

Der Izq Bilat

Tamaño: _____

UH Simple: _____

UH Temp: _____

UH Tard: _____

L Absoluto: _____

L Relativo: _____

Muestreo de Venas suprarrenales

Índice de Selectividad derecha (F vena suprarrenal derecha/ F VCI):

Índice de Selectividad izquierda (F vena suprarrenal izq/ F VCI):

Índice de Lateralización (A/F lado dominante/A/F lado no dominante):

Índice de supresión contralateral (A/F lado no dominante/ A/F VCI):

Tratamiento quirúrgico:

Cirugía: _____ Fecha Qx: _____

Cirujano: _____

RHP: _____

Patólogo: _____ No. Registro Patología: _____

K preQx: _____ K 24h _____ K 2 semanas: _____ K 6 semanas: _____

Hipoaldosteronismo PosQx: si no

Cr preQx: _____ Cr pos 24h _____ Cr 2 semanas: _____ Cr 6 semanas: _____

PAC/PRA pos Qx: _____

Resolución HAS: si no Mejoría de HAS: si no

Tratamiento médico:

Contraindicaciones _____ procedimiento _____ quirúrgico: _____

Decisión del paciente si no _____

Dosis inicial de espironolactona: _____

K previo al inicio de tratamiento: _____ K 2 semanas: _____ K 6 semanas _____

Cr previo al inicio de tratamiento: _____ Cr 2 semanas: _____ Cr 6 semanas _____

Referencias bibliográficas

1. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019 Feb;285(2):126-148. doi: 10.1111/joim.12831. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255616.
2. Lin X, Ullah MHE, Wu X, Xu F, Shan SK, Lei LM, Yuan LQ, Liu J. Cerebro-Cardiovascular Risk, Target Organ Damage, and Treatment Outcomes in Primary Aldosteronism. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 2;8:798364. doi: 10.3389/fcvm.2021.798364. PMID: 35187110; PMCID: PMC8847442.
3. Seccia TM, Caroccia B, Maiolino G, Cesari M, Rossi GP. Arterial Hypertension, Aldosterone, and Atrial Fibrillation. *Curr Hypertens Rep.* 2019 Nov 18;21(12):94. doi: 10.1007/s11906-019-1001-4. PMID: 31741119.
4. Rossi GP, Seccia TM, Maiolino G, Cesari M. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021 Jun;82(3-4):174-178. doi: 10.1016/j.ando.2020.02.006. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32192789.
5. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, Buffolo F, Satoh F, Sechi LA, Veglio F, Mulatero P. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2020 Jan;38(1):3-12. doi: 10.1097/HJH.0000000000002216. PMID: 31385870.
6. Kobayashi Y, Haze T, Yano Y, Tamura K, Kurihara I, Ichijo T, Yoneda T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yamada T, Okamoto R, Fujita M, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, Tanabe A, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Associations Between Changes in Plasma Renin Activity and Aldosterone Concentrations and Changes in Kidney Function After Treatment for Primary Aldosteronism. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun 20;5(8):1291-1297. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.012. PMID: 32775828; PMCID: PMC7403537.
7. Ahmed S, Hundemer GL. Benefits of Surgical Over Medical Treatment for Unilateral Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 26;13:861581. doi: 10.3389/fendo.2022.861581. PMID: 35557845; PMCID: PMC9086781.
8. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934393.
9. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):689-699. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3. Epub 2017 May 30. PMID: 28576687; PMCID: PMC5572673.
10. Kobayashi H, Abe M, Nakamura Y, Takahashi K, Fujita M, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Itoh H, Tsuiki M, Wada N, Ichijo T, Katabami T, Ogawa Y, Kawashima J, Yoshimoto T, Sone M, Inagaki N, Watanabe M, Kamemura K, Matsuda Y, Izawa S, Tanabe M, Tanabe A, Suzuki T,

- Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Association Between Acute Fall in Estimated Glomerular Filtration Rate After Treatment for Primary Aldosteronism and Long-Term Decline in Renal Function. *Hypertension*. 2019 Sep;74(3):630-638. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13131. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31327258.
11. Nakano Y, Yoshimoto T, Fukuda T, Murakami M, Bouchi R, Minami I, Hashimoto K, Fujii Y, Kihara K, Ogawa Y. Effect of Eplerenone on the Glomerular Filtration Rate (GFR) in Primary Aldosteronism: Sequential Changes in the GFR During Preoperative Eplerenone Treatment to Subsequent Adrenalectomy. *Intern Med*. 2018 Sep 1;57(17):2459-2466. doi: 10.2169/internalmedicine.0438-17. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709927; PMCID: PMC6172537.
 12. Hundemer GL, Vaidya A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of surgical adrenalectomy in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):R185-R196. doi: 10.1530/EJE-20-0863. PMID: 33077688; PMCID: PMC7853245.
 13. Sato A. Does the temporary decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) after initiation of mineralocorticoid receptor (MR) antagonist treatment lead to a long-term renal protective effect? *Hypertens Res*. 2019 Dec;42(12):1841-1847. doi: 10.1038/s41440-019-0320-9. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31492909.
 14. Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Kurihara I, Yoneda T, Ichijo T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Kawashima J, Inagaki N, Fujita M, Oki K, Kamemura K, Tanabe A, Naruse M; JPAS/JRAS study group. Sex Differences in Renal Outcomes After Medical Treatment for Bilateral Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):537-545. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16449. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33356395.
 15. Sato A. Does the temporary decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) after initiation of mineralocorticoid receptor (MR) antagonist treatment lead to a long-term renal protective effect? *Hypertens Res*. 2019 Dec;42(12):1841-1847. doi: 10.1038/s41440-019-0320-9. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31492909.
 16. Onohara T, Takagi T, Yoshida K, Iizuka J, Okumi M, Kondo T, Ishida H, Tanabe K. Assessment of postoperative renal function after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Int J Urol*. 2019 Feb;26(2):229-233. doi: 10.1111/iju.13844. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30384394.
 17. Anceschi U, Mormando M, Fiori C, Zappalà O, De Concilio B, Brassetti A, Carrara A, Ferriero MC, Tuderti G, Misuraca L, Bove AM, Mastroianni R, Chiefari A, Appetecchia M, Tirone G, Porpiglia F, Celia A, Gallucci M, Simone G. Surgical Quality, Antihypertensive Therapy, and Electrolyte Balance: A Novel Trifecta to Assess Long-Term Outcomes of Adrenal Surgery for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Med*. 2022 Feb 1;11(3):794. doi: 10.3390/jcm11030794. PMID: 35160247; PMCID: PMC8836466.
 18. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, Strippoli GF. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4. PMID: 33107592; PMCID: PMC8094274.
 19. Kim IY, Park IS, Kim MJ, Han M, Rhee H, Seong EY, Lee DW, Lee SB, Kwak IS, Song SH, Chung HC. Change in kidney function after unilateral adrenalectomy in patients with primary

aldosteronism: identification of risk factors for decreased kidney function. *Int Urol Nephrol*. 2018 Oct;50(10):1887-1895. doi: 10.1007/s11255-018-1887-9. Epub 2018 May 19. PMID: 29779118.

20. Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, Kamiya N, Nagano H, Tanaka T, Nihei N, Naya Y, Suzuki H, Ichikawa T. Assessment of postoperative changes in antihypertensive drug consumption in patients with primary aldosteronism using the defined daily dose. *Asian J Surg*. 2014 Oct;37(4):190-4. doi: 10.1016/j.asjsur.2014.01.011. Epub 2014 Mar 15. PMID: 24637185.
21. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S; Participants of German Conn's Registry. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):869-75. doi: 10.1210/jc.2008-1851. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19116235.
22. Lu YC, Liu KL, Wu VC, Wang SM, Lin YH, Chueh SJ, Wu KD, Huang KH; Taiwan Primary Aldosteronism Investigation Study Group. Factors associated with renal function change after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Int J Urol*. 2022 Aug;29(8):831-837. doi: 10.1111/iju.14905. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35474521.
23. Tanase-Nakao K, Naruse M, Nanba K, Tsuiki M, Tagami T, Usui T, Okuno H, Shimatsu A, Hashimoto S, Katabami T, Ogo A, Okumura A, Umakoshi H, Suzuki T. Chronic kidney disease score for predicting postoperative masked renal insufficiency in patients with primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Nov;81(5):665-70. doi: 10.1111/cen.12497. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24821606.
24. Nakano Y, Yoshimoto T, Fukuda T, Murakami M, Bouchi R, Minami I, Hashimoto K, Fujii Y, Kihara K, Ogawa Y. Effect of Eplerenone on the Glomerular Filtration Rate (GFR) in Primary Aldosteronism: Sequential Changes in the GFR During Preoperative Eplerenone Treatment to Subsequent Adrenalectomy. *Intern Med*. 2018 Sep 1;57(17):2459-2466. doi: 10.2169/internalmedicine.0438-17. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709927; PMCID: PMC6172537.