



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**Características clínicas,
bioquímicas e imagenológicas de
tumores productores de
aldosterona en un hospital de tercer
nivel de atención en el período del
2000 al 2023**

TESIS

que para obtener el grado de

Especialista en Endocrinología

PRESENTA

Mercedes Aguilar Soto

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Alfredo A. Reza Albarrán

Ciudad de México, junio 2024



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



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.

Índice

1. HOJA DE FIRMAS	3
2. ANTECEDENTES	4
INTRODUCCIÓN	4
FISIOLOGÍA DE LA ALDOSTERONA	4
EPIDEMIOLOGÍA DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO Y LOS TUMORES PRODUCTORES DE ALDOSTERONA	6
FISIOPATOLOGÍA DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO	7
CUADRO CLÍNICO DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO	10
DIAGNÓSTICO DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO	10
TRATAMIENTO	18
COMPLICACIONES ASOCIADAS	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. JUSTIFICACIÓN	21
5. OBJETIVOS	21
OBJETIVO PRINCIPAL	21
OBJETIVOS SECUNDARIOS	21
5. METODOLOGÍA	21
6. RESULTADOS	24
7. DISCUSIÓN	28
8. LIMITACIONES	33
9. CONCLUSIONES	34
10. AGRADECIMIENTOS	34
11. REFERENCIAS	35

1. Hoja de firmas

FIRMAS

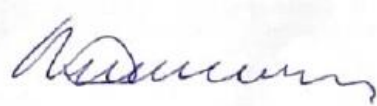
Tesis para obtener el grado de Especialista en Endocrinología

“Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de tumores productores de aldosterona en un hospital de tercer nivel de atención en el período del 2000 al 2023”




Dr. José Alberto Ávila Funes
Dirección de Enseñanza
INCMNSZ

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Francisco Gómez Pérez
Profesor titular del curso
de Endocrinología y Metabolismo
INCMNSZ



Dr. Alfredo A. Reza Albarrán
Departamento de Endocrinología
Director de tesis
INCMNSZ

2. Antecedentes

Introducción

Los tumores suprarrenales productores de aldosterona condicionan hipertensión y diversas complicaciones asociadas a la propia hipertensión o a los efectos de la aldosterona sobre otros tejidos. Existen diversos criterios para realizar el tamizaje de esta patología y posteriormente confirmar y buscar si se trata de un tumor o de hiperplasia. La relevancia de la identificación de tumores unilaterales es que el tratamiento es potencialmente curativo y puede incluso causar la resolución de algunas complicaciones. En este trabajo se pretende revisar las características de la población con tumores productores de aldosterona atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de enero del 2000 a diciembre del 2023.

Fisiología de la aldosterona

La aldosterona es una hormona esteroidea mineralocorticoide que fue aislada y caracterizada por primera vez en 1954 cuya función principal es la elevación de la tensión arterial mediante su papel crucial en la homeostasis de los fluidos (1).

La aldosterona es liberada desde la corteza suprarrenal, específicamente desde la zona glomerulosa, en respuesta a tres principales secretagogos que son: la angiotensina II, el potasio y en menor medida la ACTH. La inhibición de la liberación de la aldosterona también puede verse modificada por la presencia de somatostatina, heparina, factor natriurético atrial y dopamina. La secreción de aldosterona está limitada a la zona glomerulosa debido a la expresión selectiva de la sintasa de aldosterona (P450 11B2) en esta región de la corteza suprarrenal (2).

Cuando hay una caída de la tensión arterial se desencadena la liberación de renina desde las células yuxtglomerulares de la arteriola aferente de la nefrona. La liberación de renina también puede ser precipitada por una llegada menor de cloruro de sodio al túbulo distal (censada por las células de la mácula densa, también en el aparato yuxtglomerular) o por estimulación directa del sistema nervioso simpático. La renina es una proteasa que hidroliza al angiotensinógeno, una glicoproteína heterogénea (liberada desde el hígado) para producir angiotensina I que a su vez es

escindida por la enzima convertidora de angiotensina a angiotensina II, misma que estimula directamente a la corteza suprarrenal a nivel de la zona glomerulosa (1).

La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona mediante la unión a su receptor de membrana (AT1) que activa a la fosfolipasa C y en consecuencia hay activación de las cinasas de calmodulina con un incremento consecuente en la concentración de calcio intracelular. Este incremento de calcio activa el AMPc, promoviendo finalmente la transcripción del gen de CYP11B2 (sintasa de aldosterona). Por su parte, el efecto del potasio es mediado por la despolarización membranal y la apertura de canales de calcio (2).

El rol de la ACTH sobre la secreción de aldosterona es modesto y su efecto no es constante. En el contexto de una liberación aguda de la ACTH hay un incremento en la secreción de aldosterona, mientras que en condiciones crónicas no existe un efecto promotor para la liberación de aldosterona e incluso puede inhibirse, probablemente por una regulación a la baja de los receptores de angiotensina II (2).

Una vez secretada, la aldosterona se une a su receptor citoplasmático que posteriormente se translocará al núcleo para modificar la expresión de mRNA y por lo tanto la síntesis de proteínas. El receptor de la aldosterona, denominado receptor mineralocorticoide (MR), tiene baja afinidad por la aldosterona cuando se encuentra fosforilado, por lo que en una célula dada, la fosforilación de este receptor inhibe la acción de la aldosterona.

A nivel de las células principales de los túbulos colectores y distales, el MR está principalmente en un estado no fosforilado. Al unirse a su receptor en estas células, la aldosterona incrementa la expresión de los canales de sodio y de la ATPasa de sodio/potasio a nivel membranal, lo cual permite la difusión del sodio de forma pasiva, generando un gradiente que se mantiene gracias a la sodio/potasio ATPasa. Mientras esto sucede, los canales de potasio en la cara luminal de la célula permiten la salida de potasio cada que entra un ion de sodio. El efecto neto de esto es un incremento en la absorción de sodio (y por lo tanto agua) desde el lumen y una excreción de potasio hacia el lumen.

En las células intercaladas el MR se encuentra en un estado primordialmente fosforilado, por lo que se requiere la presencia de la angiotensina II que permite que se

desfosforile el receptor. El efecto de la aldosterona en las células intercaladas alfa es el incremento en la expresión apical de la ATPasa de hidrógeno para estimular la secreción de protones hacia el lumen. En las células intercaladas beta y no-alfa no-beta, la aldosterona incrementa la actividad de los intercambiadores apicales de bicarbonato-cloro, incrementado la excreción de bicarbonato desde la célula al lumen y reabsorbiendo cloro (3).

En resumen, la aldosterona tiene las siguientes funciones:

- Incrementar la reabsorción de sodio
- Incrementar la retención de agua
- Incrementar la excreción de potasio
- Incrementar la excreción de ácido (H⁺)
- Incrementar la excreción de bicarbonato y la reabsorción de cloro

Epidemiología del aldosteronismo primario y los tumores productores de aldosterona

Desde su reconocimiento inicial en 1954, el conocimiento sobre la prevalencia del aldosteronismo primario ha cambiado radicalmente. Originalmente se pensaba que era una causa rara de hipertensión secundaria, sin embargo se sabe actualmente que es la causa endocrinológica más común de hipertensión secundaria. Parte de la dificultad para estimar la prevalencia del aldosteronismo primario radica en las diferentes pruebas utilizadas para confirmar el diagnóstico, así como los distintos valores de corte utilizados en el tamizaje con la medición del ratio de aldosterona/renina (PAC/PRA) (4). Otra situación que ha contribuido a la omisión de su diagnóstico es el hecho de que la presentación clínica más frecuente del aldosteronismo primario es la presencia de hipertensión con normokalemia, ya que históricamente se realizaba el tamizaje a los pacientes con hipokalemia (7).

La recomendación más aceptada actualmente es realizar una prueba de tamizaje con PAC/PARA y considerar la posibilidad de aldosteronismo si se encuentra un ratio ≥ 20 ng/dL por ng/ml/hr con una aldosterona ≥ 15 ng/dL y actividad plasmática de renina ≤ 1 ng/ml/hr, sin embargo estos valores de corte incrementan el riesgo de tener falsos negativos y por lo tanto perder algunos casos (5).

Otra dificultad para el diagnóstico del aldosteronismo primario es la ausencia de un estándar de oro, siendo lo más cercano la mejoría de la hipertensión y de la

hipokalemia tras adrenalectomía, con la gran desventaja de que no todos los pacientes se someten a adrenalectomía (4).

Aunque no se conoce la prevalencia en México, un reporte de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México calculó una prevalencia de 7.5% a partir de las pruebas de confirmación, pero de los pacientes tamizados el 42.5% tuvieron una prueba de tamizaje positiva (6). Históricamente, la prevalencia de aldosteronismo primario se ha estimado en el 1% de la población, considerándose una enfermedad rara (7). En la actualidad nuevos estudios han estimado que la prevalencia de aldosteronismo en poblaciones hipertensas es alrededor del 5.9%, e incluso se reporta del 20% en pacientes con hipertensión resistente (7,8).

En cuanto a los subtipos de aldosteronismo primario se han reportado las siguientes frecuencias (7):

- 1) Adenoma productor de aldosterona: 35%
- 2) Hiperplasia adrenal idiopática bilateral: 60%
- 3) Hiperplasia adrenal unilateral primaria: 2%
- 4) Carcinoma adrenocortical puramente productor de aldosterona: <1%
- 5) Aldosteronismo familiar
 - a. Tipo 1 (sensible a glucocorticoides): <1%
 - b. Tipo 2: Adenoma o hiper
- 6) Adenoma o carcinoma ectópico productor de aldosterona: <0.1%

Es así que los adenomas productores de aldosterona son la segunda causa más frecuente de aldosteronismo primario.

Fisiopatología del aldosteronismo primario

Mutaciones germinales

Existen dos formas familiares de aldosteronismo mencionadas en el apartado previo: el aldosteronismo familiar sensible a glucocorticoides y el tipo 2 que engloba a pacientes con adenomas e hiperplasias. En el tipo 2 previamente se encasillaban a todos los pacientes que no fueran tipo 1, sin embargo, recientemente el uso de secuenciación completa del exoma ha permitido clasificar con mayor claridad a los pacientes de acuerdo a mutaciones específicas. Existe un tercer tipo, el aldosteronismo familiar tipo 3, que son pacientes con hipertensión, hipokalemia y

suelen ser jóvenes y no puede atribuirse a una forma sensible a glucocorticoides (tipo 1) (9).

El aldosteronismo tipo 1 se caracteriza por la presencia de hipertensión leve a moderada, una edad de inicio temprana y la presencia de enfermedad cerebrovascular en edades tempranas. Dado que el fenotipo puede ser leve, no es necesario que existan antecedentes heredofamiliares o personales de hipertensión. La normokalemia también es frecuente y por ello no se considera un criterio de exclusión. El defecto genético asociado es la presencia de una duplicación de un gen quimérico que genera un cruce desigual entre el gen de la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y los genes de la sintasa de aldosterona (CYP11B2), lo que genera una sintasa de aldosterona quimérica cuya expresión es regulada totalmente por ACTH y que se expresa de forma ectópica en la zona fascicular. En consecuencia, la secreción de aldosterona fluctúa en paralelo con la liberación de ACTH y pierde la respuesta a estímulos normales como la angiotensina II o el potasio (10).

En el aldosteronismo tipo 2, la forma familiar más frecuente, incluye los casos de adenomas o hiperplasia hereditarios (2 o más miembros de la familia que lo tengan) que no responden a glucocorticoides o en los que no se encuentra algún otro mecanismo genético. Por lo anterior, no existen características demográficas, bioquímicas e imagenológicas que definan el diagnóstico de aldosteronismo tipo 2. Dado el incremento actual en el uso de pruebas genéticas es probable que el futuro se clasifique con mayor detalle a los pacientes de este grupo, incluso empiezan a reportarse pacientes con aldosteronismo familiar tipo 2 han sido reclasificados como un tipo 3 (10).

El hiperaldosteronismo familiar tipo 3 es causado por una mutación germinal del gen *KCNJ5* que codifica para un canal de potasio GIRK4 (también conocido como Kir3.4) que se expresa en el corazón, en el sistema nervioso tanto central como periférico, así como en la corteza suprarrenal en la zona glomerulosa y en la parte externa de la zona fasciculada. En condiciones fisiológicas el GIRK4 contribuye a mantener la membrana celular en un estado hiperpolarizado. Las mutaciones del *KCNJ5* generan una pérdida de la selectividad iónica del canal, permitiendo la entrada de sodio a la célula que genera la despolarización de la misma y en consecuencia permite un incremento en el

calcio intracelular que termina por promover la producción de aldosterona. Aunque clásicamente se describieron como casos de hipertensión grave, el fenotipo puede ser variable. Es un diagnóstico que debe considerarse en pacientes jóvenes. Aunque la ausencia de mejoría con dexametasona podría apoyar el diagnóstico, actualmente la secuenciación del gen es el único método diagnóstico confiable (11), Existen reportes de caso de algunas otras mutaciones que se han encontrado en pacientes jóvenes, pero hasta el momento no se han clasificado como algún subtipo nuevo por ser casos únicos. Algunos ejemplos son las mutaciones en *CACNA1H* y *CACNA1D* (19)

Mutaciones somáticas

En los adenomas suprarrenales “esporádicos” suelen encontrarse mutaciones somáticas asociadas con las formas hereditarias, principalmente en los genes *KCNJ5*, *CACNA1D*, y en los genes que codifican las ATPasas (*ATP1A1* y *ATP2B3*).

Se estima que las mutaciones somáticas de *KCNJ5* se encuentran en el 40% de los adenomas, con frecuencias reportadas entre el 12-80% en las distintas series. Las mutaciones somáticas de *CACNA1D* se han encontrado en alrededor del 10% de los adenomas, mientras que las mutaciones en *ATP1A1* y *ATP2B3* son mucho menos frecuentes (10).

Mecanismos de producción autónoma de aldosterona

En pacientes en los que clínicamente no hay un aldosteronismo evidente, se han encontrado que en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal existen clústers de células que producen una cantidad alta de aldosterona y que expresan el CYP11B2 (aldosterona sintasa) en mayor cantidad que el resto de las células de la región. Se ha propuesto la hipótesis de que estos clústers (APCC por sus siglas en inglés) pueden transicionar a adenomas productores de aldosterona. Los APCC suelen tener mutaciones somáticas similares a las que se han encontrado en adenomas esporádicos (12), Aunque los APCC se han encontrado en pacientes sanos, al revisar las glándulas suprarrenales de pacientes con aldosteronismo idiopático se han encontrado estos clústers en mucha mayor cantidad al comparar con los controles (10). Se cree que el origen de los APCC proviene de una mutación somática a la que se

agrega un segundo hit y se produce entonces un adenoma. En algunos casos se ha descrito una lesión intermedia (lesión transicional) que también puede ser una causa de aldosteronismo clínico (13).

Cuadro clínico del aldosteronismo primario

El diagnóstico suele hacerse en pacientes de edad media, es decir entre 30-60 años. Aunque la hipokalemia no siempre está presente, en los pacientes que tienen hipokalemia grave pueden presentarse síntomas asociados a ella como lo son los calambres, debilidad muscular, nicturia y polidipsia. Algunos otros síntomas pueden asociarse a las elevaciones de las cifras de tensión arterial como cefalea, palpitaciones, mareo, entre otros.

En pacientes caucásicos la presencia de parálisis periódica es rara, pero puede observarse con mayor frecuencia en pacientes de ascendencia asiática. Los valores de tensión arterial suelen ser moderados o graves y pueden ser resistentes al tratamiento farmacológico convencional. Esto se relaciona directamente con los criterios de tamizaje de esta patología.

Dado que hay un reset del osmostato, los valores de sodio pueden estar en el límite superior de la normalidad o incluso ligeramente altos, lo cual es un dato útil a considerar en pacientes en los que se sospecha aldosteronismo primario (2).

Shin Park et al demostraron que las manifestaciones clínicas y las causas de aldosteronismo primario han cambiado a lo largo del tiempo. Observaron que la frecuencia de hipertensión grave ha disminuido pero la frecuencia de hipertensión resistente se ha mantenido igual. De igual forma, notaron una disminución en la frecuencia de hipokalemia (14).

Diagnóstico del aldosteronismo primario

Tamizaje

Debido al exceso de mortalidad cardiovascular y el daño renal asociado que puede verse en los pacientes con aldosteronismo primario y la disminución de estos dos problemas con el tratamiento, el diagnóstico del aldosteronismo primario es de suma importancia. Algunos incluso recomiendan realizar el tamizaje por lo menos una vez en la vida a todo paciente con diagnóstico de hipertensión (2).

Las guías de la Endocrine Society (5) recomiendan realizar el tamizaje en pacientes con hipertensión y algunas otras patologías agregadas, basado en los estudios que han mostrado una mayor incidencia de aldosteronismo primario en pacientes con esas asociaciones (Tabla 1).

Condición clínica	Prevalencia reportada
Presión arterial >150/100 en tres mediciones distintas en días distintos	13%
Hipertensión >140/90 resistente a tres antihipertensivos convencionales (incluyendo un diurético)	17-23%
Hipertensión controlada (<140/90) pero que requiere 4 fármacos o más	No reportada
Hipertensión e hipokalemia espontánea o inducida por diurético	No reportada
Hipertensión arterial e incidentaloma adrenal	1.1-10%
Hipertensión y apnea del sueño	34%
Hipertensión y antecedentes familiares de hipertensión o EVC en <40 años	No reportada
Todos los familiares hipertensos de pacientes con diagnóstico de aldosteronismo primario	No reportada

Tabla 1. Patologías en las que se recomienda realizar tamizaje de aldosteronismo primario y la prevalencia reportada, adaptado de Funder et al (5)

El tamizaje de aldosteronismo primario puede hacerse mediante la determinación de la relación aldosterona/renina (PAC/PRA), para lo cual se requiere la medición de la concentración de aldosterona plasmática (PAC), la actividad plasmática de renina (PRA) o la concentración directa de renina (DRC). Clásicamente se definía un PAC/PRA positivo cuando este era >20 ng/dL por ng/mL/hr con una determinación de aldosterona >15 ng/dL, sin embargo recientemente se han buscado criterios menos estrictos en los que se considera suficiente una aldosterona mayor a 6 o 9 ng/dL siempre y cuando la actividad de la renina se encuentre suprimida (<1.0 ng/mL/hr). El objetivo de estos criterios es incrementar el número de casos detectados, con el riesgo de incrementar los falsos positivos (15).

Para disminuir el riesgo de tener resultados falsos positivos o falsos negativos se deben cumplir ciertas condiciones, como tomar las muestras de sangre por la mañana cuando el paciente haya estado fuera de la cama por lo menos dos horas, que se haya mantenido sentado de 5 a 15 minutos y que tenga un consumo de sal normal. Se requiere además que no tenga hipokalemia. Dado que muchos medicamentos antihipertensivos modifican el eje renina-angiotensina-aldosterona, se consideraba necesario suspender los medicamentos antihipertensivos para esta medición. Aunque esto puede lograrse de forma segura en pacientes con hipertensión grado 1, no siempre es óptimo ni seguro hacerlo en pacientes con grados más severos de hipertensión. Además, el ajuste de medicamentos puede llevar semanas y hace complejo y fastidiosa la medición para el paciente, además de que retrasa el diagnóstico (5, 16).

Por lo anterior actualmente se acepta realizar la medición del PAC/PRA aún con tratamiento antihipertensivo tomando en cuenta que la presencia de estos pueda modificar los resultados obtenidos. Idealmente los antagonistas de mineralocorticoides deberán suspenderse por lo menos 4 semanas antes, pero en pacientes con hipertensión o hipokalemia grave pueden continuarse y realizar el diagnóstico siempre y cuando la renina esté suprimida. Si ésta no se encuentra suprimida, es necesario que los antagonistas de mineralocorticoides se suspendan 4-6 semanas previas a la medición.

A continuación se resumen los efectos de los medicamentos antihipertensivos en la medición del PAC/PARA y las consideraciones a tener al interpretar la prueba si no se logró suspender el medicamento:

Medicamento	Efecto en el PAC/PRA	Consideraciones en la interpretación
Betabloqueadores	Incrementa (FP)	Descartar PAC/PRA positivo si la aldosterona está baja
Clonidina	Incrementa (FP)	Descartar PAC/PRA positivo si la aldosterona está baja
Metildopa	Incrementa (FP)	Descartar PAC/PRA positivo si la aldosterona está baja

Bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridínicos)	Disminuye (FN)	En algunas guías se considera que no interfieren
Verapamilo	Neutral	No interfiere
iECA/ARA2	Disminuye (FN)	
Agonistas del receptor de mineralocorticoides	Disminuye (FN)	Puede continuarse en pacientes con hipertensión e hipokalemia graves*
Alfabloqueadores	Neutral	No interfiere
Hidralazina	Neutral	No interfiere

Tabla 2. Efecto de los medicamentos antihipertensivos en el PAC/PRA, adaptado de Jęrusik et al. (16)

*Considerar suspenderlo 4-6 semanas si la renina no se encuentra suprimida

Pruebas confirmatorias

Una vez que se obtiene un PAC/PRA positivo, con las consideraciones previamente mencionadas, se debe realizar una prueba confirmatoria. En pacientes con PAC/PRA positivo e hipokalemia espontánea, renina suprimida y concentración plasmática de aldosterona >20 ng/dL no se requiere realizar prueba confirmatoria y puede realizarse directamente el estudio de imagen (5). En el resto de los casos si se recomienda realizar una prueba confirmatoria, las cuales son:

Infusión con solución salina (SIT):

-Descripción: Se infunden al paciente 2 litros de solución salina al 0.9% durante 4 horas, iniciando la prueba entre las 8-9 de la mañana. Puede hacerse en decúbito (mantenerse en decúbito 1 hora antes de la prueba y durante la misma) o sentado (el paciente permanece sentado 30 minutos antes y durante la prueba).

-Medición: Concentración plasmática de aldosterona posterior a la infusión.

-Criterio confirmatorio: >10 ng/dL altamente probable, 5-10 ng/dL: intermedio (prueba en decúbito), >6 ng/dL (prueba sentado) (5, 17).

Carga oral de sodio (OSLT):

-Descripción: Se administran 6 gramos de cloruro de sodio diarios por 3 días. Se requiere confirmar con sodio urinario de 24 horas una concentración >200 nmol/día para que la prueba sea confiable.

-Medición: Sodio urinario de 24 horas, aldosterona urinaria de 24 horas

-Criterio confirmatorio: >12 µg o 14 µg/24 horas: altamente probable, <10 µg/24 horas: poco probable (5, 17).

Prueba con captopril (CCT):

-Descripción: Se administran 25-50 g de captopril después de que el paciente haya permanecido sentado 1 hora (se mantiene sentado durante la prueba), empezando a las 8-9 de la mañana

-Medición: PAC/PRA antes y después de recibir el captopril

-Criterio confirmatorio:

1. Supresión de la concentración plasmática de aldosterona en un 30% y renina suprimida
2. Para pacientes que reciben 50 mg y se mide el PAC/PRA a las 2 horas: Aldosterona >11 ng/dL con renina suprimida o PAC/PRA > 20 ng/dL por ng/mL/hr.
3. Para pacientes que reciben 50 mg y se mide el PAC/PRA a los 90 minutos: PAC/PRA > 35 ng/dL por ng/mL/hr (5, 17).

Prueba de supresión con fludrocortisona (FST):

-Descripción: Se administran 0.1 mg de fludrocortisona con suplementos de cloruro de potasio cada 6 horas por 4 días y entre comidas se administran 2 gramos de cloruro de sodio 3 veces al día. La medición se hace con el paciente sentado.

-Medición: PAC/PRA en el día 4 a las 10 de la mañana (medir cortisol en el día 4 a las 7 y 10 de la mañana). Se requiere confirmar con sodio urinario de 24 horas una concentración >200 nmol/día para que la prueba sea confiable.

-Criterio confirmatorio: Concentración plasmática de aldosterona >6 ng/dL, renina suprimida <1 ng/ml/hr con un cortisol que descienda de las 7 a las 10 AM (5, 17).

Prueba de supresión con losartán (LST):

-Descripción: Se administran 50 mg de losartán después de que el paciente haya permanecido sentado por lo menos por 10 minutos, iniciando a las 9 AM.

-Medición: PAC/PRA 2 horas después del losartán

-Criterio confirmatorio: PAC/PRA >35 ng/dL por ng/mL/hr. (5, 17)

Es importante resaltar que las pruebas confirmatorias que utilizan cargas de sodio no pueden hacerse en pacientes con falla cardíaca, hipokalemia, hipertensión descontrolada o con arritmias. La SIT puede causar sobrecarga de volumen. Aunque la FST pareciera ser más segura, tiene riesgo de prolongar el QT y generar arritmias, además de que requiere múltiples muestras de sangre e ingreso hospitalario. (17)

Históricamente se ha considerado la FST como la prueba más confiable, sin embargo es compleja de realizar porque requiere que se hospitalice al paciente. Un estudio demostró que tanto la SIT como la CCT tienen un buen rendimiento diagnóstico. Para la prueba de SIT se encontró un valor predictivo positivo de 94% y un valor predictivo negativo de 82% utilizando un valor de corte de concentración plasmática de aldosterona de 10 ng/dL, mientras que para la CCT se encontró un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo de 96% utilizando un valor de corte de concentración plasmática de aldosterona de 13 ng/dL. No obstante, la prueba utilizada en este estudio como referencia fue la FST, más que un diagnóstico anatomopatológico. (18)

Diagnóstico imagenológico

Una vez que el paciente tiene una prueba confirmatoria positiva o que cumple con los criterios diagnósticos que no requieren prueba confirmatoria, el siguiente paso es realizar un estudio de imagen. Se recomienda realizar como estudio inicial una tomografía contrastada con protocolo para suprarrenales.

El objetivo primordial de dicho estudio de imagen es descartar la presencia de lesiones grandes sugestivas de carcinoma corticosuprarrenal, así como asistir al radiólogo intervencionista y al cirujano si fuera a ser necesario realizar algún procedimiento (5).

La resonancia no es superior a la tomografía ya que tiene menor resolución espacial y

es mucho más costosa. Un meta-análisis demostró que tanto la resonancia magnética como la tomografía tienen tanto una sensibilidad como una especificidad bajas (68% y 57%, respectivamente) para clasificar la enfermedad en unilateral o bilateral cuando se usó como estándar de oro el muestreo de venas adrenales (19).

Por esto, en aquellos pacientes en los que se encuentre un enfermedad unilateral y que se desee la cirugía y se pueda realizar, se deberá considerar la necesidad de realizar un muestreo de venas suprarrenales para confirmar que la enfermedad sea efectivamente unilateral.

Por otro lado un estudio demostró en una serie de casos, que de 194 pacientes con muestreo de venas suprarrenales, 21.7% de los pacientes se hubieran clasificado de forma incorrecta como no candidatos a adrenalectomía y 24.7% se hubieran sometido a una adrenalectomía innecesaria o incorrecta (20). Es por esto que se considera importante realizar el muestreo de venas adrenales, especialmente en pacientes mayores de 35-40 años en quienes se pueden encontrar incidentalomas con mayor frecuencia. En menores de 35 años, que además tengan hipokalemia espontánea, exceso de aldosterona marcado y enfermedad unilateral, se puede realizar la cirugía sin necesidad de hacer muestreo. (5)

Algunos otros centros utilizan criterios además de la edad para decidir si el paciente requiere un muestreo de venas adrenales, por ejemplo: aldosteronismo confirmado con estudio de imagen negativo, nódulos adrenales unilaterales menores de 1 cm, micronódulos bilaterales e hiperplasia adrenal unilateral. (21)

Aunque la superioridad del muestreo de venas suprarrenales para la subtipificación del tipo de aldosteronismo primario es clara, es importante recalcar que su uso no está ampliamente difundido por diversos motivos, siendo los más importantes los costos y que se requiere de radiólogos intervencionistas altamente calificados y que hayan realizado varios muestreos de venas suprarrenales ya que esto incrementa la probabilidad de obtener un resultado válido. La parte compleja del procedimiento suele ser la canulación de la vena adrenal derecha, ya que su anatomía suele ser compleja y altamente variable. Sin embargo, aún teniendo radiólogos expertos, el protocolo a seguir varía ampliamente de institución a institución (22).

La mayor diferencia entre los protocolos de cada centro es el uso o no de ACTH recombinante durante la prueba. Dado que durante el muestreo se miden el cortisol y la aldosterona, se debe buscar minimizar las fluctuaciones asociadas al estrés y una forma de controlar esto es mediante la estimulación con ACTH recombinante. Además esto genera una elevación del cortisol que facilita la comprobación de una canulación correcta. Algunos centros miden el cortisol transprocedimiento para asegurarse de que las venas estén adecuadamente canuladas (23).

Existen tres parámetros importantes para poder interpretar el muestreo venoso adrenal. El primero es el índice de selectividad (SI) que permite determinar si el muestreo es adecuado y se obtiene con la relación del cortisol venoso/cortisol periférico. Se considera adecuado cuando es mayor a 2 (sin ACTH) o mayor a 3-5 (con ACTH). El segundo parámetro es el índice de lateralización que se obtiene de la división de la tasa de la aldosterona y el cortisol de la adrenal dominante sobre la misma tasa de la adrenal no dominante. Este índice, como su nombre lo indica, permite indicar si la producción se encuentra lateralizada. La mayoría de los centros consideran que un índice >4 con estimulación con ACTH es positivo para lateralización. Aunque el valor sin estimulación con ACTH está menos definido, se puede utilizar >2 como valor de corte. Por último se encuentra el índice de supresión contralateral, considerado como un valor que apoya la presencia o no de lateralización. Este se calcula con la división de la relación de la aldosterona entre el cortisol de la adrenal no dominante entre la misma relación, pero de las muestras periféricas. Se considera positivo para lateralización cuando es menor de 1 (24). Aunque históricamente el muestreo de venas adrenales ha sido evitado por el riesgo de complicaciones, se reporta que este suele ser de menor del 5% y en centros especializados es menor del 2%, es decir, es un procedimiento seguro (26).

Histopatología

A nivel del análisis patológico en los adenomas productores de aldosterona se encuentran 2 tipos celulares, las células claras y las células compactas. Las células claras son células ricas en lípidos similares a las células de la zona fasciculada, mientras que las células compactas son células pobres en lípidos similares a las de la

zona granulosa y son células pequeñas, esféricas con citoplasma eosinofílico. Un análisis de las características histopatológicas relacionadas a algunas mutaciones frecuentes mostró que aquellos tumores con mutaciones de *ATP2B3* y *KCNJ5* tienden a ser más ricos en células claras que compactas (25).

Tratamiento

Una vez que se identifica la presencia de enfermedad unilateral, el tratamiento de elección es la adrenalectomía unilateral, siempre y cuando el paciente sea candidato a cirugía y desee realizarse la misma. La adrenalectomía normaliza los niveles de aldosterona con un incremento en la renina, hay resolución de la hipokalemia, la alcalosis metabólica y puede incrementar la tasa de filtrado glomerular (26).

En cuanto al éxito de la cirugía, un estudio reportó una resolución completa de la hipertensión en 37% de los pacientes, aunque 94% de los pacientes tuvieron una resolución bioquímica completa, lo cual probablemente se asocia con cambios irreversibles por la larga exposición a la aldosterona. Además en el 47% de los pacientes hubo mejoría parcial (27).

Aunque el tratamiento médico en general se prefiere en pacientes con enfermedad bilateral, también puede utilizarse en pacientes con lateralización que no son candidatos u optan por no realizarse la cirugía. El tratamiento médico se realiza con medicamentos que bloqueen el receptor de mineralocorticoides, como los son:

Espironolactona:

Antagonista competitivo del receptor de mineralocorticoides que pertenece a la familia de diuréticos ahorradores de potasio. La dosis diaria inicial es de 12.5-25 mg, pero la dosis efectiva suele variar de 25-50 mg/día. También tiene actividad como agonista del receptor de progesterona y antagonista del receptor de andrógenos. Tiene algunos efectos secundarios dosis dependiente como ginecomastia y disminución de la libido e irregularidades menstruales. Aunque en los pacientes con insuficiencia cardíaca que utilizan espironolactona la frecuencia de hiperkalemia grave es alta, este efecto adverso no se reporta con frecuencia en casos de aldosteronismo, probablemente porque el mismo exceso de aldosterona incrementa las pérdidas tubulares de potasio (28),

Eplerenona

La eplerenona puede considerarse también como terapia de primera línea para aldosteronismo primario, siendo la principal limitante para ello el costo. También es un antagonista del receptor de mineralocorticoides pero a diferencia de la espironolactona debe utilizarse dos veces al día. Puede utilizarse como segunda línea en pacientes que tengan efectos secundarios inaceptables con la espironolactona, y en estos casos deberá utilizarse al doble de la dosis que tomaba el paciente de espironolactona. (29)

Amiloride

El amiloride bloquea directamente el canal epitelial de sodio. Es menos efectivo para disminuir la presión arterial por lo que rara vez será suficiente como único tratamiento, pero puede utilizarse en casos leves o como tratamiento combinado con los antagonistas del receptor. (28)

Otros medicamentos

Los diuréticos tipo tiazida y los bloqueadores de canales de calcio pueden utilizarse como tratamiento adyuvante en casos de aldosteronismo primario. Teóricamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II no suelen ser muy útiles en casos de aldosteronismo primario porque tanto la renina como la angiotensina II suelen estar disminuidos en estos pacientes, sin embargo en la experiencia de la vida real pareciera que tienen un efecto sinérgico, quizás porque al bloquear el receptor de mineralocorticoides con espironolactona o eplerenona las concentraciones de renina y angiotensina II regresen a la normalidad y con ello puedan ser también blancos terapéuticos. (28)

A lo largo de los años se ha discutido ampliamente qué tratamiento ofrece el mayor beneficio, ya sea la adrenalectomía o el tratamiento médico. Un meta-análisis reciente mostró que la adrenalectomía fue superior para disminuir la mortalidad por cualquier causa (HR 0.34, 95% IC 0.22-0.54) aunque se encontró mucha heterogeneidad en los

cinco estudios incluidos ($I^2=66\%$, $p=0.02$). Sin embargo, al analizar únicamente a los pacientes con enfermedad unilateral se observó que se reducía la heterogeneidad y se mantenía el beneficio de la cirugía.

El mismo meta-análisis también mostró un beneficio de la cirugía en cuanto a desenlaces cardiovasculares mayores (HR, 0.55, 95% IC 0.36-0.84) con una heterogeneidad moderada ($I^2=44\%$, $p=0.12$). En este rubro, el análisis por subgrupos mostró mayor beneficio en pacientes de mayor edad pero no se observó que hubiera diferencias entre los subtipos de aldosteronismo primario (30).

Complicaciones asociadas

Debido a los múltiples efectos de la aldosterona en distintos tejidos el riesgo de complicaciones si no se trata es mayor que en pacientes con hipertensión esencial. Un meta-análisis mostró un mayor riesgo de mortalidad a los tres años del diagnóstico en pacientes con aldosteronismo primario comparado con hipertensión esencial, pero esta diferencia no se observó a los 5 y 10 años de seguimiento. Una posible explicación es que en los primeros 3 años los pacientes recibieron tratamiento médico mientras que en el largo plazo se trató a un mayor número con cirugía, teniendo tasas de curación más altas (31).

Otro meta-análisis demostró que los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen un riesgo incrementado de:

1. Enfermedad vascular cerebral (OR 2.58, 95% IC 1.93-3.45, $I^2=0\%$)
2. Enfermedad coronaria (OR 1.77, 95% IC 1.10-2.83, $I^2=57\%$)
3. Fibrilación auricular (OR 3.52, 95% IC 2.06-5.99, $I^2=49\%$)
4. Insuficiencia cardíaca (OR 2.05, 95% IC 1.11-3.78, $I^2=26\%$)

Es por esta evidencia que se ha hecho énfasis en la importancia del diagnóstico oportuno y el adecuado control del aldosteronismo primario (32).

3. Planteamiento del problema

El aldosteronismo primario es una patología cuyo reconocimiento ha incrementado en los últimos años y cuya identificación se ha vuelto de suma importancia para iniciar tratamiento dirigido, ya sea cirugía o farmacológico, con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones irreversibles y disminuir la mortalidad asociada.

4. Justificación

Describir las características de los pacientes con aldosteronismo primario atendidos en el INCMNSZ permitirá conocer las formas de presentación más frecuentemente encontradas así como identificar en qué pacientes no se realiza el tamizaje como está indicado. Así mismo, se determinará la frecuencia con la que se realiza el muestreo de venas adrenales, ya que este es un procedimiento diagnóstico probablemente indispensable para el correcto diagnóstico de esta patología.

5. Objetivos

Objetivo principal

1. Describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con tumores productores de aldosterona atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período comprendido entre enero 2000 y diciembre 2023

Objetivos secundarios

1. Caracterizar la indicación de tamizaje de aldosteronismo primario más frecuentemente utilizada en el INCMNSZ
2. Caracterizar la frecuencia de hipokalemia en los pacientes con aldosteronismo primario en el INCMNSZ
3. Identificar la proporción de pacientes a los que se les realizó cateterismo de venas adrenales en el INCMNSZ
4. Describir las áreas de oportunidad para incrementar el diagnóstico de esta patología en un tercer nivel de atención

5. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, unicéntrico sin grupos a comparar en el que se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de tumores productores de aldosterona con base en la información proporcionada por el servicio de Estadística y Archivo, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo del 1 de enero del año 2000 al 31 de diciembre del año 2023.

La búsqueda se realizó bajo los siguientes términos: tumores productores de aldosterona, aldosteronomas, síndrome de Conn, tumor de Conn, tumores benignos suprarrenales.

Se realizó una base de datos donde se recabó información clínica, demográfica, bioquímica e imagenológica, así como de los desenlaces asociados a complicaciones del aldosteronismo primario. Se excluyeron a los pacientes que no tenían medición de PAC/PRA y aquellos con hiperplasia suprarrenal bilateral diagnosticada mediante el muestreo de venas adrenales.

Los datos se obtuvieron a partir del expediente electrónico en las plataformas ehCOS Clinic, Carestream View Motion y Labsis, como en el expediente físico en el Archivo Clínico. En la base de datos se registró únicamente el número de expediente del paciente, eliminando cualquier otro dato identificadorio.

La base de datos se resguardó en el software de SAS OnDemand versión 9.0, resguardado en la computadora del departamento de Endocrinología.

Las variables de estudio incluidas fueron las siguientes:

Variable	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Años
Sexo	Cualitativa	N/A
Criterio de sospecha de aldosteronismo primario	Cualitativa	N/A
Diabetes	Cualitativa	N/A
Hipotiroidismo	Cualitativa	N/A
Otras comorbilidades	Cualitativa	N/A
Síndrome asociado	Cualitativa	N/A
Tratamientos utilizados	Cualitativa	N/A
Concentración plasmática de aldosterona	Cuantitativa	ng/dL
Actividad plasmática de renina	Cuantitativa	ng/mL/hr
Potasio sérico	Cuantitativa	mmol/L

Hemoglobina	Cuantitativa	g/dL
Leucocitos	Cuantitativa	X 10 ³ /μL
Plaquetas	Cuantitativa	X 10 ³ /μL
Glucosa	Cuantitativa	mg/dL
Nitrógeno ureico	Cuantitativa	mg/dL
Creatinina	Cuantitativa	mg/dl
Sodio	Cuantitativa	mmol/L
Cloro	Cuantitativa	mmol/L
CO2	Cuantitativa	mmol/L
Calcio	Cuantitativa	mg/dL
Fósforo	Cuantitativa	mg/dL
Magnesio	Cuantitativa	mg/dL
Prueba confirmatoria realizada	Cualitativa	N/A
Tomografía de suprarrenales	Cualitativa	N/A
Resonancia magnética de suprarrenales	Cualitativa	N/A
PET-CT	Cualitativa	N/A
Tamaño del adenoma o adenomas	Cualitativa	Centímetros
Cateterismo de venas adrenales	Cualitativa	N/A
Tratamiento recibido	Cualitativa	N/A
Recurrencia	Cualitativa	N/A
Enfermedad vascular cerebral	Cualitativa	N/A
Enfermedad coronaria	Cualitativa	N/A
Cardiopatía hipertensiva	Cualitativa	N/A
Arritmias	Cualitativa	N/A
Insuficiencia cardíaca	Cualitativa	N/A
Retinopatía hipertensiva	Cualitativa	N/A
Enfermedad renal crónica	Cualitativa	N/A

Tabla 4. Tipos de variables y unidades de medición

El análisis de los datos se realizó en el software SAS OnDemand versión 9.0. Para el análisis estadístico se resumieron los datos cualitativos como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y

desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de acuerdo con la distribución de los datos, determinada mediante las pruebas Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

6. Resultados

Se recabaron datos de un total de 26 pacientes. De estos, la mayoría fueron mujeres (73%) con una edad media de 42.7 años (tabla 1).

Variable	n=26
Hombres	7 (27%)
Mujeres	19 (73%)
Edad (años)	42.7 (14.7)
Hemoglobina (g/dL)	14.7 (1.9)
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	7.6 (2.3)
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	253 (60)
Sodio (mmol/L)	140 (2.6)
Potasio (mmol/L)	3.9 (0.63)
Cloro (mmol/L)	104.6 (3.5)
CO ₂ (mmol/L)	25.3 (3.7)
Calcio (mg/dL)	9.6 (0.56)
Fósforo (mg/dL)	3.7 (0.50)
Magnesio (mg/dL)	2.2 (0.3)
Glucosa (mg/dL)	96.3 (16.6)
BUN (mg/dL)	14.5 (12.9-17.8)
Creatinina (mg/dL)	0.85 (0.7-1.2)

Tabla 5. Características basales de la población estudiada

Sobre las comorbilidades previas de los pacientes registrados, tres tenían prediabetes, dos tenían diabetes, y dos tenían poliquistosis renal. Se encontraron 2 pacientes con cáncer de mama. De otras enfermedades endocrinológicas hubo un paciente con cáncer de tiroides, uno con dislipidemia, uno con hipertiroidismo y uno con feocromocitoma y paragangliomas. A este último no se le realizó búsqueda intencionada de síndromes genéticos.

El motivo de sospecha para tamizaje de aldosteronismo primario más frecuente fue la presencia de hipertensión con hipokalemia espontánea, seguida de TA >140/90 con 3 antihipertensivos (siendo uno de ellos un diurético). El resto de las indicaciones y sus frecuencias se resumen en la tabla 6.

Motivo de sospecha	
Hipertensión más hipokalemia espontánea	11 (42%)
TA >140/90 con 3 antihipertensivos (1 diurético)	6 (23%)
TA >150/100 en 3 ocasiones	3 (12%)
Hipertensión + incidentaloma suprarrenal	3 (12%)
Hipertensión + hipokalemia inducida por diuréticos	1 (4%)
Hipertensión + SAHOS	1 (4%)
No especificado	1 (4%)

Tabla 6. Proporción de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes

En lo referente al tratamiento previo de la hipertensión, se encontró que la gran mayoría de los pacientes utilizaron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA). En conjunto, el 70% de los pacientes utilizaron previamente alguno de estos dos fármacos. En cuanto a los betabloqueadores la frecuencia también fue alta, alrededor del 54% de los pacientes recibieron este tratamiento. Los calcioantagonistas fueron el grupo utilizado con mayor frecuencia (81%), mientras que los diuréticos fueron el menos usado (39%). Un poco menos de la mitad de los pacientes utilizaron espironolactona como tratamiento previo (42%).

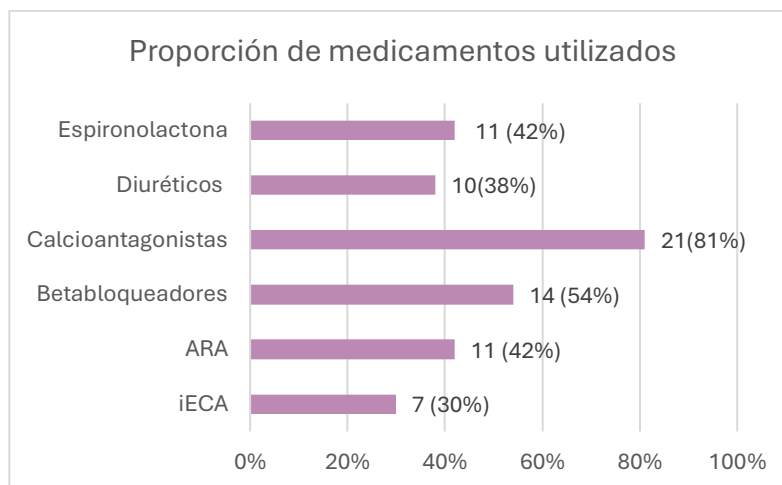


Figura 1. Proporción de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes

Para la prueba de tamizaje, es decir la relación PAC/PRA, el resultado fue mayor de 20 ng/dL por ng/mL/hr en 24 pacientes y en el resto de los pacientes fue mayor o igual a 15 ng/dL por ng/mL/hr. La mediana del PAC/PRA fue de 152.6 (65.71-270), mientras que para la concentración plasmática de aldosterona la mediana fue de 24.3 (18.2-49) y para la actividad plasmática de renina fue de 0.28 (0.14-0.81). Existieron 4 pacientes con valores de renina no suprimida. Es importante destacar que la mediana de potasio para la medición del PAC/PRA fue de 3.6 (3.4-4.21).

Para la confirmación del diagnóstico sólo se encontraron tres pruebas reportadas, las tres con resultados positivos. Se realizaron 2 cargas orales de sodio y una infusión de solución salina.

En cuanto a los estudios de imagen, al 100% de los pacientes se les realizó tomografía con protocolo de suprarrenales, pero sólo en dos se realizó resonancia magnética. A 5 pacientes se les realizó PET pero a dos de ellos fue por otras causas.

Se registraron 5 pacientes a los que se les realizó muestreo de venas suprarrenales. De estos, 3 mostraron lateralización, 1 mostró secreción bilateral y en 1 no se logró canulación con éxito.

Los hallazgos de la tomografía fueron en su mayoría adenomas unilaterales (85%), en dos pacientes se detectó hiperplasia bilateral (8%), en uno adenoma bilateral y en otro

no se tuvo ningún hallazgo. Para las lesiones únicas, el promedio de la dimensión mayor fue de 1.73 (0.55) cm.

Para el tratamiento, al 81% de los pacientes (n=21) se les realizó adrenalectomía unilateral y a los 5 pacientes restantes se les mantuvo con tratamiento médico exclusivamente.

De los pacientes sometidos a cirugía, la gran mayoría tuvieron como hallazgo un adenoma de corteza suprarrenal (Figura 2).

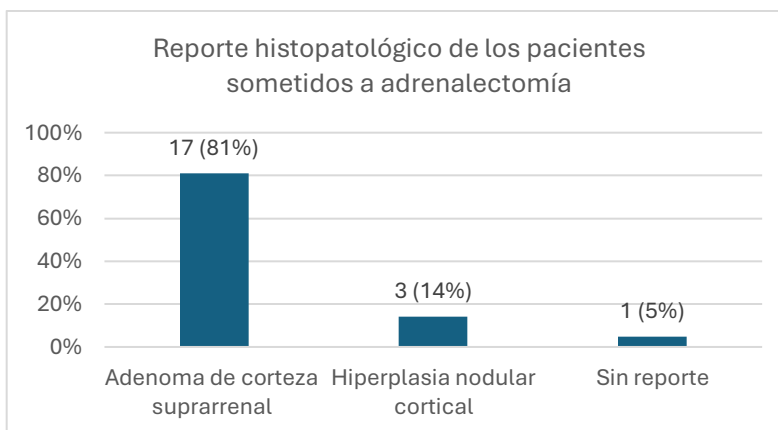


Figura 2. Reporte histopatológico de los pacientes sometidos a adrenalectomía

En cuanto a los desenlaces, las complicaciones más frecuentes fueron la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y de enfermedad renal crónica. No se reportaron eventos de infarto agudo al miocardio, arritmias o retinopatía hipertensiva. El resto de las complicaciones se reportan en la tabla 7.

Complicación	Frecuencia
Hipertrofia ventricular izquierda	5 (19%)
Enfermedad renal crónica	5 (19%)
Enfermedad vascular cerebral	1 (4%)
Insuficiencia cardíaca	1 (4%)

Tabla 7. Frecuencia de complicaciones reportadas en los pacientes registrados

De los 21 pacientes sometidos a adrenalectomía, 12 (57%) se curaron de la hipertensión, mientras que 9 persistieron con requerimiento de medicamentos. De los 5 pacientes que recibieron tratamiento médico, todos persistieron con requerimiento de fármacos antihipertensivos. No se registraron muertes asociadas a complicaciones

del hiperaldosteronismo en ningún paciente hasta la última visita al INCMNSZ. Al momento de concluir el estudio, 16 (62%) pacientes tuvieron seguimiento, mientras que 10 (38%) pacientes no tuvieron seguimiento posterior al diagnóstico.

7. Discusión

En este estudio se resumieron los casos demostrados de tumores productores de aldosterona en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición desde el 2000 hasta el 2023, recaudando datos de 26 pacientes. La edad media de diagnóstico en esta población fue de 42.7 (14.7) años, alrededor de 10 años menor de lo reportado en otros estudios (33). Esto probablemente pueda explicarse porque no se realiza tamizaje con tanta frecuencia en adultos mayores, aunque se ha demostrado que los resultados en los estudios de tamizaje y confirmación son similares a los pacientes jóvenes, excepto en la prueba de infusión de solución salina, en la que suele haber una concentración menor de aldosterona plasmática (34, 35). Por otro lado, la presencia de lesiones unilaterales suele ser mayor en pacientes menores, aunque no queda claro si esto es porque la frecuencia de incidentalomas es menor en este grupo de pacientes o si verdaderamente se trata de una enfermedad bilateral en pacientes mayores, ya que la única forma de corroborarlo es mediante el muestreo de venas adrenales (33). La proporción de mujeres en nuestro estudio es mucho mayor a la de los hombres (73% vs 27%). Algunos estudios han mostrado que aunque el hiperaldosteronismo primario no es necesariamente más frecuente en mujeres, en los adenomas encontrados en estas pacientes son más frecuentes las mutaciones somáticas de *KCNJ5*, *ATP2B* y *CTNNB1*. Estas mutaciones también suelen ser más frecuentes en pacientes jóvenes. En nuestra cohorte no se realizó detección de estas mutaciones, pero la mayor proporción de mujeres y pacientes jóvenes podría estar relacionada con la presencia de las mismas (36).

Con relación a los estudios de laboratorio basales de los pacientes, no se notó ninguna alteración relevante, excepto por la creatinina cuyo percentil 75 se encontró en 1.2 mg/dL. Esto es consistente con la frecuencia de enfermedad renal presente en la población de estudio.

Las comorbilidades previas que presentaron las pacientes fueron principalmente prediabetes y poliquistosis renal. Cabe destacar que fueron 2 pacientes los que se presentaron con poliquistosis renal. No existe una asociación causal entre ambas patologías, pero en algunos reportes de caso se ha destacado la importancia de realizar tamizaje a pacientes con enfermedad poliquística renal que cumplan los criterios, principalmente cuando tengan hipertensión sin deterioro de la función renal. En estos pacientes la hipertensión suele atribuirse a la activación intrarrenal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero pueden además tener alguna causa secundaria como aldosteronismo primario (37, 38).

Así mismo, se identificó un paciente con feocromocitoma y paraganglioma que además tenía aldosteronismo primario. En este caso, la investigación de un exceso de aldosterona se suscitó por la presencia de hipokalemia, pero es frecuente que en pacientes con feocromocitomas o paragangliomas productores no se busque intencionadamente la asociación con hiperaldosteronismo. Un análisis retrospectivo de la Clínica Mayo encontró 15 pacientes con ambas enfermedades concomitantes. El 80% de los pacientes tenían hipokalemia. Es importante resaltar que de estos pacientes, el 60% persistió con hiperaldosteronismo primario posterior a la adrenalectomía, lo cual sugiere que la búsqueda de hiperaldosteronismo basado en hipertensión e hipokalemia genera un sesgo de selección de pacientes con enfermedad más grave. Los autores concluyeron que todos los pacientes con hipertensión inexplicable (con o sin hipokalemia) deberán ser tamizados para hiperaldosteronismo, mientras que la presencia de feocromocitoma deberá considerarse en pacientes con adenomas suprarrenales con una atenuación de >10 unidades Hounsfield (39).

Los motivos por los cuales se sospechó hiperaldosteronismo en nuestros pacientes fue principalmente la presencia de hipertensión con hipokalemia, seguido de TA >140/90 con 3 antihipertensivos y en tercer lugar, con la misma frecuencia, la presencia de TA >150/100 en 3 ocasiones y la presencia de hipertensión + incidentaloma suprarrenal. Como se mencionó anteriormente, los pacientes con aldosteronismo primario que suelen presentar hipokalemia tienen fenotipos más graves, por lo cual el diagnóstico suele ser más evidente. Es interesante la baja

frecuencia de tamizaje en pacientes con hipertensión resistente o de difícil control, pero esto no es exclusivo de nuestro centro. Algunos estudios han reportado una tasa de tamizaje de entre 1.3-1.6% (40) para hipertensión resistente, aunque un estudio más reciente encontró una proporción de tamizaje de 4.2%, probablemente asociado a una mayor difusión de la importancia de buscar aldosteronismo primario en pacientes de estas características (41). Otro estudio reportó una proporción de tamizaje en pacientes con hipertensión y apnea del sueño del 3% (42), mucho más bajo que lo reportado en nuestra población. Esto probablemente se deba a la baja accesibilidad a polisomnografías en nuestro medio, lo cual evita que el diagnóstico de apnea del sueño se compruebe en la gran mayoría de los casos.

Respecto a los tratamientos utilizados previo al diagnóstico de aldosteronismo primario, lo más frecuente fue el uso de calcio antagonistas, seguido de betabloqueadores, lo cual es esperado porque se consideran medicamentos que tienen un efecto neutral o menor sobre las pruebas de tamizaje (16). La proporción de uso de espironolactona fue menos de la mitad de los pacientes (42%), probablemente para evitar interferencia con los estudios, sin embargo es una opción útil de tratamiento para los pacientes que no vayan a someterse a cirugía o como puente previo a la cirugía una vez que el diagnóstico se haya confirmado.

A propósito de la prueba de tamizaje, el 92% de los pacientes tuvieron un PAC/PRA mayor de 20 y sólo el 8% restante mayor de 15, es decir, se usaron criterios estrictos para el diagnóstico. Un meta-análisis mostró una sensibilidad de 89% y una especificidad del 71% para valores >20 ng/dL por ng/mL/hr en pacientes con hipertensión resistente, mientras que para pacientes normotensos este valor reportó una sensibilidad del 21% con una especificidad del 73% (43). En otro estudio se encontró que un valor de 48.9 ng/dL por ng/mL/hr tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93.6%, utilizando como referencia diagnóstica los hallazgos de histopatología (44). Sin embargo, la tendencia actual es a utilizar valores de corte menores del PAC/PRA siempre y cuando la renina se encuentre suprimida, con el objetivo de detectar un mayor número de casos a los que realizar pruebas confirmatorias (15). En ese sentido, el valor de corte más frecuentemente utilizado en la población de estudio es consistente con el principal motivo de tamizaje (la presencia

de hipertensión e hipokalemia) porque probablemente se trate de casos más graves con valores más altos de aldosterona. Es probable que utilizando este valor de corte no hayan sido diagnosticados varios pacientes con fenotipos menos severos.

En el abordaje de los pacientes reportados, sólo se realizaron 3 pruebas confirmatorias, probablemente por la alta prevalencia de hipokalemia, así como los valores tan altos de aldosterona registrados en nuestra población. De igual forma, las características tan evidentes de la población sugieren que hay una tendencia a diagnosticar los casos más graves, probablemente dejando fuera a aquellos pacientes que si necesitarían pruebas confirmatorias.

Al 100% de los pacientes se les realizaron tomografías con protocolo de suprarrenales teniendo como hallazgo adenomas unilaterales en la mayoría de ellos, con un tamaño promedio de 1.73 cm. Algunos autores han considerado que los adenomas mayores de 1.4 cm se definen como tumores grandes y suelen tener una producción mayor de aldosterona (45), concordante con lo propuesto previamente del fenotipo más grave en la población de estudio.

Por otro lado, se realizaron únicamente 5 muestreos de venas suprarrenales de los cuales uno no fue exitoso. El muestreo de venas suprarrenales es un procedimiento complejo que no se puede realizar en todos los centros, además de que no puede realizarse en pacientes con alergia al medio de contraste yodado. No obstante, es importante recalcar que este procedimiento se reserva para los pacientes que serán candidatos a cirugía, ya que únicamente permite definir si efectivamente se trata de una enfermedad unilateral (46). Actualmente las guías recomiendan realizar muestreo venoso a todos los pacientes, excepto aquellos menores de 35 años con hipokalemia espontánea, exceso marcado de aldosterona y una tomografía en la que se detecte una lesión consistente con un adenoma cortical (5). En la serie de pacientes estudiados alrededor de la mitad cumplían con estas características, pero el muestro no se realizó en varios pacientes mayores de 35 años en los que la prevalencia de incidentalomas suele ser más alta (15).

Dado que el muestreo de venas adrenales es complejo y no se realiza de forma universal, se han buscado alternativas que permitan determinar la lateralización de la producción hormonal anormal de formas menos invasivas. Una de estas opciones es

el PET con (11)C-metomidato. Un estudio utilizó este contraste demostrando una sensibilidad del 87% y una especificidad del 76% comparado con el muestreo venoso como estándar de oro. Se utilizó un valor del radio del SUV_{max} de la adrenal sin captación contra la adrenal con captación de 1.25:1. Además utilizaron imágenes combinadas de PET con tomografía (PET-CT) para que las determinaciones del SUV fueran directamente en el adenoma comparado con la adrenal sana. En algunos pacientes también se utilizó dexametasona para disminuir el SUV del tejido adrenal normal (disminución de $26.5 \pm 5.0\%$), sin efectos en el SUV del tumor (47). Aunque el estudio tuvo buenos resultados, aún no se generaliza un protocolo diagnóstico utilizando dicho método.

Sobre la inquietud de que no es posible realizar muestreo venoso en todos los centros, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado (SPARTACUS) en el que se asignó a los pacientes con aldosteronismo a realizarse una tomografía o muestreo de venas adrenales para determinar la lateralidad de la producción. El desenlace primario fue la intensidad del tratamiento farmacológico para el control hipertensivo a 1 año de la cirugía. Se demostró que no hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto al desenlace primario (42% en el grupo de tomografía contra 45% en el grupo de muestreo venoso), y aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, la resolución bioquímica fue mayor en el grupo que fue sometido a muestreo venoso (89% vs 80%, $p=0.25$). Además, se encontró una discordancia del 50% entre los hallazgos del muestreo venoso comparados con la tomografía de suprarrenales, lo cual fue consistente con estudios previos (48, 22).

Aunque no es el objetivo principal de este estudio, se observó que más de la mitad de los pacientes que se sometieron a adrenalectomía se curaron de la hipertensión (57%), lo que plantea la duda de si hubiera existido una lesión contralateral que explicara la pobre respuesta en el resto de los pacientes, aunque no es el único factor que contribuya a la ausencia de cura posterior a la adrenalectomía.

Las complicaciones más frecuentes registradas en esta serie de pacientes fueron la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad renal crónica, lo que concuerda con lo reportado en otras series, particularmente en pacientes con hipertensión resistente. El riesgo de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con

hiperaldosteronismo se ha estimado en un OR de 12.98 (IC 95% 3.82-60.8), por lo cual es de suma importancia el diagnóstico oportuno para prevenir esta complicación (49). Aunque no se reportaron casos de retinopatía hipertensiva, no se descarta la presencia de esta, ya que no todos los pacientes tienen acceso a la revisión oftalmológica. Tampoco se reportaron casos de fibrilación auricular aunque esta también es una complicación frecuente en los pacientes con hipertensión e hiperaldosteronismo (50). No se documentó la reversibilidad de las complicaciones después del tratamiento quirúrgico o médico, ya que la mayoría de los pacientes perdieron seguimiento una vez que se confirmó el diagnóstico, pero es probable que aquellos sometidos a adrenalectomía si tuvieran mejoría ya que se ha reportado reversibilidad de la hipertrofia ventricular y la enfermedad renal posterior a la cirugía. Lo anterior no ha sido demostrado tan claramente con el tratamiento farmacológico (50, 51, 52).

8. Limitaciones

Al ser un estudio retrospectivo no se puede establecer causalidad entre los desenlaces establecidos y el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, aunque fisiopatológicamente y en la literatura se haya reportado una asociación. Por otro lado, probablemente existieron casos que no se registraron dado que el enfoque fue a partir del diagnóstico de tumores productores de aldosterona y es probable que haya pacientes mal clasificados. Cabe resaltar que en esta serie de casos la mayoría de los pacientes tenían un fenotipo grave, demostrado tanto por los valores de aldosterona y del PAC/PRA así como de las manifestaciones clínicas observadas, lo cual genera un sesgo de selección y reduce la variabilidad de las manifestaciones y los desenlaces reportados. Además no se puede saber si en realidad las complicaciones observadas fueron las únicas presentes, ya que el 38% de los pacientes no presentaron seguimiento a largo plazo. También es importante recalcar que el estudio se limitó a pacientes con tumores productores de aldosterona, por lo que muchos fenotipos asociados a hiperplasia bilateral, hiperplasia unilateral o sin hallazgos imagenológicos, no fueron incluidos y no se puede saber si las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes hubiera sido diferente.

9. Conclusiones

La detección del hiperaldosteronismo primario y la identificación de tumores productores de aldosterona puede cambiar el curso clínico y los desenlaces de los pacientes. Aunque en pacientes con cuadros clínicos evidentes el diagnóstico y tratamiento puede ser directo, en pacientes con presentaciones menos claras es necesario realizar un estudio más profundo para evitar adrenalectomías innecesarias. Por otro lado, pareciera que aún existe una gran deficiencia en el tamizaje de estos pacientes, ya que muchas indicaciones de tamizaje no fueron seguidas en la población de estudio.

10. Agradecimientos

A mi papá y a mi mamá, por todo el apoyo después de 12 años de querer estudiar y seguir estudiando y produciendo poco. Por escucharme cuando la vida me rebasa y apapacharme cuando lo he necesitado. A Felipe, Pao y Gon, por motivarme a seguir estudiando y por darme tantas alegrías en la vida diaria. A mis tíos, por creer en mí y confiar en mis opiniones, por escucharme y echarme porras en cada nuevo paso de mi carrera profesional. A los Luises et al, por estar presentes desde el inicio de este sueño y confiar en mí para guiar y tratarlos a ellos y a sus familias. A Héctor, por estar siempre presente, por reencontrarnos en el camino de la subespecialidad pero por ser amigos desde hace tanto. A Charlie, por creer que siempre iba a ser endocrinóloga y confiarme a sus pacientes y escucharme. A mis compañeros de generación, por sobrevivir juntos este camino, por los memes y las risas que nunca faltaron. A Mariana, por acompañarme tantos años y entender cuando no puedo estar cerca por la chamba y aún así estar incondicionalmente. A mis maestros, por compartir el gusto por la endocrinología y por permitirme crecer personal y profesionalmente durante estos 2 años. A los pacientes, porque de ellos sale todo lo que aprendemos y para ellos hacemos estas tesis, para poder diagnosticar oportunamente y tratarlos siempre mejor. Por último, pero no menos importante, a Pedro, por acompañarme desde el día uno de esta subespecialidad, por aprender conmigo endocrinología, por escuchar mis

alegrías, mis quejas y por alimentarme para que pudiera hacer esta tesis. Eres el amor de mi vida.

11. Referencias

1. Front. Physiol., 06 February 2022 Sec. Renal Physiology and Pathophysiology Volume 13 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.770375>
2. Melmed, S., Auchus, R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 15th edition. Elsevier; 2024
3. Cobb A, Aeddula NR. Primary Hyperaldosteronism. [Updated 2023 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539779/>
4. Yozamp N, Vaidya A. The Prevalence of Primary Aldosteronism and Evolving Approaches for Treatment. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2019 Oct;8:30-39. doi: 10.1016/j.coemr.2019.07.001. Epub 2019 Jul 9. PMID: 32832727; PMCID: PMC7442120.
5. 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.
6. Joya-Galeana JG, Yáñez-Jácome JC, Martínez-Elizondo G, et al. Prevalencia de hiperaldoesteronismo primario en pacientes hipertensos en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev Endocrinol Nutr*. 2010;18(3):135-140.
7. Xu F, Gao Z, Wang G, Gao Y, Guo Y, Guo Y, Zhou Z. Prevalence, Subtype Classification, and Outcomes of Treatment of Primary Aldosteronism: A Prospective Study in China. *Endocr Pract*. 2021 May;27(5):478-483. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.007. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33853742.
8. Fagugli RM, Taglioni C. Changes in the perceived epidemiology of primary hyperaldosteronism. *Int J Hypertens*. 2011;2011:162804. doi: 10.4061/2011/162804. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21837271; PMCID: PMC3151507.
9. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams TA, Rabbia F, Veglio F, Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 11;69(14):1811-1820. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052. PMID: 28385310.
10. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Oct;16(10):578-589. doi: 10.1038/s41574-020-0382-4. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32724183.

11. Vaidya A, Hamrahian AH, Auchus RJ. Genetics of primary aldosteronism. *Endocr Pract*. 2015 Apr;21(4):400-5. doi: 10.4158/EP14512.RA. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667376; PMCID: PMC4765375.
12. Iwahashi N, Umakoshi H, Seki T, Gomez-Sanchez CE, Mukai K, Suematsu M, Umezawa Y, Oya M, Kosaka T, Seki M, Suzuki Y, Horiuchi Y, Ogawa Y, Nishimoto K. Characterization of Aldosterone-producing Cell Cluster (APCC) at Single-cell Resolution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2439-2448. doi: 10.1210/clinem/dgac394. PMID: 35796577; PMCID: PMC9387688.
13. Nishimoto K, Seki T, Kurihara I, Yokota K, Omura M, Nishikawa T, Shibata H, Kosaka T, Oya M, Suematsu M, Mukai K. Case Report: Nodule Development from Subcapsular Aldosterone-Producing Cell Clusters Causes Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):6-9. doi: 10.1210/jc.2015-3285. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580238.
14. Park SS, Ahn CH, Kim SW, Koh JM, Lee SH, Kim JH. Temporal trends in clinical features of patients with primary aldosteronism over 20 years. *Hypertens Res*. 2024 May 17. doi: 10.1038/s41440-024-01703-w. Epub ahead of print. PMID: 38760522.
15. Hundemer GL, Vaidya A. Primary Aldosteronism Diagnosis and Management: A Clinical Approach. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):681-700. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.002. PMID: 31655770; PMCID: PMC6824480.
16. Jędrusik P, Symonides B, Lewandowski J, Gaciong Z. The Effect of Antihypertensive Medications on Testing for Primary Aldosteronism. *Front Pharmacol*. 2021 May 13;12:684111. doi: 10.3389/fphar.2021.684111. PMID: 34054559; PMCID: PMC8155700.
17. Huang CW, Tu KH, Fan KC, Tsai CH, Wang WT, Wang SY, Wu CY, Hu YH, Huang SH, Liu HW, Tseng FY, Wu WC, Chang CC, Lin YH, Wu VC, Hwu CM. The role of confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *J Formos Med Assoc*. 2024 Mar;123 Suppl 2:S104-S113. doi: 10.1016/j.jfma.2023.04.022. Epub 2023 May 11. PMID: 37173227.
18. Song Y, Yang S, He W, Hu J, Cheng Q, Wang Y, Luo T, Ma L, Zhen Q, Zhang S, Mei M, Wang Z, Qing H, Bruemmer D, Peng B, Li Q; Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group†. Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Hypertension*. 2018 Jan;71(1):118-124. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10197. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29158354.
19. Zhou Y, Wang D, Jiang L, Ran F, Chen S, Zhou P, Wang P. Diagnostic accuracy of adrenal imaging for subtype diagnosis in primary aldosteronism: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Dec 31;10(12):e038489. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038489. PMID: 33384386; PMCID: PMC7780716.
20. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004 Dec;136(6):1227-35. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.051. PMID: 15657580.

21. Ribas A, Chillarón JJ, Vázquez S, Carrera MJ, Martínez-Ruiz N, Galcerán I, Lorente L, Pascagaza A, Sánchez-Parrilla J, Frances A, Sancho JJ, Zugazaga A, Clarà A, Crespo M, Oliveras A. Indication, performance and outcomes of adrenal vein sampling in patients with primary hyperaldosteronism. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2024 Jan-Feb;44(1):61-68. doi: 10.1016/j.nefro.2023.04.001. Epub 2023 May 5. PMID: 37150672.
22. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014 Jan;63(1):151-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24218436.
23. Quencer KB. Adrenal vein sampling: technique and protocol, a systematic review. *CVIR Endovasc*. 2021 Apr 1;4(1):38. doi: 10.1186/s42155-021-00220-y. PMID: 33939038; PMCID: PMC8093361.
24. Naruse M, Tanabe A, Yamamoto K, Rakugi H, Kometani M, Yoneda T, Kobayashi H, Abe M, Ohno Y, Inagaki N, Izawa S, Sone M. Adrenal Venous Sampling for Subtype Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Oct;36(5):965-973. doi: 10.3803/EnM.2021.1192. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674504; PMCID: PMC8566130.
25. Ono Y, Yamazaki Y, Omata K, Else T, Tomlins SA, Rhayem Y, Williams TA, Reincke M, Carling T, Monticone S, Mulatero P, Beuschlein F, Ito S, Satoh F, Rainey WE, Sasano H. Histological Characterization of Aldosterone-producing Adrenocortical Adenomas with Different Somatic Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e282-9. doi: 10.1210/clinem/dgz235. PMID: 31789380; PMCID: PMC7048684.
26. 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.
27. 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.
28. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):876-892. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00210-2. PMID: 34798068.
29. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):823-835. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033597. PMID: 30359120; PMCID: PMC6205759.

30. Samnani S, Cenzer I, Kline GA, Lee SJ, Hundemer GL, McClurg C, Pasieka JL, Boscardin WJ, Ronksley PE, Leung AA. Time to Benefit of Surgery vs Targeted Medical Therapy for Patients with Primary Aldosteronism: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Feb 20;109(3):e1280-e1289. doi: 10.1210/clinem/dgad654. PMID: 37946600; PMCID: PMC10876395.
31. Meng Z, Dai Z, Huang K, Xu C, Zhang YG, Zheng H, Liu TZ. Long-Term Mortality for Patients of Primary Aldosteronism Compared with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 10;11:121. doi: 10.3389/fendo.2020.00121. PMID: 32210920; PMCID: PMC7075813.
32. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):41-50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29129575
33. Akasaka H, Yamamoto K, Rakugi H, Nagasawa M, Nakamaru R, Ichijo T, Takeda Y, Kurihara I, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Kamemura K, Yoshimoto T, Matsuda Y, Fujita M, Kobayashi H, Watanabe M, Tamura K, Okamura S, Miyauchi S, Izawa S, Chiba Y, Tanabe A, Naruse M; Japan Primary Aldosteronism Study Group *. Sex Difference in the Association Between Subtype Distribution and Age at Diagnosis in Patients with Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2019 Aug;74(2):368-374. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13006. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31230553.
34. Nakama C, Kamide K, Kawai T, Hongyo K, Ito N, Onishi M, Takeya Y, Yamamoto K, Sugimoto K, Rakugi H. The influence of aging on the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2014 Dec;37(12):1062-7. doi: 10.1038/hr.2014.129. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25164207.
35. Parra Ramírez P, Rojas-Marcos PM, Paja Fano M, González Boillos M, Pascual-Corrales E, García-Cano A, Ruiz-Sanchez JG, Vicente A, Gómez-Hoyos E, Ferreira R, García Sanz I, Recasens M, Pla Peris B, Barahona San Millan R, Picón César MJ, Díaz Guardiola P, Jesús García González J, Perdomo C, Manjón L, García-Centeno R, Percovich JC, Rebollo Román Á, Gracia Gimeno P, Robles Lázaro C, Morales M, Hanzu F, Araujo-Castro M. Differences in the presentation and evolution of primary aldosteronism in elderly (≥ 65 years) and young patients (< 65 years). *Endocr Connect.* 2022 Jun 23;11(6):e220169. doi: 10.1530/EC-22-0169. PMID: 35583179; PMCID: PMC9254285.
36. Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Oct;23(10): R437-54. doi: 10.1530/ERC-16-0055. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27485459.

37. Bobrie G, Sirieix ME, Day M, Landais P, Lacombe M, Grünfeld JP. Autosomal dominant polycystic kidney disease with primary hyperaldosteronism. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(7):647-50. doi: 10.1093/ndt/7.7.647. PMID: 1323077.
38. Mital PD, Abhijit K, Shishir G. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Hypertension Masquerading Primary Aldosteronism. *Indian J Nephrol*. 2018 Mar-Apr;28(2):167-169. doi: 10.4103/ijn.IJN_330_16. PMID: 29861570; PMCID: PMC5952458.
39. Mao JJ, Baker JE, Rainey WE, Young WF Jr, Bancos I. Concomitant Pheochromocytoma and Primary Aldosteronism: A Case Series and Literature Review. *J Endocr Soc*. 2021 Jun 16;5(8):bvab107. doi: 10.1210/jendso/bvab107. PMID: 34258494; PMCID: PMC8271195.
40. Funes Hernandez M, Bhalla V. Underdiagnosis of Primary Aldosteronism: A Review of Screening and Detection. *Am J Kidney Dis*. 2023 Sep;82(3):333-346. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.01.447. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36965825.
41. Zekarias K, Tessier KM. Screening Rate for Primary Aldosteronism Among Patients with Apparent Treatment-Resistant Hypertension: Retrospective Analysis of Current Practice. *Endocr Pract*. 2022 Mar;28(3):271-275. doi: 10.1016/j.eprac.2021.11.085. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34843971; PMCID: PMC8901447.
42. Ruhle BC, White MG, Alsafran S, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):221-227. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.085. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30415872.
43. Hung A, Ahmed S, Gupta A, Davis A, Kline GA, Leung AA, Ruzicka M, Hiremath S, Hundemer GL. Performance of the Aldosterone to Renin Ratio as a Screening Test for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 13;106(8):2423-2435. doi: 10.1210/clinem/dgab348. PMID: 34008000
44. Eugenio Russmann ML, Delfino L, Fierro F, Santoro S, Pérez M, Caruso G, Glikman P, Gauna A, Lupi S. Primary aldosteronism: Aldosterone/renin ratio cut-off points. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Jun-Jul;66(6):361-367. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.11.008. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30737120.
45. Nakai K, Manaka K, Sato J, Takeuchi M, Yamazaki Y, Sasano H, Tsurutani Y, Saito J, Nishikawa T, Iiri T, Nangaku M, Makita N. Aldosterone-Producing Adenomas of Increased Size Are Associated with Higher Steroidogenic Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Nov 23;107(11):3045-3054. doi: 10.1210/clinem/dgac530. PMID: 36074914.
46. Betz MJ, Zech CJ. Adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Br J Radiol*. 2022 Jan 1;95(1129):20210311. doi: 10.1259/bjr.20210311. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34618546; PMCID: PMC8722259.
47. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, Azizan EA, Aigbirhio F, Gurnell M, Brown MJ. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate

- positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):100-9. doi: 10.1210/jc.2011-1537. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22112805.
48. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, Kołodziejczyk-Kruk S, Arntz M, Kądziała J, Langenhuijsen JF, Kerstens MN, van den Meiracker AH, van den Born BJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Januszewicz A, Ligthart-Naber AF, Makai P, van der Wilt GJ, Lenders JWM, Deinum J, SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Sep;4(9):739-746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27325147.
49. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, Lucatello B, Settanni F, Giraudo G, Rossato D, Mengozzi G, Ghigo E, Benso A, Maccario M. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens.* 2020 Sep;38(9):1841-1848. doi: 10.1097/HJH.0000000000002441. PMID: 32384388.
50. Pan CT, Tsai CH, Chen ZW, Chang YY, Wu VC, Hung CS, Lin YH; TAIPAI Study Group. Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2020 Jun;52(6):357-365. doi: 10.1055/a-1141-5989. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32289838.
51. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Quarti-Trevano F, Gherbesi E, Mancia G, Grassi G. Regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism after adrenalectomy: a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens.* 2021 Apr 1;39(4):775-783. doi: 10.1097/HJH.0000000000002679. PMID: 33044383.
52. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Renal Outcomes in Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):658-666. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11568. PMID: 29987110; PMCID: PMC6202119.