



### Introducción

Esta afección se describió por primera vez en 1955 por parte de J. Conn, en una mujer con un adenoma suprarrenal, hipertensión e hipokalemia, que revirtió luego de realizar la adrenalectomía. Se define como el grupo de enfermedades en el cual la producción de aldosterona es inapropiadamente alta, relativamente autónoma del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y no suprimible por una carga de sodio. El exceso de aldosterona causa daño cardiovascular, supresión de renina plasmática, hipertensión, retención de sodio y excreción de potasio, que mantenerse de forma prolongada y grave, causa hipokalemia.

Se trata de la forma endocrina más frecuente de hipertensión arterial. Descripta en el 1% de los hipertensos cuando se consideraba la presencia de hipokalemia como requisito para el diagnóstico, la evidencia actual demuestra que aproximadamente el 30% de los pacientes no presenta hipokalemia; en el estudio prospectivo *PA Prevalence in Hypertensives* (PAPY) se informó una prevalencia de 11.2% sobre 1125 pacientes. Su reconocimiento se incrementó marcadamente con el amplio uso del *screening* en pacientes hipertensos, aún los normokalémicos. Debido a que no hay consenso entre los diferentes grupos de investigación respecto al umbral (punto de corte) del método de pesquisa, la prevalencia es variable.

La importancia de diagnosticar el hiperaldosteronismo (HA) ha tomado relevancia en los últimos años, no sólo por su alta prevalencia, sino también por los efectos deletéreos de la aldosterona en varios órganos.

### Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Tiene la función de controlar la homeostasis del Na y la regulación de la presión arterial a través de acciones directas e indirectas de la angiotensina II y la aldosterona:

- La aldosterona es segregada a partir de la zona glomerular de la glándula adrenal bajo control de la angiotensina II, el potasio y, en menor medida, la corticotrofina (ACTH).
- La angiotensina II es generada por el SRAA. Tiene gran potencia para estimular la secreción de aldosterona y es un potente vasoconstrictor. El angiotensinógeno, una alfa globulina sintetizada por el hígado, es desdoblada por la renina para formar angiotensina I, la cual es convertida a angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el pulmón.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	11/04	26/04

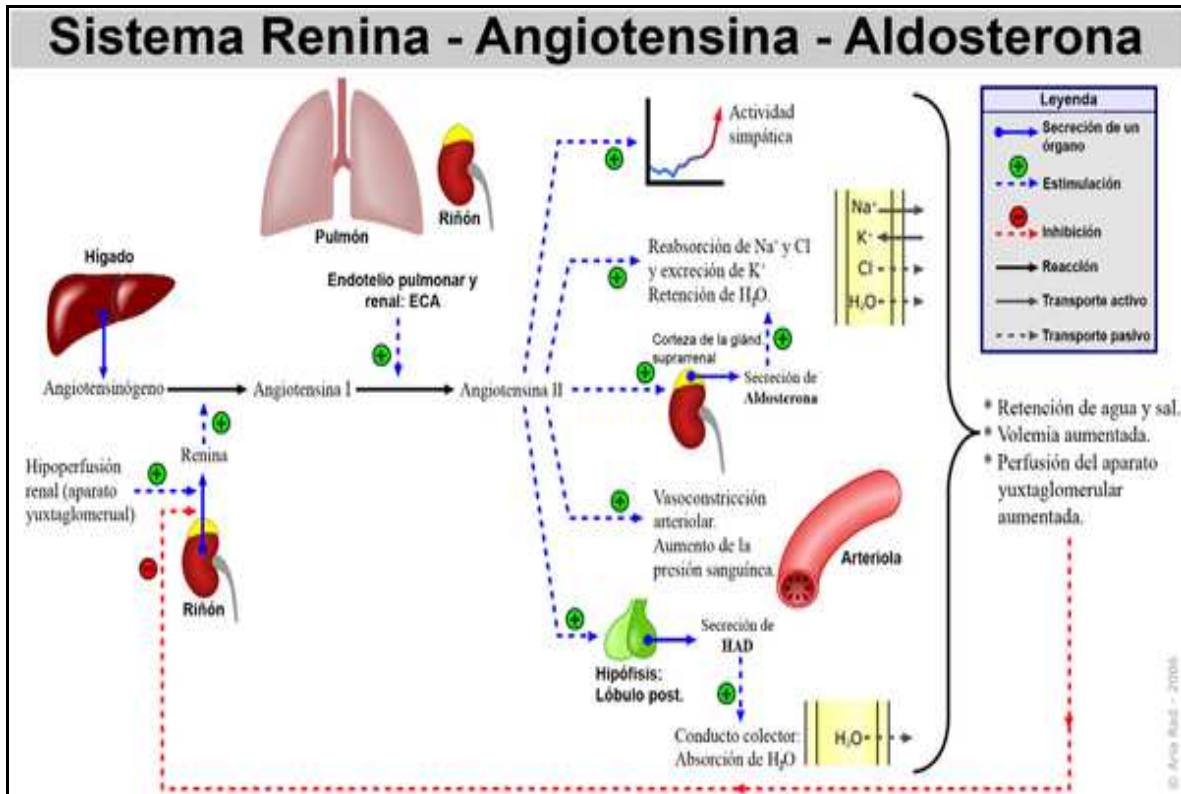
• La renina se segrega a partir de las células yuxtaglomerulares del túbulo renal en respuesta a la presión arterial, la presión oncótica y la estimulación simpática. Un aumento en la secreción de renina estimula la producción de angiotensina II y aldosterona, con aumento de la presión arterial y retención de Na, dando lugar a retroalimentación negativa de la secreción de renina. La hiperkalemia aumenta y la hipokalemia disminuye la secreción de renina.

### **Mecanismo de Acción de la Aldosterona**

• **Mecanismo genómico:** lento. A través de receptores mineralocorticoides intracelulares en los túbulos contorneado distal y colector, modula la transcripción y síntesis de proteínas, con aumento del número de canales de Na abiertos. La reabsorción de Na crea un gradiente eléctrico negativo en la luz tubular, con secreción de K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup> para mantener la electroneutralidad.

• **Mecanismos no genómicos:** rápidos, relacionados con un receptor mineralocorticoide de membrana presente en los vasos sanguíneos y el corazón. Estimula la activación de citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo, depósito de colágeno, con inducción de fibrosis, daño oxidativo del ADN, inflamación, aumento del remodelado cardiovascular, hipertrofia y fibrosis ventricular, prolongación del intervalo PQ, disfunción endotelial, microalbuminuria y aumento de eventos cardiovasculares. Recientemente ha sido involucrada como factor de riesgo para síndrome metabólico.

Si se comparan con sujetos con hipertensión esencial, los pacientes con HA experimentan más eventos cardiovasculares (hipertrofia ventricular, accidente cerebrovascular [ACV], fibrilación auricular, infarto de miocardio) independientemente del valor de presión arterial; la detección de estos enfermos es necesaria para prevenir tales complicaciones.



#### Subtipos de Aldosteronismo Primario

Hiperplasia adrenocortical bilateral o HA idiopático (HAI): 65% a 70%

Adenoma productor de aldosterona (APA): 30% a 35%

HA familiar tipo I (HF- I) (aldosteronismo remediable con glucocorticoides): < 0.5%

HA familiar tipo II (HF-II) (aldosteronismo no remediable con glucocorticoides)

Hiperplasia adrenal primaria: 1%.

Carcinoma suprarrenal: < 0.1%.

Presentación clínica.

- **Hipertensión:** moderada a grave, refractaria al tratamiento convencional. Respeta un ritmo circadiano. Los valores suelen ser mayores en pacientes con adenoma que en hiperplasia bilateral.
- **Hipokalemia:** 9% a 30% de los pacientes son normokalémicos (por presentar formas leves de la enfermedad o por dieta hiposódica que produce menor llegada de Na para intercambio al nefrón distal). Es más frecuente en adenomas que en hiperplasias. Puede ser espontánea o secundaria al uso de diuréticos:
  - Síntomas neuromusculares (debilidad, parálisis periódica, calambres, parestesias)
  - Diabetes insípida nefrogénica
  - Intolerancia a la glucosa (la disminución del K intracelular altera la secreción de insulina)
  - Alteraciones del ritmo cardíaco (depresión del ST, extrasístoles ventriculares)
- **Fibrosis perivascular** y engrosamiento de la pared.
- **Laboratorio:** hipokalemia, alcalosis metabólica, NA normal/alto, kaliuresis > 30 meq/l.

¿A Quiénes Estudiar?: Grupos con Alta Prevalencia de HA

En su guía de 2008, la Sociedad de Endocrinología recomendó el *screening* en:

- pacientes con hipertensión moderada a grave
- pacientes con hipertensión resistente: presión sistólica > 140 mm Hg y presión diastólica > 90 mm Hg, a pesar de tratamiento con 3 antihipertensivos
- pacientes con hipertensión e hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos
- hipertensión con incidentaloma adrenal
- hipertensión y antecedente familiar de hipertensión o ACV antes de los 40 años
- pacientes hipertensos con familiares de primer grado con HA primario.

A partir de 2008, algunos autores sugirieron incorporar en el *screening* a los pacientes con evidencia de daño de órgano blanco desproporcionado para la gravedad de la hipertensión, sujetos obesos o con sobrepeso y pacientes con síndrome de apnea

obstructiva del sueño. Estas 3 categorías de enfermos no incluidas en las guías, presentan evidencia que indica que podrían tener mayor riesgo de HA. Otros autores no concuerdan con estos criterios, argumentando que realizar el *test* en todos los pacientes aumentaría mucho los costos en salud.

### Diagnóstico

#### Fase 1: Screening

Se debe demostrar el exceso de secreción de aldosterona que es independiente del SRAA. Se utiliza la relación aldosterona (ng/dl) / actividad de renina plasmática ([ARP]: ng/ml/h). Existe consenso respecto a utilizar este método como el más apropiado para detectar casos de HA, pero no para el valor umbral. La Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), en un estudio multicéntrico realizado en 2007 en una población de individuos normotensos, determinó un punto de corte de 36.

Se advierte que la utilización de este cociente requiere **consideraciones especiales**:

1. No sólo es importante el valor de la relación previamente descrita, sino también los valores aislados de la ARP y la aldosterona. Se considera que el diagnóstico de HA se basa en la presencia de un cociente > 36, en combinación con un nivel de aldosterona > 15 ng/ml. Evaluando los posibles resultados, podemos interpretar los siguientes diagnósticos:

Aldosterona elevada + renina baja: <i>hiperaldosteronismo primario</i> .
Aldosterona elevada, renina elevada: <i>hiperaldosteronismo secundario</i> (insuficiencia renal, isquemia renal, hipertensión esencial, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales, disfunción hepática)
Aldosterona baja, renina baja: hipertensión <i>con renina baja</i> (edad avanzada, raza negra)
Aldosterona baja, renina elevada: hipertensión <i>con renina elevada</i> (mayor tono vasomotor).

2. Preparación previa a la toma de la muestra:

- Corregir hipokalemia
- Estimular el consumo libre de sodio.
- Suspender fármacos que pueden afectar el cociente
  - Por 4 semanas: espironolactona; eplerenona; otros ahorradores de K; productos que contengan regaliz.
  - Por 2 semanas: otros antihipertensivos.
  - Anticonceptivos / terapia hormonal de reemplazo: los estrógenos aumentan la producción hepática de angiotensinógeno y pueden provocar falsos positivos.
- Toma de muestra:
  - A media mañana;
  - Paciente parado por al menos 2 h, luego sentado por 5 a 15 minutos.
  - Mantener muestra a temperatura ambiente, centrifugar y congelar

3. Muchos antihipertensivos afectan la concentración de aldosterona y la ARP; en consecuencia modifican el cociente (tabla 1). Bajo condiciones en que los pacientes no pueden prescindir de los fármacos, se deberá calcular el cociente bajo tratamiento. Conociendo el efecto de las diferentes drogas en cada componente, se puede realizar un correcto diagnóstico.

4. Las condiciones son ideales cuando el paciente se encuentra sin fármacos, con dieta normosódica (NaU > 100: evidencia de nivel C, elemento útil pero no indispensable para el diagnóstico) y kalemia normal. En caso de no poder suspender fármacos, se deberían indicar aquellos que provoquen la menor alteración en el índice posible y con la mayor cantidad de sodio tolerable. La medicación antihipertensiva que afecta escasamente al SRAA incluye verapamilo, hidralazina, prazosín, doxazosina, terazosina (pueden utilizarse para control de la presión arterial durante la detección de casos)

Guía para la Corrección de Unidades

Ald (pg/ml)	10	Ald (ng/dl)
ARP (ng/ml/h)	0,2778	ARP (ng/l)
Ald (ng/dl)	27,74	Ald (pmol/l)
ARP (ng/ml/h)	8,2	Renina (mU/l)
Renina (mU/l)	1,57	Renina (ng/l)
Relación: Ald (ng/dl) / ARP (ng/ml/h)		

x

	Efecto sobre aldosterona	Efecto sobre renina	Efecto sobre RAA
<b>FÁRMACOS</b>			
β bloqueantes	↓	↓↓	↑
Clonidina	↓	↓↓	↑
Diuréticos perdedores de K	↔↑	↑↑	↓
Diuréticos ahorradores de K	↑	↑↑	↓
IECA	↓	↑↑	↓
BRA	↓	↑↑	↓
Bloqueadores de los canales de Ca	↔↓	↑	↓
<b>POTASIO</b>			
Hipokalemia	↓	↔↑	↓
Sobrecarga de potasio	↑	↔↓	↑
<b>SODIO DIETARIO</b>			
Restricción	↑	↑↑	↓
Sobrecarga	↓	↓↓	↑
<b>EDAD AVANZADA</b>			
	↓	↓↓	↑
<b>OTRAS CONDICIONES</b>			
Insuficiencia renal	↔	↓	↑
Renovascular	↑	↑↑	↓
Hipertensión maligna	↑	↑↑	↓

Tabla 1. Fármacos que pueden modificar el cociente aldosterona/ARP

La **concentración de renina** está siendo utilizada en reemplazo de ARP. Presenta buena correlación con ARP cuando las muestras son tomadas en correctas condiciones. Tiene algunas ventajas (no se afecta por la temperatura ambiental) pero aún no está establecido un valor de corte del cociente aldosterona/concentración de renina.

### Fase 2: Confirmación

Se fundamenta en la ausencia de supresión de aldosterona luego de un estímulo que debería inhibirla. La prueba de *screening* tiene elevada sensibilidad y alta tasa de falsos positivos. Es necesaria la identificación de estos mediante las pruebas de confirmación.

Actualmente se aceptan cuatro pruebas:

- Sobrecarga oral de sodio
- Test de infusión salina
- Test de supresión con fludrocortisona
- Test de captopril

Existen controversias acerca de la sensibilidad y especificidad de cada uno. Cada centro elige según la experiencia. Algunos autores sugieren que cuando la prueba de *screening* es marcadamente elevada en 2 ocasiones, se podría prescindir de estas pruebas (RAA > 100). Siempre se debe corregir la hipokalemia en forma previa a la realización.

#### **Respuesta de la Aldosterona a la Sobrecarga Salina**

- Fundamento: en pacientes sin HA primario, la expansión de volumen por la sobrecarga de Na suprime el SRAA con la consiguiente disminución de la aldosterona.
- *Vía oral*: se administra una sobrecarga de Na en la dieta de 3 días (12 g diarios); al 3er día se recolecta orina de 24 h y se mide Na, creatinina y aldosterona. Diagnóstico: aldosteronuria > 12 µg/día (natriuria > 200 mEq). Limitación: poca adherencia de los pacientes.
- *Vía intravenosa*: infusión de solución salina isotónica a 500 ml/h por 4-6 h, midiendo cortisol y aldosterona horarios. Un nivel de aldosterona < 5 ng/dl descarta autonomía; un nivel superior a 10 ng/dl es diagnóstico; los valores entre 5 y 10 ng/dl son sugestivos

#### **Prueba de Supresión con Fludrocortisona**

- Se indica 0.1 mg de fludrocortisona cada 6 h durante 4 días. En el 4to día se efectúa medición de aldosterona y ARP a las 10 h (en posición de pie) y de cortisol a las 7 y 10 h. Diagnóstico: aldosterona plasmática  $\geq$  6 ng/dl + ARP < 1 ng/ml/h. Limitación: requiere internación del paciente.

#### **Prueba de Captopril**

- Se indican 25 mg captopril por vía oral luego de estar sentado por 1 h. Se miden ARP y aldosterona basal y luego de 2 h, con el paciente sentado. Diagnóstico: aldosterona plasmática no desciende un 30% y la ARP se mantiene inhibida. Limitación: mayor frecuencia de falsos positivos en comparación con otras pruebas. Única prueba que se puede realizar en pacientes con insuficiencia cardíaca.



### Fase 3: Diagnóstico Etiológico

Es importante para tomar decisiones terapéuticas, fundamentalmente para seleccionar pacientes potencialmente curables con cirugía.

#### **Tomografía Computada de Alta Resolución con Cortes Finos (2 a 3 mm):**

- Los adenomas generalmente son menores a 20 mm (algunas series describen un 42% de adenomas menores a 6 mm).
- Siempre considerar que una masa adrenal no funcionante puede coexistir en un paciente hipertenso con bioquímica de HA, así como un nódulo adrenal puede corresponder a un adenoma o a un macronódulo en hiperplasias, por lo que **la tomografía puede no ser adecuada para discriminar entre etiologías** (APA vs HIA), pudiendo conducir a adrenalectomías no necesarias (25% de los casos) o a exclusión de pacientes que podrían potencialmente curarse con la cirugía (25% de los casos).

#### **Cateterismo Selectivo de Venas Adrenales:**

- Es el *gold standard* para identificar adenomas cuando se realiza en manos expertas.
- Útil para distinguir entre enfermedad unilateral o bilateral; evita el riesgo de adrenalectomía innecesarias.
- **Indicado para pacientes con HA primario confirmado que son candidatos a la adrenalectomía** (potencialmente curables).
- En pacientes menores de 40 años con bioquímica de HA, adenoma unilateral y otra glándula normal por tomografía, se podría realizar adrenalectomía sin necesidad de recurrir a otros procedimientos diagnósticos (la prevalencia de adenoma no funcionantes en esta población es menor que en pacientes mayores).
- Limitaciones:
  - Procedimiento invasivo, difícil de realizar, especialmente para cateterizar la vena adrenal derecha (mas pequeña).
  - Complicación: riesgo ruptura de vena adrenal. El estudio AVIS demostró un riesgo de complicaciones graves de 0.61% sobre 2600 procedimientos realizados.
  - Falta estandarización entre los diferentes grupos para definir la correcta localización y lateralización; no hay consenso respecto al método a utilizar (cateterización bilateral simultánea o secuencial, estimulación con ACTH o no estimulación para minimizar las fluctuaciones inducidas por estrés cuando se realiza el procedimiento secuencial).
  - Poca experiencia en Argentina.

Se considera que el procedimiento es exitoso cuando el gradiente de cortisol vena suprarrenal/periferia es superior a 2, y que existe lateralización cuando la relación del cociente cortisol/aldosterona vena suprarrenal/periferia es por lo menos 4 veces mayor que en la contralateral.

Tabla 2: diagnóstico diferencial entre APA y HIA

	Adenoma	Hiperplasia	Valor discriminativo
Clínica	++++	++	Escaso
Hipokalemia	++++	++	Escaso
ARP↓	++++	++	Escaso
Aldo↑	++++	++	Escaso
TAC o RMN	Masa unilat	Normal	Muy bueno *
Centellograma	Capt unilat	Normal	Relativo
18-OH-B	>100 ng/dl	<100 ng/dl	Muy bueno *
Cateterismo	Lateraliza	No lateraliza	Excelente *

### Tratamiento

- **Quirúrgico:**
  - Adrenalectomía unilateral, laparoscópica
  - **Para secreción unilateral**
  - Cuando se realiza diagnóstico prequirúrgico certero de APA, la curación del hiperaldosteronismo (definido como normalización de la concentración de aldosterona, ARP y kalemia) se observa en casi 100% de los casos.
  - Curación de la hipertensión en el 35% a 60%, mejora de la hipertensión en el 40% a 50% de los casos (reducción de dosis y cantidad de drogas antihipertensivas).
  - La curación está asociada con los antecedentes familiares, uso de drogas previas, evolución de la hipertensión, valor de aldosterona plasmática, valor de ARR, edad y la presencia de remodelado vascular.
  - La ausencia de curación de la hipertensión puede atribuirse a la falla en la interpretación de los resultados del cateterismo, al desarrollo en el tiempo de APA bilateral, o a la alta prevalencia de hipertensión esencial.

- **Farmacológico:**

- En caso de imposibilidad/negativa a cirugía
- **Indicado en enfermedad bilateral.**
- Se usan antagonistas de receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona.

La **espironolactona** ha sido la droga de primera elección para el tratamiento durante más de cuatro décadas. Se inicia el tratamiento con 25 mg/día. Tiene buena respuesta en pacientes con alta sospecha de IHA. A las 12 semanas de iniciado el tratamiento, se ha demostrado reducción del 23% de la presión sistólica y de 12% de la presión diastólica (n = 340). Los efectos adversos incluyen ginecomastia, disfunción eréctil, irregularidades menstruales, fatiga, intolerancia digestiva.

La **eplerenona** es un nuevo antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, de menor potencia que espironolactona. Presenta menor acción a nivel del receptor de andrógenos, por lo que es la droga de elección en caso de presentarse los efectos adversos descritos para espironolactona. Se demostró que es tan efectiva como espironolactona a dosis equipotente para el control de la presión arterial; sin embargo, en un estudio de 2011 que comparó el efecto antihipertensivo de ambas drogas en pacientes con HA, se verificó una acción significativamente mayor de espironolactona comparada con eplerenona. La dosis es de 25 a 50 mg (dosis máxima: 100 mg). Por su menor vida media, se indican 2 tomas diarias.

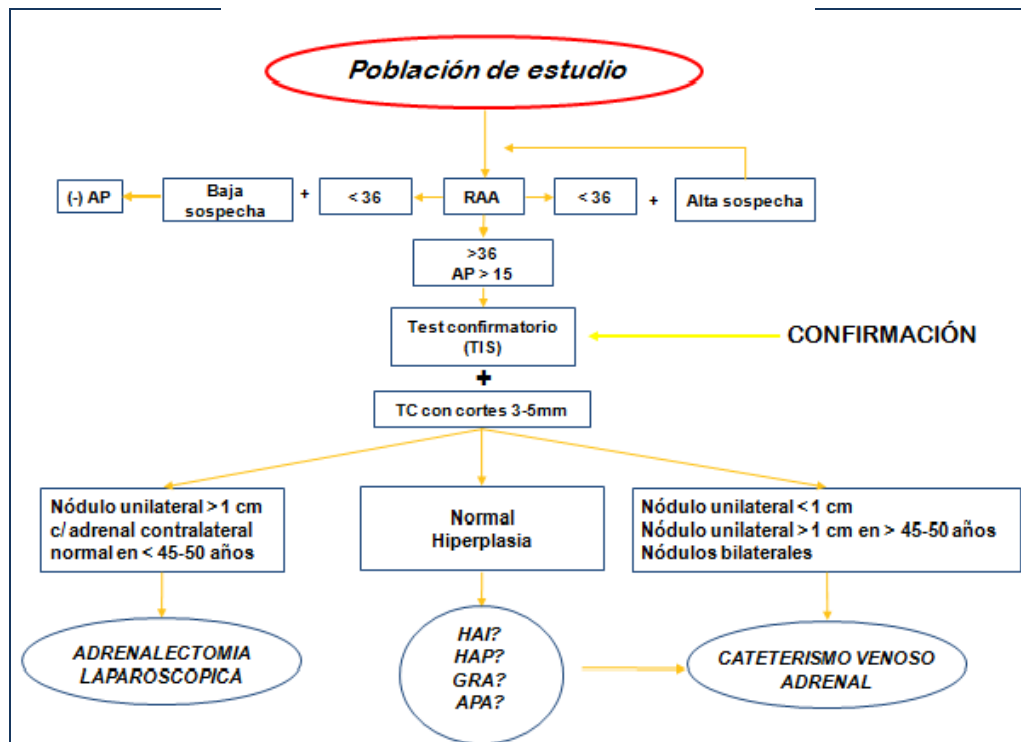
Otras opciones de tratamiento incluyen **amiloride y triamtirene**, los que bloquean el canal de sodio a nivel renal distal e impiden la retención de sodio y la pérdida de potasio. Requieren de la adición de otro antihipertensivo.

Al presente se desconoce si al tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides es tan efectivo como la adrenalectomía para revertir el daño de órgano blanco.

### **Conclusiones**

- El interés en el HA primario ha crecido desde la demostración que la aldosterona tiene efectos deletéreos, al menos en parte, independientes de su acción sobre la presión arterial.
- La identificación de subtipos de aldosteronismo primario es fundamental para distinguir entre los que se beneficiarían con la cirugía y los deberían ser tratados farmacológicamente con antagonistas del receptor mineralocorticoide.
- La identificación temprana de las causas curables quirúrgicamente puede evitar consecuencias cardiovasculares.
- Si se espera la aparición de la hipokalemia para estudiar a un paciente, se pierde la posibilidad del diagnóstico temprano.

Tabla 3: algoritmo diagnóstico y terapéutico



**Bibliografía**



1. Funder J y col. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93(9):3266–3281
2. Belli S, Cornaló D, Contreras L y col. Determinación del valor de corte de la relación aldosterona actividad de renina plasmática para la detección del hiperaldosteronismo primario en pacientes con hipertensión arterial esencial: estudio multicéntrico. *Revista Argentina de Endocrinología* 2007
3. Fardella C. Hiperaldosteronismo primario. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 905-914.
4. Rossi JP. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 48 (11).
5. Kaplan N. Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *Journal of Hypertension.* 2012; 30:10.
6. Mulatero P. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011; 12:3–9
7. Sharabi Y y col. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens.* 2006; 19(7):750-5.
8. Parthasarathy HK y col. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2011, 29, 980–990.
9. Yen-Hung Lin y col. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2012 Aug;30(8):1606-13.
10. Rossi JP. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for Identifying the Major Subtypes of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab,* 2012, 97(5):1606–1614.
11. Milliez P y col. Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients with Primary Aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 45 (8).
12. Ducher M. Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: A multicentre study. *Archives of Cardiovascular Disease* (2012) 105, 623—630.