

**ESTUDIOS SOBRE EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO
DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO**

Tesis presentada para optar al
grado de doctor en Medicina por

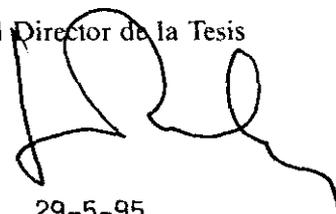
ANTONIO MUIÑO MIGUEZ

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Francisco Javier Rodríguez Rodríguez, profesor titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, como director de la tesis doctoral realizada por el doctorando Antonio Muño Miguez y que lleva por título "Estudios sobre el diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo primario", ha sido supervisada por mí, e informo que la metodología seguida es la adecuada a los objetivos señalados así como la bibliografía utilizada, reuniendo los requisitos adecuados para su defensa.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

Fdo.: 29-5-95
(fecha y firma)

D.N.I.:

D.N.I.: 1339816

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ, titulado: "ESTUDIOS SOBRE EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO", dirigido por el Prof. Dr. F.Javier Rodríguez Rodríguez, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

5-mayo-1995

El Director del Departamento



Fdo.: _____
(fecha y firma)

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar al Profesor Doctor Francisco Javier Rodríguez Rodríguez, Profesor Titular de Medicina, Jefe de la Unidad de Hipertensión del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y director de esta tesis, las facilidades que me brindó desde el primer momento y su constante ayuda sin la que no sería posible su realización.

Al Doctor Emilio López Vidriero, médico adjunto de la Unidad de Hipertensión del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Profesor Asociado de Medicina, cuya reconocida experiencia en el tema estudiado ha sido fundamental en la recopilación de la casuística y enfoque del estudio.

A todo el personal adscrito a la Unidad de Hipertensión del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su amabilidad y comprensión a lo largo de todo el estudio.

A los miembros de los Servicios de Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear y Bioquímica que participan en la atención de estos pacientes.

INDICE

| | |
|--|-----|
| 1. JUSTIFICACION | 8 |
| 2. REVISION BIBLIOGRAFICA | 14 |
| 2.1. Fisiología de la aldosterona | 15 |
| 2.1.1. Biosíntesis | 16 |
| 2.1.2. Control de la secreción | 20 |
| 2.1.3. Mecanismo de acción y efectos | 31 |
| 2.2. Fisiopatología de la aldosterona: | |
| Hiperaldosteronismos primarios | 36 |
| 2.2.1. Concepto y clasificación | 37 |
| 2.2.2. Características clínicas | 49 |
| 2.2.3. Diagnóstico | 55 |
| 2.2.4. Diagnóstico etiológico | 66 |
| 2.2.5. Tratamiento | 76 |
| 3. OBJETIVOS | 85 |
| 4. MATERIAL Y METODO | 88 |
| 4.1. Pacientes | 89 |
| 4.2. Estudio general | 90 |
| 4.3. Test de captopril | 95 |
| 4.4. Test postural | 96 |
| 4.5. Test de Nuvacthen | 98 |
| 4.6. Pruebas de imagen | 101 |

| | |
|---|-----|
| 4.7. Cateterismo suprarrenal | 102 |
| 4.8. Criterios del diagnóstico etiológico | 103 |
| 4.9. Estudio estadístico | 104 |
| | |
| 5. RESULTADOS | 106 |
| 5.1. Características de los pacientes | 107 |
| 5.2. Test de captopril | 120 |
| 5.3. Test postural | 139 |
| 5.4. Test de Nuvacthen | 148 |
| 5.5. Cateterismo suprarrenal | 150 |
| 5.6. Pruebas de imagen | 151 |
| 5.7. Resumen de resultados | 156 |
| | |
| 6. DISCUSION | 158 |
| | |
| 7. CONCLUSIONES | 182 |
| | |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 186 |
| | |
| 9. PIES FIGURAS Y TABLAS | 226 |
| | |
| 10. GLOSARIO ABREVIATURAS | 231 |

JUSTIFICACION

Hiperaldosteronismo primario es un síndrome que engloba procesos caracterizados por un incremento crónico de la aldosterona, independiente, total o parcialmente, del sistema renina-angiotensina (Ferriss et al 1981; Melby, 1989; Ganguly et al, 1982; Bravo et al, 1983).

Marine y Baumann describen en 1927 que la adrenalectomía en animales de experimentación iba seguida de una caída de la concentración plasmática de sodio y un aumento del potasio (Marine y Baumann, 1927). Selye en 1946 divide la corteza adrenal en dos partes funcionalmente distintas productoras respectivamente de gluco y de mineralocorticoides (Selye, 1946).

Los primeros estudios precisos sobre una sustancia con acción mineralocorticoide fueron publicados en 1952 (Simpson et al, 1952; Tait et al, 1952), siendo Simpson et al en 1954 (Simpson et al, 1954) los primeros en denominar a esa sustancia aldosterona.

En 1955 Conn (Conn et al, 1955) describe el primer caso de curación de una hipertensión por extirpación quirúrgica de un tumor suprarrenal. Las características principales del síndrome inicialmente descrito fueron hipertensión, ausencia de edemas, hipopotasemia, hipernatremia y alcalosis (Conn, 1955; Mader et al, 1955).

Desde entonces este síndrome ha sido progresivamente mejor

caracterizado, facilitando su sospecha e identificación.

Las manifestaciones más importantes son debidas a la pérdida de potasio urinario. Los síntomas más frecuentes son la poliuria nocturna, polidipsia, debilidad muscular, parestesias, parálisis intermitente, alteraciones visuales y tetania, aunque muchos pacientes pueden encontrarse asintomáticos (Melby, 1984).

La supresión de la actividad de renina plasmática (ARP) fue pronto reconocido como un útil marcador (Conn, 1964). No obstante, estudios posteriores sobre la ARP identificaron que un amplio grupo de la población hipertensa presentaba supresión de la ARP sin tener, la mayoría, niveles excesivos de mineralocorticoides, estableciendo la baja especificidad de este dato (Helmer et al, 1968).

Se estima la prevalencia del hiperaldosteronismo primario en el 0,5-1 % de la población hipertensa (Hiramatsu et al, 1981; Lund et al, 1981; Melby et al, 1979). Se presenta a todas las edades, aunque el diagnóstico suele realizarse en la 3^a-6^a década de la vida (Noth et al, 1988; Young et al, 1988). Es más frecuente en mujeres que en varones, aunque este predominio es cada vez menor a medida que el síndrome es diagnosticado con más frecuencia (Melby, 1984).

Se han reconocido distintos tipos etiológicos con importancia decisiva en su tratamiento. La mayoría de los casos son debidos a un adenoma unilateral productor de aldosterona, a una hiperplasia suprarrenal bilateral o hiperaldosteronismo idiopático, a un

hiperaldosteronismo supresible con corticoides o a un carcinoma productor de aldosterona; dos tipos mucho menos frecuentes son la hiperplasia primaria y el denominado "adenoma productor de aldosterona que responde a la renina" (Biglieri et al, 1989; Young et al, 1990).

A las dos primeras etiologías suelen atribuirse más del 95 % de los casos. Aunque habitualmente se considera al adenoma la etiología más común, ésto puede deberse a que suele provocar hipertensión e hipopotasemia más severas y por tanto es más frecuentemente diagnosticado (Young et al, 1990). Cuando se utilizan sistemáticamente técnicas de despistaje, la hiperplasia suprarrenal bilateral se convierte en la etiología más frecuente (Streeten, 1979).

La diferenciación entre el origen unilateral o bilateral es el principal problema del médico al enfrentarse a un paciente con hiperaldosteronismo. De su reconocimiento pueden derivarse distintas actitudes terapéuticas, y la posibilidad de curación definitiva, obviando así un tratamiento farmacológico de por vida costoso y con posibles efectos secundarios, además de evitar las complicaciones de la hipertensión (Weinberger et al, 1979).

La hipertensión que presentan los pacientes con hiperaldosteronismo primario es compleja. Se atribuye a retención de sodio y expansión de volumen, no presente en todos los casos, y un aumento de resistencias periféricas (Melby, 1984; Schalekamp et al,

1981).

En individuos sanos el sistema renina-angiotensina es el principal factor que influye en la producción de aldosterona. En algunas circunstancias los niveles de potasio o de hormona corticotropa también pueden ser fundamentales (López-Vidriero y Rodríguez, 1984). En pacientes con hiperaldosteronismo primario la renina está suprimida por el incremento del volumen extracelular y hay una disminución del potasio intracelular. Existe por tanto una disociación entre los niveles de aldosterona y los estímulos habituales para su producción, lo que ha sido la base de las pruebas utilizadas para el diagnóstico (Weinberger, 1984).

A pesar del mayor conocimiento sobre la entidad, el diagnóstico y tratamiento continua siendo un importante desafío. Sin duda la disponibilidad de técnicas de laboratorio más precisas, el desarrollo de pruebas funcionales diagnósticas y el acceso a técnicas de imagen de gran sensibilidad han permitido una mayor seguridad para el diagnóstico.

En individuos sanos las maniobras que suprimen la secreción de renina también reducen la producción de aldosterona. En pacientes con hiperaldosteronismo primario esas maniobras no disminuyen los niveles de aldosterona por la independencia del sistema renina-angiotensina. Este es el fundamento de las maniobras que producen expansión de volumen como la infusión de suero salino o la administración de una

dieta rica en sal (Weinberger, 1984). Otra prueba de supresión de la aldosterona cada vez más empleada por su mayor comodidad es la utilización de inhibidores de la enzima de conversión (Lyons et al, 1983).

Además de las pruebas anteriores, para el diagnóstico diferencial entre las distintas etiologías del hiperaldosteronismo primario se utilizan otras pruebas funcionales, como la prueba postural, técnicas de imagen como la gammagrafía con administración previa de dexametasona, tomografía computarizada o resonancia magnética, y el cateterismo de venas suprarrenales con toma de muestras (Gleason et al, 1993; López-Vidriero et al, 1993).

Sin embargo, todavía no está establecido con certeza cuáles son los métodos de despistaje idóneos, la sensibilidad y especificidad de diversas pruebas, criterios diagnósticos y los métodos más eficaces para diferenciar los grupos etiológicos (Bravo, 1994).

REVISION BIBLIOGRAFICA

FISIOLOGIA DE LA ALDOSTERONA

2.1.1 BIOSINTESIS

La aldosterona es la hormona responsable del 95 % de la actividad mineralocorticoide.

La aldosterona (4-pregnen-11 beta, 21-diol-3, 18,20-triona) es un esteroide caracterizado por la presencia de un grupo aldehído en el carbono 18 y no un grupo metilo, razón de su denominación (Simpson et al, 1954). Junto a la forma hidroxialdehídica, existe otra forma isomérica que es la 11-18 hemiacetal, encontrándose ambas en equilibrio (Castellet, 1994).

La corteza suprarrenal en humanos y en la mayoría de las especies animales presenta características celulares diferentes y una zonificación en distintos niveles, siendo Arnold quien las denominó zona glomerulosa, fasciculata y reticularis (Arnold, 1866). Esta diferenciación se relaciona con la distinta capacidad de producción de esteroides, aunque es difícil establecer una directa correlación morfológico funcional. La transición de una zona a otra es gradual, e incluso se describieron una zona y un tipo celular intermedio (Cater y Lever, 1954). Las células de la glomerulosa sintetizan aldosterona, las células de la fasciculata cortisol, y las células de la reticularis sintetizan andrógenos y cantidades pequeñas de estrógenos (Ganguly, 1992).

La zona glomerulosa está constituida por células dispuestas en acúmulos separados por tabiques conjuntivos. Tienen un citoplasma pequeño con escasa cantidad de lípidos.

Microscópicamente se caracteriza por presentar mitocondrias alargadas y una membrana interna que forma crestas lameliformes. El retículo endoplásmico está finamente vesiculado. Por el contrario en las otras zonas, las mitocondrias son más esféricas y las crestas aparecen como pequeñas invaginaciones tubulares en la zona fasciculada, y elongadas con crestas tubulares y aplanadas en la zona reticular (Orth et al, 1992).

Como otras hormonas esteroideas, la aldosterona es el producto final de una serie de reacciones enzimáticas que parten del acetato pasando por la formación de colesterol (Figura 1). En la síntesis de la aldosterona participan cuatro enzimas: colesterol desmolasa, 3-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, 21 hidroxilasa, y aldosterona sintetasa (White, 1994).

Excepto la 3 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, son enzimas ligadas a la membrana que contienen heme, y que aceptan electrones del NADPH para realizar hidroxilaciones. La 3-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa convierte el NAD en NADH (Persson et al, 1991).

La conversión de colesterol a pregnenolona se realiza en la mitocondria de los tejidos productores de esteroides con la intervención

de una sola enzima (Shikita y Hall, 1973), requiere oxígeno molecular y nicotinamida fosfato dinucleótido (Simpson y Waterman, 1989).

Los pasos de colesterol a progesterona son idénticos a los de síntesis de cortisol en la zona fasciculata y con la participación de los mismos enzimas. Sin embargo la síntesis de cortisol requiere la 17-alfahidroxilación de la pregnenolona por la 17-alfahidroxilasa, sólo presente en la zona fasciculata. La aldosterona sintetasa habitualmente sólo está presente en la zona glomerulosa y puede ser inducida en cultivos celulares por la angiotensina (Figura 1) (Ogishima et al, 1989; White, 1994).

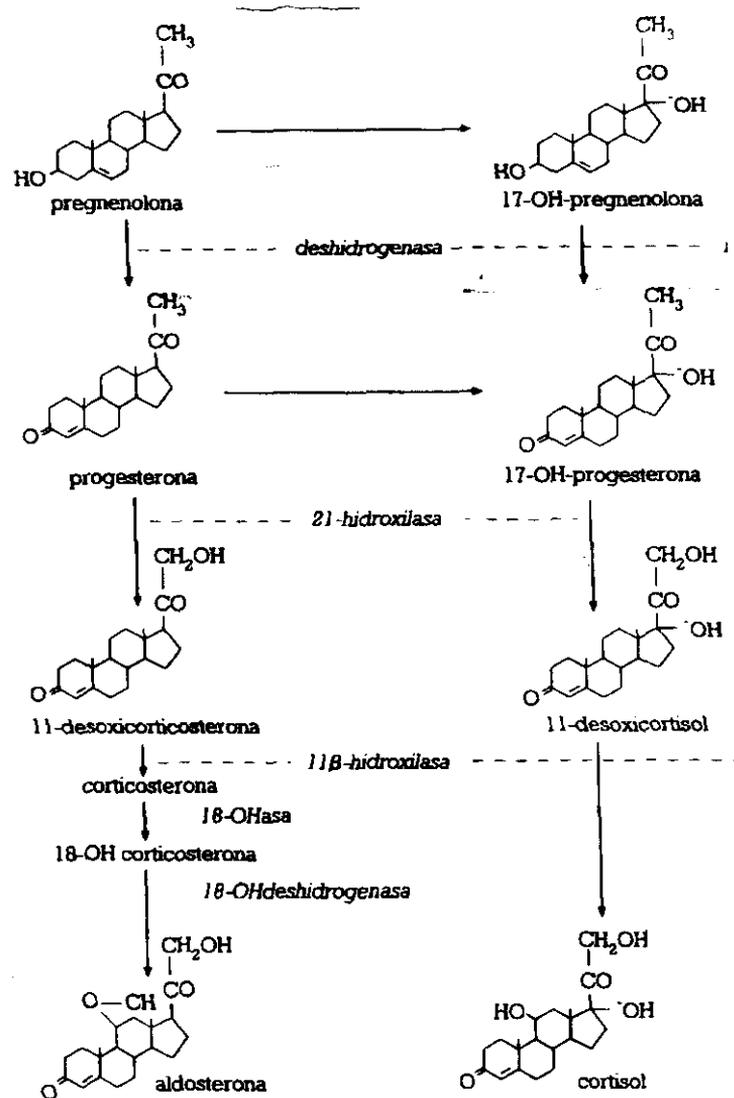


Figura 1. Síntesis de aldosterona.

2.1.2 CONTROL DE SECRECION Y METABOLISMO

La secreción de aldosterona, a diferencia de las demás hormonas esteroideas, está controlada por múltiples factores, hasta una docena, que influyen en su síntesis. Estos factores ejercen sus efectos por medio de casi todos los mecanismos de transducción conocidos, como la formación de AMP cíclico, regulación del calcio citosólico y actividad de la proteinquinasa C por el sistema fosfatidil inositol, formación de GMP citosólico y modificación de potenciales de membrana. Todos estos mecanismos modifican la actividad enzimática que determina la secreción de aldosterona. Esta compleja regulación es relacionable con las características de sus principales funciones, la homeostasis del sodio y del potasio (Quinn y Williams, 1988).

En general los factores que modifican la secreción de aldosterona lo hacen actuando sobre alguno de los dos principales pasos de su biosíntesis, el inicial, la conversión de colesterol a pregnenolona, o el tardío, la conversión de corticosterona a aldosterona (Boyd et al, 1971).

Los estímulos que influyen en la síntesis de aldosterona pueden agruparse en cinco tipos, dos principales, el sistema renina-angiotensina y el potasio, y tres con menos influencia, factores hipofisarios, neurotransmisores, y otros menos conocidos (Funder, 1993).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La secreción de aldosterona es inversamente proporcional a las variaciones de la ingesta de sodio, del volumen sanguíneo y por tanto de las variaciones paralelas de la actividad de renina plasmática. La infusión de angiotensina estimula la secreción de aldosterona, lo que, con lo antes indicado, confirma que el efecto sobre la secreción de aldosterona de los cambios de volumen y metabolismo hidrosalino son mediados por el sistema renina angiotensina (Michelakis y Horton, 1970; Carey et al, 1978).

La renina se produce y segrega por las células yuxtaglomerulares del aparato yuxtaglomerular. La renina es un enzima proteolítico de naturaleza glicoproteica que actúa sobre su substrato, una globulina alfa-2 sintetizada por el hígado denominada angiotensinógeno, para producir un decapeptido, la angiotensina I. Las enzimas de conversión del plasma y del pulmón actúan sobre la angiotensina I liberando dos aminoácidos terminales y formando un octapeptido, la angiotensina II, verdadera hormona activa del sistema renina angiotensina. Esta sustancia se une a un receptor de membrana del tipo ligado a proteína G en la superficie celular en la zona glomerulosa, activando la fosfolipasa C que a su vez hidroliza el fosfatidilinositol bifosfato, produciendo inositol trifosfato y diacilglicerol, sustancias que aumentan las concentraciones de calcio intracelular y activan la síntesis de aldosterona por sus efectos sobre las enzimas de la esteroidogénesis (Carey et al, 1978; Hausdorf et al, 1987).

La angiotensina II es además un potente vasoconstrictor periférico tanto por su capacidad de contraer el músculo liso como por una estimulación generalizada del sistema nervioso simpático, que provoca una distribución del flujo renal hacia la médula. De esta forma contribuye a la preservación del volumen plasmático y de la presión arterial (Aguilera y Catt, 1979; Quinn y Williams, 1988) .

La angiotensina II se metaboliza rápidamente por la acción de las angiotensinasas de los hematíes, convirtiéndose en angiotensina III, heptapéptido de débil acción presora, pero con similar capacidad de estimular la secreción de aldosterona y que podría ser además mediador intracelular por el que el sistema renina angiotensina estimula la producción de aldosterona (Figura 2) (Quesada et al, 1991).

El **aparato yuxtaglomerular** se compone de células yuxtaglomerulares, mácula densa, y células de Laci (Rodríguez, 1973).

Las células yuxtaglomerulares también se denominan células epitelioides granulosas, células mioepitelioides, o células de renina. Estas células producen y segregan renina. La principal característica morfológica de estas células es su estructura secretora bien definida, presencia de un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi desarrollado, y estructura de músculo liso arteriolar, con la presencia de miofilamentos, lo que se explica por proceder de la transformación de células musculares en secretoras, existiendo estadios transicionales entre los dos tipos celulares (Rojo-Ortega, 1991).

La mácula densa es una zona de la parte gruesa del asa ascendente de Henle, que presenta peculiaridades morfológicas en donde contacta con el polo vascular glomerular. La aglomeración de núcleos y el aspecto en empalizada de las células epiteliales de éste segmento tubular, le ha valido la denominación de mácula densa. A diferencia del epitelio tubular adyacente, tiene peculiaridades ultraestructurales como la pobreza o ausencia de membranas celulares de replegamiento en la base de la célula y por tanto distribución irregular de las mitocondrias que suelen ser pequeñas y poco numerosas. El retículo endoplásmico rugoso y los ribosomas libres están en cantidades moderadas. El aparato de Golgi está localizado según el estado funcional celular, si bien en muchas células está basalmente, también es frecuente observarlo lateralmente e incluso en la región para-apical del núcleo (Rojo-Ortega, 1991).

Las células de Laci o células pseudo-meisnerianas de Goormaghtith situadas en el espacio comprendido entre las arteriolas glomerulares y la mácula densa y que por su continuidad con el mesangio, se han denominado mesangio extraglomerular. Son más pequeñas que las células yuxtaglomerulares y están rodeadas por un entramado de membranas basales que se continúan con el mesangio por un lado y por el lado opuesto establecen contacto con la membrana basal de la mácula densa. El retículo endoplásmico rugoso y el aparato de

Golgi no están desarrollados como en las células yuxtaglomerulares (Rojo-Ortega, 1991).

La liberación de renina está controlada por mecanismos fisiológicos interrelacionadas tanto intrarrenales como extrarrenales (Rodríguez et al, 1991).

El mecanismo barorreceptor hace referencia al aumento de la liberación de renina cuando disminuye la presión de perfusión renal, (como sucede en situaciones de deshidratación, hemorragia, restricción de sal, ortostatismo) (Tobian et al, 1959). El barorreceptor induce la liberación de renina y angiotensina II, eleva la presión arterial y la presión de perfusión renal y se estimula la liberación de aldosterona, que incrementa la reabsorción de sodio tubular y reestablece el volumen plasmático a la normalidad. Sin embargo hay que considerar que cuando la presión disminuye también se puede alterar la tasa de filtración y por tanto, la cantidad de sodio que llega al túbulo distal e intervenir el mecanismo de la mácula densa, aunque hay datos que indican que los cambios de presión influyen en la liberación de renina con independencia de la mácula densa (Quesada y Salazar, 1993).

La mácula densa se considera como la estructura tubular que uniría funcionalmente el flujo y/o la composición del líquido tubular, con el ajuste de resistencias vasculares que regula la función glomerular, en el denominado servomecanismo túbulo-glomerular. Al disminuir la carga sódica o de cloruros o la osmolaridad del líquido luminal en la

mácula densa, disminuye el diámetro de esta porción del túbulo distal, lo que disminuye la presión que este ejerce sobre las células yuxtaglomerulares aumentando la liberación de renina (Ortega y Rodríguez, 1980).

Hay datos morfológicos de la inervación de las células yuxtaglomerulares por fibras simpáticas (Barajas, 1979). Su estimulación determina un incremento de la secreción de renina. La simpatectomía o el bloqueo beta adrenérgico disminuye la actividad de renina basal.

Además de la forma activa de renina existen otras formas inactivas como las denominadas *big renins* de mayor tamaño o la prorenina. También se han identificado proteasas que actúan como la renina pero que no son sintetizadas en el riñón sino en cerebro, gónadas, músculo liso de las arterias, glándulas salivares y corteza suprarrenal cuyas funciones no son bien conocidas (Castellet, 1994).

POTASIO Y SODIO

Hay una relación estrecha entre los niveles de **potasio** en plasma y los de aldosterona. Una infusión de sólo 10 mEq de potasio eleva en un 25% la aldosterona plasmática, o un incremento del potasio de 0,1 mmol/L incrementa la aldosterona un 35%, y un descenso de 0,3 mmol/L la reduce el 46%. El mecanismo de transducción por el que actúa parece ser la despolarización de la membrana celular con la apertura de los canales del calcio voltaje-dependientes, elevándose el

calcio del citosol. Este incremento estimula los dos pasos de la biosíntesis de aldosterona (Quinn y Williams, 1988).

También tienen influencia las modificaciones de la concentración de **sodio**, aunque en condiciones fisiológicas probablemente no tengan excesiva importancia. Su efecto se produce a través de los cambios en la secreción de renina o modificando la respuesta a la angiotensina II (Orth et al, 1992).

ACTH

Es controvertida la influencia de la **ACTH**. La aldosterona está descendida en pacientes con insuficiencia hipofisaria, aunque sigue respondiendo a estímulos fisiológicos como la restricción de sal.

El papel de la ACTH en la secreción de aldosterona parece secundario. Dosis farmacológicas de ACTH producen respuestas transitorias, pero este efecto dura menos de 24 horas aunque se prolongue su administración. Ello parece deberse a un efecto directo sobre las células de la glomerulosa, como "down-regulation" de los receptores de la ACTH (Orth et al, 1992).

Su efecto es a través de la interacción con receptores específicos de la superficie celular. Esta unión es calcio dependiente y la disminución de la concentración del calcio extracelular modifica el efecto de la ACTH. Se genera AMPc por la activación de la adenilciclase con

intervención de la proteína G. LA ACTH actúa sobre los dos pasos de la biosíntesis de aldosterona (Orth et al, 1992; Williams et al, 1991).

OTROS FACTORES

Además de estos factores moduladores clásicos, algunos factores hipofisarios como el factor estimulador de la aldosterona, derivados de la proopiomelanocortina como la beta-lipotropina, la hormona beta melanotropa, participan en la biosíntesis de la aldosterona (Miranda et al, 1988).

El factor estimulador de la aldosterona es una glicoproteína inicialmente identificada en la orina y posteriormente en plasma e hipófisis anterior, que eleva la presión arterial y la producción de aldosterona (Carey et al, 1984).

La **serotonina** se sintetiza a partir del aminoácido aromático L-triptófano por hidroxilación y decarboxilación. La serotonina y el triptófano estimulan la producción de renina, aldosterona y cortisol (Zimmermann y Handing, 1980).

La **hormona melanotropa** estimula la producción de aldosterona, habiéndose descrito niveles elevados en pacientes con hiperaldosteronismo idiopático (Griffing et al, 1985).

La **histamina**, producida en el organismo a partir de la decarboxilación de la L-histidina actúa directamente a través de receptores H1 y H2. Los antagonistas H2 parecen poseer un efecto

directo sobre la secreción de aldosterona que no es mediada ni por la ACTH, ni por el sistema renina angiotensina, ni por los niveles plasmáticos de potasio (García-Robles y Ruilope, 1987; Miranda et al, 1988).

Los **péptidos atriales natriuréticos** además de su potente efecto natriurético y vasodilatador, inhiben, tanto in vivo como in vitro, la producción de aldosterona (Atarashi et al, 1985). Su efecto sobre la aldosterona no es sólo indirecto a través de la supresión del sistema renina angiotensina sino que hay un efecto directo sobre la suprarrenal (Clinkingbeard et al, 1990). La dopamina y la somatostatina actuarían también como agentes inhibidores sobre la secreción de la aldosterona en la mayoría de las circunstancias (García-Robles et al, 1984; Jones et al, 1981).

METABOLISMO

La aldosterona circula unida a proteínas en un 65-70%, detectándose la fracción restante en su forma libre. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado a tetrahydroaldosterona, que constituye el 40% de los metabolitos urinarios de la aldosterona. La tetrahydroaldosterona se conjuga en el hígado a glucurónido, donde también se conjuga la aldosterona no reducida formando 18-glucurónido aldosterona (Orth, 1992). La producción diaria se estima en 30-250 ug/día (Balikian et al, 1968).

La deoxicorticosterona, corticosterona y 18 hidroxicorticosterona, aunque de acción similar, tienen una potencia biológica inferior. La 18-hidroxicorticosterona se produce fundamentalmente en la zona glomerulosa y su secreción se correlaciona con la de aldosterona. La deoxicorticosterona y corticosterona se producen predominantemente en la zona fasciculata y su secreción se correlaciona con la de cortisol.

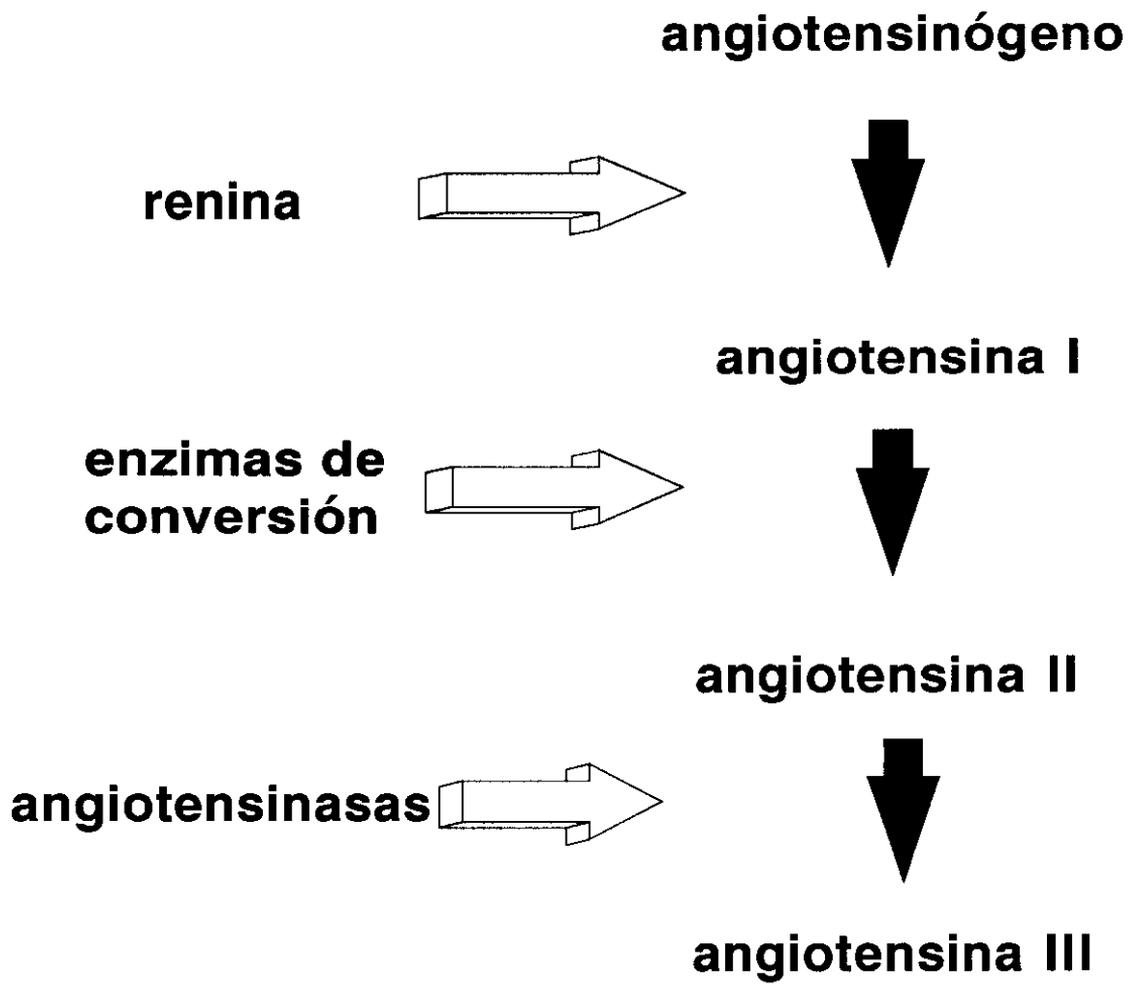


Figura 2. Sistema renina-angiotensina

2.1.3 MECANISMO DE ACCION Y EFECTOS

El papel fundamental de la aldosterona en el organismo es su contribución en la homeostasis hidroelectrolítica. La aldosterona regula la excreción de electrolitos y el volumen intravascular principalmente por sus efectos sobre los túbulos distales y túbulos colectores corticales del riñón, donde actúa incrementando la reabsorción de sodio y la excreción de potasio a la orina (Crabbé, 1989; White, 1994). No tiene, sin embargo el mismo efecto sobre las partes proximales de los túbulos renales (Ehrlich, 1989). Hay que recordar que los túbulos colectores proceden embriológicamente de la yema ureteral, mientras que las partes más proximales del blastema metanéfrico (Kaissling y Kriz , 1979).

La aldosterona también actúa sobre el contenido hidroelectrolítico de las heces, sudor y saliva, pero estos órganos diana son menos importantes que el riñón para la homeostasis de los líquidos corporales (Crabbé, 1989).

La aldosterona no afecta de forma aguda la filtración glomerular, a diferencia del cortisol y sus análogos. Los efectos de la aldosterona sobre los parámetros que reflejan la hemodinámica renal son indirectos y mediados por cambios en el volumen del fluido extracelular y dependen de fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de angiotensina II que sí influye en la filtración glomerular. Existen receptores para este péptido en la membrana plasmática de las células

mesangiales glomerulares, con una respuesta mecánica que conlleva la reducción del área disponible para la ultrafiltración (Brenner et al, 1976; Sonnenblick et al, 1961).

Aunque se ha estudiado la capacidad de respuesta a la aldosterona de distintos segmentos de los túbulos renales, sólo la parte distal tiene esa capacidad. Al reabsorberse, el sodio difunde pasivamente por los canales permeables al sodio de las membranas apicales de las células epiteliales que delimitan los túbulos distales y colectores. La aldosterona aumenta la eficacia de esos canales disponibles, ya por estar más tiempo abierto cada canal, probablemente mediante la metilación del canal (Duchatelle et al, 1992), o por aumentar el número de canales (Palmer y Frindt, 1992).

La aldosterona también aumenta la conductancia para el potasio a través de canales específicos en el lado apical de las células de los túbulos colectores corticales (Ling et al, 1991; Stokes, 1983). También incrementa la síntesis de la ATPasa sodio/potasio localizada en las membranas celulares basolaterales. Esta ATPasa genera el gradiente electromecánico que lleva a la difusión a través de canales de sodio y potasio (Horisberger y Rossier, 1992).

La aldosterona favorece la secreción de protones a la orina, que se produce en un lugar distinto al transporte de sodio. La secreción de protones aumenta por la aldosterona en la parte externa de los túbulos

colectores medulares, mientras que el transporte de sodio se localiza de forma preferente en los túbulos colectores corticales (Crabbé, 1989).

También hay datos que sugieren que la aldosterona estimula la amoniogénesis. Así individuos sanos en dieta libre de sal, en los que está estimulada la secreción de aldosterona, la orina se acidifica rápidamente cuando se infunde sulfato de sodio y la excreción de amonio aumenta de forma inmediata, mientras que en sujetos con una ingesta libre de sal la misma infusión acidifica mucho más lentamente la orina y no se produce el mismo aumento de amonio (Crabbé, 1989).

No está bien establecido si el exceso de aldosterona en el hiperaldosteronismo primario es el principal responsable de la alcalosis metabólica que puede presentarse, ya que en individuos normales a los que se le administra aldosterona de forma prolongada y siguiendo dieta libre los cambios observados en el pH sanguíneo son muy pequeños. Se sabe que la alcalosis metabólica del hiperaldosteronismo primario disminuye sometiendo a los pacientes a dieta sin sal. Se desarrolla cierto grado de acidosis metabólica en animales suprarrenalectomizados y en pacientes suprarrenalectomizados (Sebastian et al, 1980) a los que se les administra sólo dosis altas de dexametasona, lo mismo que en pacientes con hipoaldosteronismo selectivo. Esto se ha atribuido a un defecto en la secreción tubular distal de protones, con pérdida de bicarbonato a la orina, lo que se hace más evidente cuando se realiza una sobrecarga ácida (Dubrovsky et al, 1981).

La aldosterona ejerce la mayoría de sus efectos biológicos sobre las células tras ocupar un receptor intracelular, el receptor mineralocorticoide o receptor esteroideo tipo I, que se une al DNA e influye sobre la transcripción de varios genes. Los receptores de tipo II de baja afinidad, son más abundantes y corresponden al receptor glucocorticoide (Arriza et al, 1987; Pearce y Yamamoto, 1993).

La clonación y expresión del receptor mineralocorticoide ha permitido establecer la falta de especificidad *in vitro*, presentando una afinidad equivalente para el cortisol, presente en cantidades mucho mayores que la aldosterona (Sheppard y Funder, 1987; Funder, 1988).

Los receptores tipo I son de alta afinidad para la aldosterona *in vivo* por medio de enzimas que excluyen los glucocorticoides. La 11-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa en el retículo endoplásmico de los tejidos diana cataliza la oxireducción de esteroides en C11; así el cortisol se convierte a la forma 11-ceto que no interacciona con el receptor. En cambio la aldosterona es un mal substrato de la 11-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, por lo que no se produce la conversión a 11-cetoaldosterona, permitiendo así que la aldosterona ocupe el receptor (Funder, 1993).

Además la aldosterona puede actuar interaccionando con receptores de membrana. Hay efectos de la aldosterona, como cambios de volumen de leucocitos mononucleares, que se producen en minutos y que no pueden inhibirse por dactinomicina y cicloheximida, agentes

que interfieren con la transcripción genética y la síntesis proteica. Estos efectos no parecen por tanto ser mediados por un receptor esteroideo que actúa por la regulación de la transcripción genética (White, 1994).

FISIOPATOLOGIA DE LA ALDOSTERONA:

HIPERALDOSTERONISMOS PRIMARIOS

2.2.1. CONCEPTO Y CLASIFICACION

El término hiperaldosteronismo primario incluye un grupo de procesos caracterizados por un exceso crónico de producción de aldosterona, independiente total o parcial del sistema renina-angiotensina, y que suele cursar con hipertensión y frecuentemente alteraciones metabólicas (Conn, 1955; Ferriss et al, 1981; Melby, 1991).

Su incidencia en la población hipertensa varía en los diversos estudios desde sólo el 0,05% hasta un 2%. Aunque no bien establecida, por tanto, suele considerarse verosímil una incidencia inferior al 1% (Sinclair et al, 1987; Young et al, 1990). En un estudio danés realizado de 1977 a 1981 se diagnosticaron 0,8 casos por millón de habitantes y año (Andersen et al., 1988)

El exceso de aldosterona estimula el transporte activo de sodio por el túbulo contorneado distal y túbulos colectores del riñón (Crabbe, 1961; Horisberger y Rossier, 1992). El incremento en la resorción de sodio se acompaña de la secreción de potasio e iones hidrógeno al líquido tubular (Crabbé, 1989).

La pérdida de potasio suele provocar hipopotasemia con kaliuresis inadecuada, superior a 30 mmol/día (Kaplan, 1994).

La excreción de hidrogeniones no sólo se incrementa vinculada a la resorción aumentada de sodio, sino que además se estimula su secreción en los túbulos colectores medulares y corticales. La excreción de iones hidrógeno, fundamentalmente en forma de amonio, puede llevar a una

moderada alcalosis metabólica cuya severidad está relacionada con el grado de hipopotasemia (Crabbé, 1989; Melby, 1984; Tarazi et al, 1973).

La resorción aumentada de sodio provoca una expansión del volumen extracelular y del sodio corporal total. Varios estudios han demostrado hipervolemia (Williams et al, 1984), pero este hallazgo no es unánime. Así otros estudios han identificado pacientes con un volumen intravascular normal o bajo, no demostrando correlación entre la presión arterial y volumen plasmático de pacientes con hiperaldosteronismo no tratado (Bravo et al, 1983).

El exceso de retención de sodio es limitado por un mecanismo de escape, ya que el incremento en la presión renal de perfusión y la inhibición del factor natriurético atrial que se provoca, inhibe la resorción tubular proximal de este catión, de manera que se alcanza un estado de equilibrio con hipervolemia relativa, aunque persista el exceso de aldosterona (González-Campoy et al, 1989). Este mecanismo contrarregulador hace que la expansión del volumen extracelular habitualmente no sea muy superior de dos litros (Melby, 1989).

La aldosterona también va a provocar una pérdida renal de magnesio (Horton y Biglieri, 1962).

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario habitualmente, pero no siempre, tiene una hipernatremia ligera, inferior a 150 mmol/L. Se atribuye a una modificación del umbral en el que se secreta hormona antidiurética, en relación con un reajuste del "osmostato" de la región anterior del hipotálamo. Ahí hay células que reconocen los cambios de la

osmolaridad plasmática (Robertson, 1984), de donde partirán señales a los núcleos supraóptico y paraventricular, donde está la hormona antidiurética, y a otras regiones del cerebro para inducir la sed. La secreción de ADH se estimula por el incremento de la osmolalidad del plasma y la depleción de volumen, por lo que la expansión de volumen persistente del hiperaldosteronismo podría disminuir la sensibilidad del osmostato, aunque también se ha especulado con la posibilidad de un efecto directo de la hipopotasemia o de los mineralocorticoides, hipótesis que no están comprobadas (Gregoire, 1994).

La patogenia de la hipertensión en los hipermineralocorticismos es compleja, resultado de una serie de cambios hemodinámicos (Tarazi et al, 1973; Walker y Edwards, 1994). La hipervolemia no es un hallazgo unánime en los pacientes con hiperaldosteronismo y no hay correlación entre la presión arterial y el volumen plasmático de los pacientes con hiperaldosteronismo no tratado (Bravo et al, 1983). Aunque el volumen intravascular puede no ser el factor determinante de la hipertensión, es razonable suponer que el efecto de la aldosterona en la retención de agua y sodio juegue algún papel en iniciar el aumento de presión arterial y que luego otros mecanismos intervengan, incluso hasta revertir parcialmente la hipervolemia. Así una hipótesis razonable sería que inicialmente exista una expansión del volumen intravascular y un incremento del gasto cardíaco. Posteriormente, aumentarían las resistencias periféricas y el volumen plasmático y gasto cardíaco disminuirían y se aproximarían a la normalidad (Biglieri, 1991; Bravo, 1994).

Hay una correlación inversa entre volumen y resistencia periférica total como en la hipertensión esencial, enfermedad renal e individuos sanos. Sin embargo para cualquier nivel de resistencia periférica, el volumen plasmático está siempre elevado en el hiperaldosteronismo primario (Bravo, 1994; Scoggins et al, 1989).

Todavía no están bien establecidos los mecanismos que llevan al progresivo incremento de la resistencia periférica. Datos experimentales apoyan el papel de la deficiencia de potasio y de magnesio en su producción (Schalekamp et al, 1981). También es posible que la aldosterona tenga un efecto vasoconstrictor directo (Yamakodo et al, 1988).

La aldosterona puede tener además una acción central que provoque un aumento de la permeabilidad de las membranas vasculares al sodio, habiéndose descrito en modelos animales hipertensión por la infusión de aldosterona en los ventrículos cerebrales que se controla con espironolactona (Gómez-Sanchez, 1986).

Aunque inicialmente se consideró que la hipersecreción primaria de aldosterona se debía siempre a un tumor solitario de la corteza suprarrenal (Conn, 1955), hoy sabemos que existen otras formas de afectación suprarrenal que pueden provocar el cuadro (Weinberger, 1984).

Se pueden considerar tres grandes grupos de alteraciones, presuntamente primarias, que asientan en la corteza suprarrenal, adenomas, carcinomas e hiperplasias, incluyendo estas últimas varios tipos. Otro grupo muy poco común es el aldosteronismo sensible a corticoides (Tabla I).

a) El **adenoma productor de aldosterona (APA)** es considerada la modalidad más frecuente de los hiperaldosteronismos primarios y a la que corresponde la descripción original de Conn (Conn, 1955). Se le atribuye entre el 50% y 70% de los casos (Young et al, 1990).

Su anatomía patológica es la de un adenoma más frecuentemente localizado en la suprarrenal izquierda que en la derecha con un peso inferior a los 6 gramos, un tamaño promedio de 2 cms de diámetro, siendo el 20% menores de 1 cm, y un color dorado en su superficie. La localización es múltiple en un 10% y en el 2% es bilateral (Melby, 1985). La histología evidencia células reticulares, del tipo presente en la zona glomerulosa, y células híbridas que presentan características de células de la zona glomerulosa y fasciculata (Neville y MacKay, 1972). Además en el resto de la glándula y en la contralateral sin adenoma, suele haber hiperplasia focal o difusa. Este dato ha sido interpretado como sugestivo de la existencia de una anomalía genética que no se limita a las células adenomatosas (Gordon et al, 1992).

Funcionalmente, además de la producción de aldosterona, hay hiperproducción de 18-hidroxicorticosterona y cifras altas de 18-hidroxicortisol, 18-hidroxioxocortisol, DOC. En condiciones normales ni la zona glomerulosa ni la zona fasciculata sintetizan 18-hidroxicortisol ni 18-oxocortisol, por la ausencia de actividad 17-alfahidroxilasa y aldosterona sintetasa en estas zonas (White, 1994).

La producción de aldosterona presenta autonomía del sistema renina-angiotensina no respondiendo a la administración de angiotensina II

(Gordon et al, 1987). Si hay una cierta dependencia de la ACTH por lo que presenta un ritmo circadiano respuesta al estímulo de ACTH y escasa respuesta a los estímulos del sistema renina-angiotensina (Melby, 1985).

Las anormalidades bioquímicas son habitualmente más acusadas en los adenomas que en otras formas de hiperaldosteronismo primario lo que sería debido a unas alteraciones hormonales también más acusadas (Casado, 1993).

Recientemente se ha descrito que hasta un tercio de los adenomas si responden a estímulos del sistema renina-angiotensina, como las hiperplasias glandulares y que son denominados "adenomas productores de aldosterona que responden a la renina" (Banks et al, 1984; Irony et al, 1990). Esta capacidad de respuesta se ha relacionado con la proporción de células de la glomerulosa presentes en el tumor (Tunny et al, 1991).

b) La segunda forma más frecuente de aldosteronismo es la hiperplasia bilateral de la zona glomerulosa o hiperaldosteronismo idiopático (HAI).

Clínicamente no tiene especiales peculiaridades y las alteraciones bioquímicas y hormonales son más sutiles que en el adenoma. Es característico que la renina no esté completamente suprimida, responden a la administración de angiotensina II y al estímulo del sistema renina-angiotensina y la aldosterona no sigue un curso paralelo con la secreción de ACTH (Blumenfeld et al, 1994; Weinberger, 1984).

Histológicamente presentan una hiperplasia bilateral macro o micronodular de una zona glomerulosa ultraestructuralmente normal. Los nódulos que habitualmente acompañan a la hiperplasia, son similares microscópicamente y ultraestructuralmente a los del síndrome de Cushing, con células cargadas de lípidos con características al microscopio electrónico de células claras de la zona fasciculata (Neville y MacKay, 1972). Estos nódulos al ser reconocidos con las modernas pruebas de imagen pueden llevar a errores diagnósticos (Kaplan, 1994).

La apariencia de glándula estimulada y el comportamiento funcional, han hecho sugerir la posible existencia de algún factor estimulador como responsable de la aparición de la hiperplasia y a considerar este trastorno como secundario y no una alteración primaria de la corteza suprarrenal (Biglieri, 1991). Esta estimulación se ha atribuido, hipotéticamente, a una sensibilidad aumentada a la angiotensina II, efecto de péptidos derivados de la pro-opio-melanocortina, factores hipofisarios, sustancias serotoninérgicas y otras sustancias estimuladoras de la aldosterona (Komiya et al, 1991; Melby, 1989).

La aldosterona, cuando se instaura tratamiento con espironolactona, tiende a incrementarse sobre el valor inicial y a normalizarse la renina, comportamiento contrario al de los adenomas (Biglieri y Kater, 1991).

La adrenalectomía no normaliza la presión arterial en la gran mayoría de pacientes (Weinberger et al, 1979).

c) Otra forma menos conocida de hiperplasia bilateral es la caracterizada por su falta de respuesta a la angiotensina, denominada **hiperplasia suprarrenal primaria (HSP)**. Combina las alteraciones morfológicas del hiperaldosteronismo idiopático con las alteraciones bioquímicas y comportamiento en las pruebas funcionales típicos de los adenomas. La aldosterona no responde a las maniobras que estimulan el sistema renina-angiotensina, pero sí al estímulo de la ACTH. Se ha descrito en este grupo el buen resultado terapéutico de la suprarrenalectomía unilateral o subtotal (Banks et al, 1984; Irony et al, 1990; Biglieri, 1991).

d) El **hiperaldosteronismo sensible a corticoides** es otra forma poco común, pero de extraordinario interés al ser la primera forma de hipertensión en la que se ha descrito una base genética en humanos por lo demás, fenotípicamente normales. Se asocia a hiperplasia suprarrenal bilateral micronodular y se caracteriza por una mejoría de la hipertensión e inducción de un balance positivo de potasio con la administración de corticoides (Dluhy y Lifton, 1994; Melby, 1984).

En 1966 Sutherland et al describieron un padre e hijo con las características clásicas del hiperaldosteronismo primario que, con la administración de dexametasona normalizaron la presión arterial, renina, aldosterona y desaparecieron las alteraciones metabólicas (Sutherland et al, 1966).

Posteriormente se demostró la herencia autosómica dominante de este cuadro (Fallo et al, 1985).

Existen datos que han hecho sospechar que el trastorno podría ser originalmente hipofisario. Sin embargo la presencia de niveles altos de 18-hidroxiderivados ha llevado a considerar este síndrome como originado por la presencia de actividad enzimática aldosterona sintetasa en las células de la zona fasciculata (Ganguly, 1990; Ganguly, 1991), normalmente sólo presente en la zona externa de la glomerulosa (Ulick et al, 1990; Yabu et al, 1991).

En efecto, el estadio final en la síntesis de cortisol es la 11-hidroxiación del precursor esteroideo 11-deoxicortisol. La síntesis de aldosterona también implica 11-hidroxiación, en este caso de 11-deoxicorticosterona seguido por una 18-hidroxiación/deshidratación, paso en el que interviene la aldosterona sintetasa (Connell et al, 1991). Tanto la 11-hidroxiación y aldosterona sintetasa son enzimas asociadas al citocromo P450 dependientes de genes del cromosoma 8. La expresión de la 11-hidroxiación está regulada por la corticotropina, encontrándose ampliamente distribuida por la corteza suprarrenal. La expresión de la aldosterona sintetasa está limitada a la zona glomerulosa y es influida, al menos en modelos animales, por el potasio y la angiotensina II (Shibata et al, 1991). Si se produce la unión de la región que responde a la corticotropina de la 11-hidroxiación a la porción que codifica la aldosterona sintetasa, podría llevar a la síntesis anormal de aldosterona que responde a la corticotropina. Esta hipótesis se vería corroborada al demostrarse durante la meiosis de una familia afectada del proceso, la recombinación de la región reguladora 5' de la 11-beta-hidroxiación a la 3' del gen de la aldosterona sintetasa (Lifton

et al, 1992). El gen quimérico 11-betahidroxilasa/aldosterona sintetasa produce un enzima que cataliza la formación de esteroides 18-hidroxilados, no sólo en la zona glomerulosa, con secreción excesiva de aldosterona y otras hormonas como 18-hidroxicortisol. Esta enzima es muy sensible a la ACTH, explicando la respuesta a la supresión con esteroides de la ACTH (Pascoe et al, 1992; White, 1994).

Se han descrito unos 100 pacientes bien caracterizados en todo el mundo (Rich et al 1992; Ulick, 1991).

Este proceso debe sospecharse fundamentalmente en niños y jóvenes, especialmente si otros miembros de la familia presentan hipertensión desde la juventud.

La mayoría presentan niveles de potasio normales, elevación de la excreción urinaria de metabolitos del 18-hidroxi y 18-oxocortisol, y una relación elevada de 18-oxotetrahydrocortisol/oxocortisol, y una relación elevada de 18-oxotetrahydrocortisol/tetrahydroaldosterona o 18-hidroxicortisol/tetrahydroaldosterona (Gómez-Sanchez et al, 1988; Kaplan, 1994; Yamakita et al, 1989). El adenoma productor de aldosterona también puede presentarse con niveles elevados de estos metabolitos (Ganguly, 1990).

e) Aunque uno de los primeros casos descritos en la literatura de hiperaldosteronismo primario era debido a un **carcinoma productor de aldosterona (CPA)**, es una causa excepcional del síndrome ya que

representa aproximadamente el 1% de los casos diagnosticados (Shenker, 1989).

La incidencia del carcinoma suprarrenal es aproximadamente 0,5-2 casos por millón de habitantes y año, causando el 0,2% de las muertes por cáncer en Estados Unidos (Luton et al, 1990).

El síndrome endocrino más habitual con el que se manifiestan es el síndrome de Cushing, ya sea aislado o asociado a manifestaciones virilizantes. El hiperaldosteronismo es mucho menos frecuente. Casi la tercera parte de los pacientes no presentan síndrome endocrino (Luton et al, 1990).

El CPA produce gran eliminación de aldosterona y precursores, pero también puede producir exceso de glucocorticoides y andrógenos (Arteaga et al, 1984; Farge et al, 1987; Luton et al, 1990).

Tiene autonomía del sistema renina-angiotensina y de la hormona corticotropa por lo que no suelen presentar respuesta a las pruebas de estímulo o frenación.

Los tumores suelen sobrepasar los 3 cms de diámetro y los 100 gramos de peso con invasión local y diseminación metastásica, habitualmente ya en el momento del diagnóstico, afectando con más frecuencia a pulmón, hígado, y órganos o tejidos adyacentes a la glándula suprarrenal. El pronóstico no es bueno, ya que sólo la mitad de los pacientes sobreviven al año del diagnóstico y el 25% a los cinco años. Se han descrito como factores de influencia en el pronóstico la edad y estadio del tumor (Melby, 1984; Nader et al, 1983).

TABLA I
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO
TIPOS

I. Adenoma productor de aldosterona

II. Hiperplasia suprarrenal bilateral

a. Hiperaldosteronismo idiopático

b. Hiperplasia primaria

III. H. supresible con esteroides

IV. Carcinoma suprarrenal

2.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cuando Jerome W. Conn describió "un nuevo síndrome que provisionalmente es denominado aldosteronismo primario", al referirse a su expresión clínica indicaba que "el cuadro clínico consiste en tetania intermitente, parestesias, debilidad muscular periódica severa y parálisis, poliuria y polidipsia, e hipertensión sin edemas" (Conn, 1955).

Clínicamente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no suelen tener síntomas manifiestos, ni signos específicos que permiten distinguirlos de otras formas de hipertensión. No obstante, la decisión de iniciar la valoración analítica para su diagnóstico se basará, en muchos casos, en una serie de características clínicas de cuyo reconocimiento dependerá la sospecha.

Aunque puede ser visto a cualquier edad, desde niños de corta edad hasta ancianos, el diagnóstico se hace con más frecuencia entre la tercera y la sexta década de la vida (Young et al, 1990). Es más frecuente en mujeres que en varones.

Ya se han descrito las características clínicas clásicas del síndrome, pudiendo éstas agruparse en: a) hipertensión, b) hipopotasemia y excreción urinaria excesiva de potasio, c) supresión de la actividad de renina, y d) otras manifestaciones que incluyen hipernatremia y alcalosis metabólica (Figura 3).

Los pacientes presentan **hipertensión** con pocas excepciones, que en ocasiones se prolonga durante años antes del diagnóstico. Aunque se ha descrito "hiperaldosteronismo primario con normotensión", parece ser muy poco frecuente además de poco comprendida su fisiopatología (Matsunaga et al, 1983).

Habitualmente la hipertensión es moderada, pero también se observan pacientes con hipertensión severa, importante repercusión visceral (Young et al, 1991), y resistencia al tratamiento farmacológico (Sunman et al, 1992). En la serie del Medical Research Council (MRC), de 136 pacientes, 31 presentaron infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares (Beavers et al, 1976).

También puede aparecer daño renal y retinopatía. Los cambios vasculares del fondo de ojo habitualmente son mínimos, pero en ocasiones se ven pacientes con afectación grado III ó IV de Keith-Wagener (Young et al, 1990).

El electrocardiograma puede demostrar datos sugestivos de hipertrofia ventricular izquierda, que suele ser moderada (Young et al, 1990) .

Además de los datos en relación con la propia hipertensión, las manifestaciones más importantes son atribuibles a las alteraciones metabólicas del síndrome, concretamente la **hipopotasemia** debida a la pérdida aumentada y prolongada de potasio por la orina (Casado, 1993).

La hipopotasemia, aunque sea discreta, interfiere la capacidad de concentración urinaria del riñón, por lo que la poliuria con nicturia y polidipsia son frecuentes, así como la asociación con una alta incidencia de quistes renales (Torres et al 1990). Si el descenso de las cifras de potasio es más marcado, se presentan síntomas neuromusculares como debilidad y parestesias, cefaleas, palpitaciones y se atenúan los reflejos circulatorios posturales con caídas tensionales sin taquicardia compensadora (Biglieri, 1991). La depleción crónica de potasio también interfiere con la secreción y acción de la insulina provocando hasta en un 25% de los pacientes cierto grado de intolerancia a los hidratos de carbono (Ferrannini et al, 1992), y puede precipitar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes genéticamente susceptibles (Ferriss et al, 1981).

En el electrocardiograma pueden aparecer cambios sugestivos de hipopotasemia, como prolongación del segmento ST, inversión de la onda T y aparición de ondas U (Young y Klee, 1988).

Suele considerarse que la mayoría de los pacientes presentan hipocaliemia, entre el 62 y 93% (Young et al, 1990) y en los demás es fácilmente provocable con un aporte adecuado de sodio, ya que el grado de hipopotasemia depende en parte de la ingesta de sodio al favorecer su exceso la excreción de potasio (Goldenberg y Snyder, 1986).

Sin embargo, a medida que se diagnostican más pacientes con criterios más sensibles hasta un 70% son normopotasémicos y este

hallazgo puede ser menos frecuente en pacientes que son diagnosticados más precozmente en el curso de la enfermedad (Gordon et al, 1992; Gordon et al, 1993).

Para una valoración precisa de los niveles de potasio debe considerarse el tratamiento hipotensor, especialmente si se trata de diuréticos. También se tendrá en cuenta el contenido de sal de la dieta. La restricción de sal implica un menor aporte de sodio al túbulo distal, por lo que habrá un menor intercambio por potasio con menor hipopotasemia. La situación idónea sería la suspensión, previa a la determinación de potasio, del tratamiento hipotensor y mantener al paciente con una dieta rica en sal (Kaplan, 1994; Melby, 1984).

Hay que considerar también que la compresión mantenida para la extracción de la muestra produce éstasis venoso y la aspiración rápida con la jeringuilla hemólisis, con liberación de potasio intracelular, llevando ambas situaciones a una falsa sobreestimación del potasio sérico.

Los pacientes con hiperaldosteronismo suelen tener niveles bajos de **actividad de renina plasmática (ARP)** y con escasa respuesta a las maniobras que en condiciones normales la incrementan. La expansión inicial del volumen vascular y la elevación de la presión arterial, provocan supresión de la ARP a través de los barorreceptores de las paredes de las arteriolas aferentes renales (Conn et al, 1964).

Otros datos que pueden encontrarse son: Hipernatremia, que se presenta con más frecuencia asociada a una disminución en la secreción de vasopresina por expansión del volumen plasmático o inducida por la hipopotasemia. Hipomagnesemia, por excreción renal aumentada. Alcalosis metabólica, en relación con la hipopotasemia, con el consiguiente descenso del calcio iónico, pudiendo aparecer los signos de Chvostek y Trousseau o incluso cuadros de tetania (Biglieri, 1991).

En cuanto al factor natriurético atrial tiene niveles adecuados para la situación de expansión de volumen conservando la respuesta a los estímulos fisiológicos (Opocher et al, 1992).

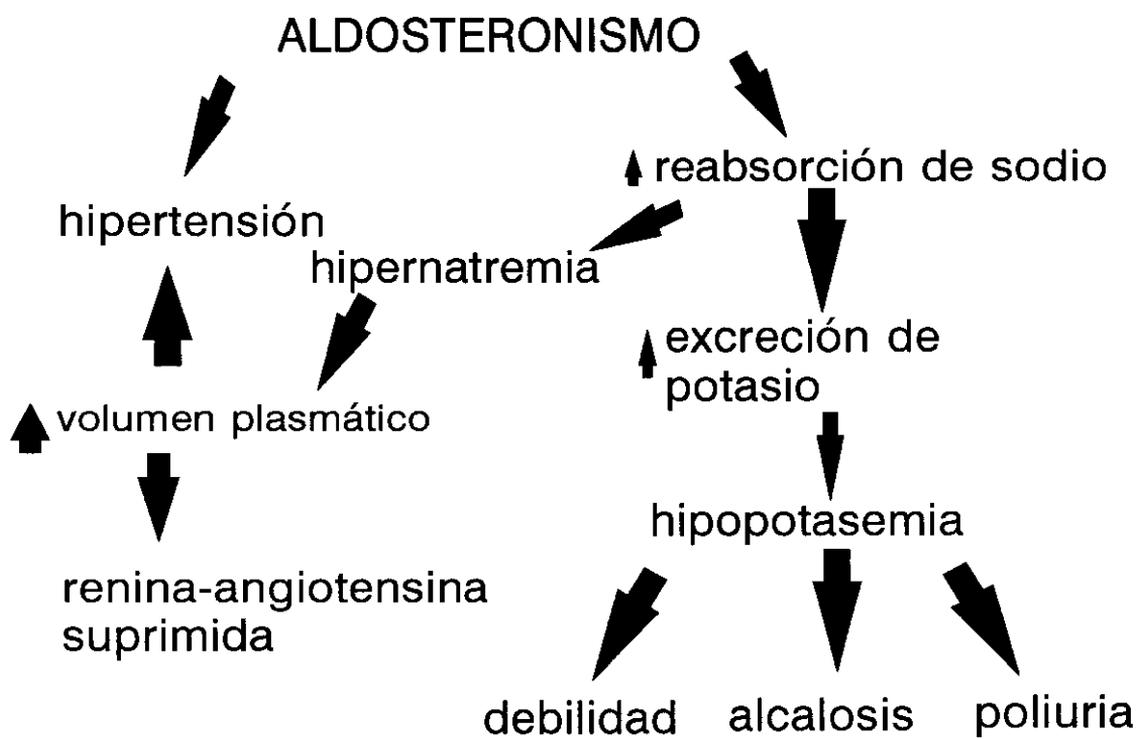


Figura 3. Fisiopatología del hiperaldosteronismo primario.

2.2.3. DIAGNOSTICO

El diagnóstico del hiperaldosteronismo primario se realiza con facilidad en pacientes con hipopotasemia espontánea y demás manifestaciones clásicas del síndrome (Conn, 1955). Pero es mucho más difícil cuando no hay más datos objetivos que la hipertensión arterial (Bravo, 1988).

El diagnóstico de estos pacientes se basa en tres grupos de estudios: a) pruebas de despistaje, b) pruebas para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario y c) pruebas para el diagnóstico etiológico que permitan distinguir entre los distintos tipos de hiperaldosteronismo en base a pruebas funcionales y de imagen.

PRUEBAS DE DESPISTAJE

En las "características clínicas" se revisaron que datos de la sintomatología y del laboratorio pueden sugerir la sospecha del síndrome.

Los pacientes con **hipopotasemia** espontánea requieren una atenta evaluación, así como los que la presentan rápidamente al iniciar la administración de diuréticos y que se mantiene a pesar de la retirada del fármaco, y los que presentan hipopotasemia severa, menor de 3,0 mmol/l, durante el tratamiento. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario son muy sensibles a la depleción de potasio de los diuréticos tiacídicos, habitualmente sin conseguir un buen control de la presión arterial (Casado, 1993).

Varios estudios han demostrado entre un 7 y un 38% de pacientes con hiperaldosteronismo primario cuyos niveles séricos de potasio eran superiores a 3,6 mmol/l (Young et al, 1990). Se ha descrito, no obstante, hasta un 70% de pacientes con cifras de potasio normales cuando se utilizan para el diagnóstico pruebas más sensibles que permitan identificar formas más leves (Gordon et al, 1992; Hiramatsu et al, 1981).

De los pacientes hipertensos con hipopotasemia espontánea casi la mitad pueden tener hiperaldosteronismo (Kaplan, 1994), pero son causas más frecuentes de hipopotasemia en los hipertensos el hiperaldosteronismo secundario y el tratamiento diurético. Aproximadamente un cinco por ciento de los hipertensos esenciales presentan hipopotasemia (Bravo et al, 1983).

Deben considerarse varios aspectos para evitar que una hipopotasemia pase inadvertida. Una dieta con restricción de sodio estricta detiene la pérdida renal de potasio; se puede descartar el hiperaldosteronismo primario si al liberalizar la dieta o suplementarla con dos gramos de cloruro sódico tres veces al día durante unos cinco días la eliminación de sodio es superior a 200 mmol/día y el potasio es normal, procedimiento con una sensibilidad en la población hipertensa del 75-90% (Biglieri, 1991). Una extracción dificultosa en la que se le indique al paciente que abra o cierre la mano repetidamente, puede hacer pasar potasio desde los músculos ejercitados, o puede producir hemólisis. El cambio de postura, del supino a la bipedestación, también incrementa los niveles de potasio (Sonkodi et al, 1981).

Se ha recomendado como prueba de despistaje para pacientes sin hipopotasemia la sobrecarga de sal. Cuando la secreción de aldosterona está suprimida por la ingesta de sal, disminuye la resorción de sodio por el túbulo distal en sanos mientras que los pacientes con secreción autónoma de aldosterona mantienen una resorción aumentada. En sujetos normales la ingestión de más de 200 mEq/día, unos doce gramos de sal, durante cuatro días no altera el potasio sérico, mientras que en los pacientes con hiperaldosteronismo el potasio descenderá por debajo de 3,5 mEq/l (Bravo et al, 1983; Melby, 1989).

Si se detecta hipopotasemia es útil determinar los niveles de sodio y **potasio en orina** de veinticuatro horas, al menos tres días después de suspender el tratamiento diurético si se estaba realizando. Niveles superiores a 30 mmol/24 horas de potasio, con un sodio superior a 100 mmol/24 horas para asegurar un adecuado intercambio con el potasio, indican que existe una excreción inadecuada (Kaplan, 1994).

Existen otras causas de hipopotasemia con eliminación inadecuada de potasio además del hiperaldosteronismo primario como la diuresis osmótica, enfermedades renales primarias, alcalosis metabólica, hipercalcemia o exceso de otras hormonas suprarrenales (Kaplan, 1994).

Aproximadamente el 25-35% de los pacientes con hipertensión esencial y casi todos los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen niveles bajos de **actividad de renina plasmática (ARP)** (Bravo et al, 1983; Young et al, 1990). Se trata por tanto de una determinación no específica. Para que la determinación pueda considerarse realizada en condiciones basales se suspenderán los diuréticos u otros hipotensores

que actúen sobre el sistema renina-aldosterona y con dieta normosódica durante al menos veinte días. En estas condiciones hasta un 25 % de los pacientes no tendrán la renina suprimida (Bravo et al, 1983).

La ARP además de presentar niveles bajos, deben ser poco estimulables, para lo que se han utilizado diversos protocolos. El método más simple es obtener la muestra para la determinación después de 2-4 horas de ortostatismo en un paciente que sigue una dieta de restricción de sodio, entre 20 y 40 mEq/día, o en tratamiento diurético con lo que estará estimulada la renina y la aldosterona (Young et al, 1990).

Otro protocolo utilizado para la estimulación de la secreción de renina consiste en: administrar 40-80 mg de furosemida oral seguido de dos-cuatro horas de deambulación. La prueba distingue entre sujetos normales y pacientes con hipertensión arterial esencial con renina normal o alta, que presentarán valores superiores a 2 ng/ml/h, de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, hipertensión esencial con renina baja, deficiencia de 17-hidroxilasa y 11-hidroxilasa, ingestión de regaliz o síndrome de Liddle que presentarán valores inferiores (Streeten et al, 1979; Young y Klee, 1988).

Otros grupos valoran niveles de actividad de renina plasmática inferiores a 1 ng/mL/hora que no ascienden por encima de 2 ng/mL/hora después de la depleción de sal y agua y ortostatismo. Pero este dato también se encuentra en el 20 % de los pacientes con hipertensión arterial esencial con renina baja (Bravo et al, 1983).

El valor de la determinación de la actividad de renina plasmática es mayor si se determina también la **aldosterona** (Hiramatsu et al, 1981; Lins y Adamson, 1986; Muratani et al, 1986) .

Las determinaciones aisladas de aldosterona plasmática tiene un escaso valor diagnóstico; hasta un 30-50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario pueden tener cifras que se solapan con las de hipertensos sin la enfermedad. Esto se explica por las variaciones en la secreción de aldosterona y al efecto de la depleción crónica de potasio en su secreción, por lo que debe reponerse previamente a la determinación (Lins y Adamson, 1986; Young y Klee, 1988).

La aldosterona o sus derivados en orina de veinticuatro horas da una medida más exacta de la producción de aldosterona. Con una adecuada administración previa de sal, se ha descrito una sensibilidad del 96% y 93% de especificidad, considerando valorable la excreción superior a 14 ug/24 horas ó 39 nmol/24 horas (Noth et al, 1988). Otros cuestionan la utilidad práctica de esta determinación por poder estar interferida por múltiples factores como la recolección incompleta de la orina, medición de sólo un metabolito urinario de la aldosterona, influencia de la hipocaliemia, el efecto diurno de la corticotropina sobre los adenomas (Weinberger y Fineberg, 1993), habiéndose descrito hasta en un tercio de los casos valores en el rango de los hipertensos esenciales (Lins y Adamson, 1986; Nomura et al, 1985). También debe considerarse el efecto de la edad sobre la excreción urinaria de aldosterona; en sujetos normales en la sexta década de la vida es un 30% inferior que en la tercera década (Hegstad et al, 1983).

El solapamiento entre las mediciones de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona entre sujetos normales, hipertensos esenciales y pacientes con hiperaldosteronismo primario, se han intentado obviar utilizando la **relación entre aldosterona plasmática y la ARP** (Lins et al, 1986). La hipótesis seguida es que unos niveles elevados de aldosterona asociados a una relación elevada indicaría hiperaldosteronismo primario; niveles elevados de aldosterona con una relación normal indicaría hiperaldosteronismo secundario; niveles bajos de aldosterona con una razón baja indicaría una alteración primaria de la producción de aldosterona; y niveles bajos de aldosterona con una relación normal indicaría hipoaldosteronismo hiporreninémico (Mckenna et al, 1991). La muestra preferiblemente será obtenida de sangre venosa del paciente que no sigue tratamiento hipotensor ni dietético, a primera hora de la mañana, para evitar el descenso de los niveles de aldosterona que presentan los adenomas por la variación de la ACTH, tras dos horas de ortostatismo. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen habitualmente un cociente superior a 20, cuando los valores se expresan en nanogramos/decilitro, y superiores a 900 cuando los valores de aldosterona se expresan en picomoles/litro. También presentan una relación elevada los pacientes con insuficiencia renal crónica, por la supresión de la actividad de renina debida a la pérdida de células del aparato yuxtaglomerular y la hipervolemia, y la aldosterona se eleva por la hipercaliemia (Kaplan, 1994; Weinberger y Fineberg, 1993).

La fiabilidad de este método de despistaje no es unánime en la literatura. Para unos autores permite una diferenciación clara de los

pacientes con hiperaldosteronismo primario, especialmente si la interpretación se hace combinada con la cifra de aldosterona plasmática, con sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Para otros hay un cierto grado de solapamiento de estos pacientes con los de los pacientes que padecen hipertensión esencial (Weinberger y Fineberg, 1993; Halmet et al, 1985; Muratani et al, 1986).

Sin duda el valor de este resultado estará influido por las condiciones en que se realiza. Así se obtendrá la máxima rentabilidad con una cuidadosa extracción, rápido procesamiento de la muestra, y al menos dos semanas sin tratamiento hipotensor.

El tratamiento antihipertensivo no siempre impide la valoración de un resultado anormal. Así los diuréticos estimulan la actividad de renina plasmática y aldosterona, por lo que ambos componentes del cociente se alterarían en el mismo sentido. La hipopotasemia hará que la actividad de renina aumente más que la aldosterona y tendería a reducir el cociente. Los inhibidores del enzima de conversión incrementan la actividad de renina y reducen la aldosterona, y también tienden a reducir el cociente. Por tanto un resultado normal mientras el paciente sigue uno de estos tratamientos sería valorable (Weinberger y Fineberg, 1993). Los betabloqueantes pueden suprimir la renina y dar falsos positivos. Por tanto estos fármacos no permiten una adecuada valoración de estas pruebas de despistaje (Weinberger y Fineberg, 1993). Los calcioantagonistas pueden incrementar la ARP y pueden reducir la aldosterona en pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo que pueden interferir en el diagnóstico (Nadler et al, 1985).

PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Los inhibidores de la enzima de conversión frenan la secreción de aldosterona bloqueando la formación de angiotensina II. En el hiperaldosteronismo, caracterizado por una secreción autónoma de aldosterona, podría perder su capacidad de frenar la aldosterona al no depender ésta de la angiotensina II. En esto se basa el **test del captopril** (Lyons et al, 1983). Consiste en la administración de una dosis de 25 mg a 1 mg/kg de peso de captopril y la determinación de la aldosterona plasmática al cabo de dos horas (Beneyto et al, 1988; López-Vidriero et al, 1988). Los sujetos normales e hipertensos esenciales reducen la secreción de aldosterona y se eleva la actividad de renina. Una concentración plasmática de aldosterona postcaptopril superior a 15 ng/dl, o un descenso de la aldosterona inferior al 50%, con un cociente aldosterona/actividad de renina elevado es indicativo de hiperaldosteronismo primario (Lyons et al, 1983; Wambach et al, 1992). Otros autores no confirman este hallazgo, lo que ha sido atribuido al descenso circadiano de la aldosterona en los adenomas justificando falsos negativos del test (Melby, 1989). Aunque el valor de esta prueba no es unánime (Hambling et al, 1992; Muratani et al, 1987), para algunos autores además de útil para el despistaje, la consideran diagnóstica de hiperaldosteronismo (Lyons et al, 1983).

Otra maniobra para valorar si la aldosterona se suprime adecuadamente es la **prueba de infusión de suero salino** (Kem et al,

1971): Se realiza administrando dos litros de una solución de cloruro sódico isotónico durante cuatro horas, determinándose la aldosterona antes y después de la infusión. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario presentarán un descenso inferior al 50% de los basales y mantendrán niveles superiores a 5-10 ng/dl (Arteaga et al, 1985; Holland et al, 1984). Algunos autores también consideran la prueba de utilidad para diferenciar el origen del hiperaldosteronismo. Después de la infusión de suero salino, que se realiza por la mañana, se produce la disminución circadiana de la ACTH y de los niveles de renina. Los niveles de cortisol disminuyen durante las dos primeras horas de infusión. En los pacientes con adenomas o hiperplasia primaria, no se produce la disminución de la actividad de renina y aldosterona. En el hiperaldosteronismo idiopático los niveles de renina se suprimen a la vez que el cortisol. Por tanto en los pacientes con adenoma el cociente aldosterona/cortisol y 18-hidroxycorticoesterona/cortisol se incrementa con la infusión de suero salino. En los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático el cociente aldosterona/cortisol y 18-hidroxycorticoesterona / cortisol permanece constante o disminuye (Arteaga et al, 1985). Por las características de la prueba no puede utilizarse en pacientes con hipertensión severa, retinopatía grado III ó IV o pacientes que hayan padecido en los últimos seis meses insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular aguda (Weinberger, 1984).

La determinación de otros esteroides precursores de la aldosterona, como la **18-hidroxycorticoesterona** antes mencionada, pueden estar elevados, incluso más que la aldosterona. Esta

determinación también es de utilidad en el diagnóstico etiológico (Takeda et al, 1992; Ulick et al, 1993).

Aunque actualmente poco utilizado, también se ha recomendado instaurar un **tratamiento de prueba con espironolactona**, antagonista competitiva de la aldosterona (Spark y Melby, 1968). Se administran 100 mg cuatro veces al día durante tres-cinco semanas. La eliminación del efecto aldosterónico provoca un descenso de más de veinte mm Hg de la presión diastólica en más del 85% de los pacientes; la pérdida de más de dos kg de peso en los primeros diez días de tratamiento, por el efecto diurético, y se normalizan las alteraciones bioquímicas. La espironolactona en cambio, no es eficaz en la normalización de la presión arterial de pacientes con aldosteronismo secundario, ni en aquellos en los que la hipertensión no responde a la adrenalectomía (Kaplan, 1994; Melby, 1989).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La adecuada valoración de las pruebas anteriores permitirá un diagnóstico correcto, pero deben tenerse en mente para el **diagnóstico diferencial** las entidades con las que puede confundirse.

El aldosteronismo secundario se diferencia por los niveles altos de renina. El síndrome de Bartter (Bartter et al, 1962) y el síndrome de Gitelman (Gitelman et al, 1966) se caracterizan por no presentar hipertensión. Otras alteraciones con renina baja, como las debidas a retención anormal de sodio por el riñón o por exceso de otros

mineralocorticoides, presentan valores de aldosterona bajos. También debe excluirse el exceso de mineralocorticoides de origen iatrogénico.

2.2.4. DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

Diagnosticada la existencia de un hiperaldosteronismo primario en un paciente, debe establecerse cuál es el tipo de patología que lo origina, para decidir la estrategia terapéutica más idónea. Para ello se emplean técnicas analíticas y pruebas de imagen (Hietakorpi et al, 1986; Young y Klee, 1988).

Ya se ha mencionado como de forma característica los adenomas se asocian con cifras más elevadas de presión arterial y aldosterona que las hiperplasias, y cifras inferiores de actividad de renina y potasio. Sin embargo estos datos tienen un escaso valor por sí solos para discriminar entre ambas patologías (Opocher et al, 1993). También se ha revisado en el apartado anterior el valor que en este sentido se ha atribuido a las pruebas de supresión con suero salino y captopril.

TEST POSTURAL

Ganguly y colaboradores fueron los primeros en destacar la posibilidad de diferenciar el adenoma de la hiperplasia mediante el estudio de la respuesta de la aldosterona en el **test postural** (Ganguly et al, 1973).

La prueba debe realizarse siguiendo el paciente una dieta con un contenido "normal" de sodio, por ejemplo más de 150 mEq ó más de 3,5 g de sodio al día. Después del descanso nocturno se recoge una primera muestra a primera hora de la mañana. El paciente se mantiene en ortostatismo y deambulación de forma moderada por un período de dos-

cuatro horas, momento en el que se le extrae una última muestra. Si se realiza la prueba de forma ambulatoria, se mantiene al paciente dos horas en decúbito y se realiza la extracción basal, y posteriormente permanece en ortostatismo y deambulación.

En individuos normales las concentraciones de aldosterona plasmática se incrementan de dos a cuatro veces, fundamentalmente por el incremento de renina y angiotensina. Los pacientes con adenoma productor de aldosterona, por la relativa falta de repuesta a la angiotensina y la sensibilidad al descenso circadiano de la ACTH, se mitiga la respuesta postural: o se incrementan mínimamente los valores, ya basalmente aumentados, o lo que es más característico, disminuyen ligeramente. Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático presentan un importante incremento, al menos del 30% y en ocasiones incluso mayor al de sujetos sanos, probablemente por la sensibilidad aumentada a la angiotensina. El mismo patrón se obtendría si se determina la 18-hidroxicorticoesterona (Díez e Iglesias, 1993; Casado, 1993).

Aunque no es unánime el valor atribuido a la prueba, se considera que tiene un buen poder de discriminación con una exactitud del 85%. Se han descrito resultados falsos positivos entre el 21 y el 56% y falsos negativos del 0 al 30% (Bravo et al, 1983; Kater et al, 1989; Nomura et al, 1992; Young et al, 1990).

Si por alguna razón la ACTH se incrementa durante la prueba postural en lugar de disminuir, los niveles de aldosterona pueden elevarse aunque se trate de un adenoma. Por esto, recientemente se ha propuesto,

para mejorar la eficacia de la prueba, restar del porcentaje de variación de la aldosterona el porcentaje de variación del cortisol. Un incremento corregido de la aldosterona de menos del 30% sugiere adenoma o hiperplasia primaria (Fontes et al, 1991).

Un porcentaje escaso de adenomas responde a las maniobras posturales, los denominados adenomas que responden a la renina (Irony et al, 1990).

DETERMINACION DE 18-HIDROXICORTICOSTERONA

La **18-hidroxicorticosterona** suele considerarse el precursor inmediato en la síntesis de aldosterona. Su concentración plasmática y la de otros precursores como deoxicorticosterona y 18-oxocortisol pueden encontrarse elevados en pacientes con hiperaldosteronismo, especialmente en pacientes con adenoma (Biglieri y Schambelan, 1979; Miyamori et al, 1992). Valores superiores a 100 ng/dl de 18-hidroxicorticosterona determinados en condiciones basales a primera hora de la mañana sugieren adenoma (Kem et al, 1985), aunque otros autores sitúan en 65 ug/dl el valor con mejor poder de discriminación (Kater et al, 1989).

No es una determinación rutinaria y varios factores pueden dificultar su interpretación como la especificidad de la técnica, momento del día, contenido de sodio de la dieta, postura y fármacos que interfieren la secreción de aldosterona (Kem et al, 1985).

La exactitud atribuida a esta prueba es del 82% (Young et al, 1990).

También se ha utilizado el relación 18-hidroxicorticosterona / aldosterona. Normalmente la razón es de dos. Valores superiores son característicos de los adenomas. Este cociente no parece ser una relación simple entre precursor y producto, ya que la 18-hidroxicorticosterona puede ser un producto final de la 18-hidroxilación de la corticosterona y no un precursor directo in vivo. En sujetos normales la razón entre 18-hidroxicorticosterona y aldosterona es constante, mientras que en pacientes con adenomas secretan un exceso de 18-hidroxicorticosterona, por pérdida de eficacia de la enzima 11-metiloxidasa que interviene el paso final para la síntesis de aldosterona (Biglieri y Schambelan, 1979).

TEST DE NUVACTHEN

Otra técnica utilizada es la **prueba de estimulación con ACTH**. Los pacientes con adenoma presentan de forma característica una elevación de los niveles de aldosterona, mientras que los pacientes con hiperplasia presentan menos aumento. El poder de discriminación de esta prueba se considera escaso (Kaplan, 1994).

CATETERISMO SUPRARRENAL

Las **determinaciones hormonales en venas suprarrenales** fue una de las primeras pruebas utilizadas para distinguir los adenomas de las hiperplasias. Aunque continua considerándose la prueba más exacta (Williams et al, 1989), actualmente se reserva para los casos en que los

resultados obtenidos con las pruebas anteriores son contradictorios (Bravo, 1988).

Es una técnica cruenta, técnicamente compleja, hasta un 26% de fracasos en la cateterización de la vena suprarrenal derecha, y no exenta de riesgos. Por el riesgo de extravasación muchos centros no realizan venografía concomitante (Melby, 1984). Se determinan simultáneamente las concentraciones de cortisol y aldosterona en ambas venas suprarrenales y en la vena cava inferior (Williams et al, 1989).

Los niveles de aldosterona en el lado del adenoma pueden ser hasta veinte veces o más superiores que en el lado contralateral. Son sugestivos índices por encima de cuatro y se consideran definitivos por encima de diez (Melby, 1984).

La relación aldosterona-cortisol está elevada en el lado afecto y además la relación aldosterona-cortisol entre el lado afectado y vena cava inferior, lo que indica la supresión de la secreción de aldosterona del lado contralateral a la lesión (Takasaki et al, 1987).

El correcto emplazamiento del catéter puede ser evaluado obteniendo los niveles de cortisol estimulados mediante la infusión de ACTH, aunque no todos los autores lo consideran preciso (Williams et al, 1989). La demostración de la lateralización en las determinaciones, junto con una respuesta simétrica en la producción de cortisol inducida por la ACTH será definitiva (Weinberger et al, 1979).

En pacientes con hiperplasia la relación entre ambos lados es superior a la encontrada en la cava inferior (Takasaki et al, 1987; Miller, 1993).

Si la suprarrenal derecha es canalizada, la exactitud de la prueba para confirmar la presencia de un adenoma o de una hiperplasia es superior al 95 % (Melby, 1989). Si no se consigue canalizar se compara el cociente entre aldosterona y cortisol de la glándula suprarrenal con el de la vena cava inferior; pero no se puede distinguir un adenoma izquierdo de una hiperplasia bilateral (Scoggins et al, 1972; Williams et al, 1989).

PRUEBAS DE IMAGEN

Uno de los cambios más significativos en la estrategia para el diagnóstico etiológico es la aportación de la **tomografía computarizada** (TC). La demostración de un tumor en la glándula suprarrenal junto con un incremento en la producción de aldosterona suele considerarse diagnóstico de adenoma productor de aldosterona. No obstante hay que considerar que más del 1 % de los TC que se realizan por cualquier motivo detectan pequeños adenomas no funcionantes lo que puede inducir a error (Copeland, 1983; White et al, 1980).

La morfología característica y la proximidad a la grasa retroperitoneal hacen de las glándulas suprarrenales órganos adecuados para el estudio con TC con los modernos equipos de alta resolución (Williams et al, 1989). Las principales dificultades de la exploración serán si son de pequeño diámetro o la densidad similar a la glándula circundante. La

presencia de grandes nódulos como los que pueden verse asociados con el hiperaldosteronismo idiopático pueden ser el origen de errores de interpretación (Doppman et al, 1992). En general los nódulos hiperplásicos son múltiples, de menor tamaño y bilaterales. Puede haber en ocasiones un nódulo unilateral de más tamaño, siendo entonces la dificultad para la valoración de los hallazgos aún mayor (Radin et al, 1992). Tampoco se podrá diferenciar mediante TC los raros casos de grandes hiperplasias unilaterales (López-Vidriero et al, 1992).

Debido al escaso tamaño de algunos adenomas no son útiles equipos de baja resolución. Para una correcta exploración deben realizarse cortes contiguos muy próximos. El contraste intravenoso no incrementa de forma importante la eficacia de la prueba (Young et al, 1990).

Para una adecuada interpretación de los hallazgos siempre hay que relacionarlos con los estudios endocrinológicos (Blevins y Wand, 1992; Radin et al, 1992).

Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático presentan en la exploración glándulas normales o agrandamiento bilateral.

La eficacia diagnóstica de esta prueba es aproximadamente del 90%, que en la medida que se incremente la experiencia en su uso y la sofisticación de los aparatos disponibles, cabe esperar incluso una mayor fiabilidad (Dunnick et al, 1993; Guerin et al, 1983; Young et al, 1990).

Aunque la **ultrasonografía** puede ser eficaz en algunos casos, su menor poder de resolución en lesiones de pequeño tamaño hacen que no sea una técnica adecuada (Williams et al, 1989).

Existe menos experiencia que con la técnica anterior en el uso de la **resonancia nuclear magnética** para la patología suprarrenal (Rossi et al, 1993). Con esta técnica las suprarrenales como estructuras relativamente homogéneas de baja intensidad, delimitadas por la imagen de alta densidad de la grasa retroperitoneal (Falke et al, 1986). Los inconvenientes de esta prueba son el coste elevado, tiempo prolongado de exploración y menor experiencia y estandarización (Williams et al, 1989).

Otra técnica de utilidad es la **gammagrafía suprarrenal** utilizando como trazadores 19-yodocolesterol primero (Conn et al, 1971) y 6-yodometil 19-norcolesterol después (Sarkar et al, 1977). Permite una valoración funcional, por lo que complementa la información obtenida con técnicas morfológicas (Abram et al, 1993). Habitualmente se realiza después de cinco-siete días de pretratamiento con dexametasona para reducir la esteroidogénesis inducida por la ACTH y la captación del isótopo por la glándula no afectada (Conn et al, 1976).

Los pacientes con adenomas presentan una captación asimétrica de las suprarrenales al quinto día de la inyección del trazador. Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático no presentan asimetría (Hattner, 1993). Adenomas pequeños con captación baja del trazador pueden dar falsos

negativos (Nomura et al, 1990), pero la eficacia de la prueba en diferenciar adenomas e hiperplasias es superior al 90 % (Gross y Shapiro, 1989).

En algunos pacientes después de recibir dexametasona por más de cinco-siete días se produce un escape de la supresión, aparentando una actividad bilateral en glándulas normales o en la glándula contralateral en pacientes con adenomas. Por tanto el examen debe realizarse sin superar el quinto-séptimo día de la administración de dexametasona. Otro factor que influye en la visualización es el contenido de sodio de la dieta que reduce la captación por la zona glomerulosa (Williams et al, 1989).

La **venografía suprarrenal** permite identificar la mayoría de los adenomas (Gleason et al, 1993). Sus inconvenientes, además de tratarse de una prueba invasiva, son la dificultad para la cateterización de la vena suprarrenal derecha por su pequeño tamaño y la variabilidad de su posición, así como el riesgo de hemorragia suprarrenal que se da en un 10% de los pacientes (Miller, 1993). En manos expertas se obtienen imágenes lo suficientemente sensibles como para detectar adenomas de 10 mm de diámetro y además permite obtener muestras procedentes de ambas venas suprarrenales (Nicolis et al, 1972; Williams et al, 1989).

PRUEBA DE SUPRESION DE DEXAMETASONA

En pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo con historia familiar de hipertensión, sobre todo si se trata de niños o adultos jóvenes, que tienen una tomografía computarizada normal y con un descenso

anómalo de la aldosterona en la prueba postural debe realizarse la **prueba de supresión con dexametasona** para descartar hiperaldosteronismo supresible con glucocorticoides. Se administran 2 mg al día de dexametasona durante tres semanas consiguiéndose normalizar, en los pacientes que lo padecen, las alteraciones bioquímicas y la presión arterial (Stockight y Scoggins, 1987; Young et al, 1990).

2.2.5. TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento adecuado depende de su etiología. El objetivo es prevenir la morbilidad y mortalidad que se asocian con la hipertensión y las alteraciones bioquímicas.

El tratamiento de elección para los pacientes con **adenoma** es la resección quirúrgica del tumor.

Dos a ocho semanas previas a la cirugía se establecerá tratamiento con **espironolactona**. Se administrarán de 200 a 600 mg al día. Además de servir de procedimiento diagnóstico adicional, es un predictor de la probable respuesta hipotensora a la cirugía. Es importante conseguir en el manejo preoperatorio la normalización de los electrolitos y volumen corporal, facilitando la anestesia y control postoperatorio (Bravo, 1994).

La localización precisa del tumor permite el uso de un abordaje quirúrgico posterior unilateral extraperitoneal. Este método se asocia a una baja mortalidad y morbilidad, inferior al abordaje transabdominal que antes era utilizado (Grant et al, 1984; Russell et al, 1982). Recientemente se ha empleado la cirugía laparoscópica con buenos resultados. Las ventajas son menos dolor postoperatorio, una estancia hospitalarias más corta y más rápida recuperación (Gagner et al, 1994; Sardi y McKinnon, 1994; Takeda et al, 1994).

En el postoperatorio puede desarrollarse hipoadosteronismo que incapacita al paciente a conservar sodio y eliminar potasio por supresión de

la glomerulosa contralateral al tumor. Esto puede persistir por algún tiempo después de que los niveles de renina vuelvan a la normalidad. Su control puede requerir tratamiento temporal con mineralocorticoides, pero la mayoría de las ocasiones será suficiente con un aporte adecuado de sal. De un cuatro a un diez por ciento requerirán un tratamiento sustitutivo prolongado (Gordon et al, 1989; Hunt et al, 1984).

Casi todos los pacientes intervenidos tendrán un mejor control de la presión arterial, pero en un veinte a un cincuenta por ciento no se normalizará por completo (Lins y Adamson, 1987; Shenker, 1989; Streeten et al, 1990). La modificación de la presión sistólica suele ser de similar proporción a la de la presión diastólica (Weigel et al, 1994).

Los factores predictores que se asocian con más frecuencia al fracaso de la intervención quirúrgica en cuanto a la curación de la hipertensión son los pacientes con edad superior a cincuenta años, el sexo varón, más de cinco años de evolución y los pacientes que presentan múltiples adenomas o macronódulos (Obara et al, 1992; Weigel et al, 1994).

La persistencia de la presión arterial elevada se ha relacionado con que se haya dejado tejido suprarrenal hiperfuncionante, un reajuste de los barorreceptores, cambios hemodinámicos establecidos, cambios estructurales de los vasos sanguíneos, alteración de la sensibilidad de los vasos a las sustancias presoras, cambios estructurales o funcionales a nivel renal, o con la coexistencia de hipertensión esencial (Kaplan, 1994).

El tiempo que transcurre desde la intervención hasta la normalización de la presión arterial es variable, habitualmente de tres a seis meses, pero en ocasiones pueden ser años (Young et al, 1990).

La falta de control de la hipertensión no se asocia siempre con la respuesta obtenida en el control de la aldosterona, hipopotasemia u otras alteraciones bioquímicas que si suelen corregirse (Obara et al, 1992).

Los pacientes con adenoma que se mantienen hipertensos después de la cirugía, los que presentan un alto riesgo quirúrgico o los que rechazan la operación, deben ser, lógicamente, sometidos a tratamiento farmacológico. Es además el tratamiento de elección del **hiperaldosteronismo idiopático**.

La cirugía, ya sea adrenalectomía unilateral, subtotal o incluso bilateral total, cura tan sólo un 20% de los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático (Groth et al, 1985; Weinberger et al, 1979). Con tan pocas perspectivas de éxito y por la necesidad de tratamiento sustitutivo permanente con cortisol, y en ocasiones mineralocorticoides, hacen que la adrenalectomía bilateral no tenga lugar en la estrategia terapéutica del hiperaldosteronismo primario (Bravo, 1994).

Una dieta con restricción de sodio, menos de 80 mEq o menos de 2 gramos por día y evitar el sobrepeso, contribuyen al éxito del tratamiento farmacológico (Young et al, 1990).

Los hipotensores más utilizados son el antagonista de la aldosterona, espironolactona, inhibidores del transporte renal de sodio, amilorida y triamterene, y en el hiperaldosteronismo idiopático, también los

antagonistas del calcio e inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (Young, 1993).

El tratamiento con **espironolactona** o, si ésta no es bien tolerada, con amiloride asociado o no a un diurético tiazídico, sigue siendo el tratamiento inicial de elección. La dosis inicial es de 100 mg al día que se incrementará según necesidades hasta 400 mg en intervalos no superiores a doce horas para un adecuado control de la hipertensión arterial, pero una vez obtenida respuesta valorada en función del control de la tensión y de las cifras de potasio, es frecuente que se pueda disminuir la dosis hasta cifras tan bajas como 50 mg al día. La hipopotasemia se corrige antes que la hipertensión, que puede tardar hasta ocho semanas en corregirse (Young et al, 1990).

La espironolactona actúa también inhibiendo la síntesis de testosterona, la acción periférica de los andrógenos, y elevando los niveles de estrógenos. La espironolactona podría inhibir algunos enzimas que intervienen en la esteroidogénesis como la 11-B-hidroxilasa y la 18-hidroxilasa por lo que descendería la aldosterona desde la primera dosis. Sus posibles efectos secundarios incluyen dispepsia, impotencia, ginecomastia y alteraciones menstruales. Debe evitarse el tratamiento simultáneo con salicilatos ya que aumentan la secreción de canrenona y disminuyen el efecto de la espironolactona (Tweeddale y Ogilvie, 1973).

El triamterene y la amilorida inhiben el transporte de sodio a nivel de túbulo distal, donde la absorción de sodio se acompaña de la excreción de potasio, por cambios en el gradiente eléctrico más que por acción

antialdosterónica propiamente dicha. La **amilorida** se administra una dosis diaria de 10 a 40 mg. Su utilización prolongada hace preciso asociar, transcurrido algún tiempo, otro fármaco adicional en más de la mitad de los pacientes (Melby, 1989). Los efectos secundarios relacionados con el triamterene son náuseas, vómitos, mareo y ocasionalmente litiasis urinaria. La amilorida se administra en dosis diaria de 200 a 300 mg, puede provocar náuseas, vómitos, diarrea y cefalea, lo que ocurre en un 3-8%; no debe administrarse concomitantemente a antiinflamatorios no esteroideos (Young et al, 1990).

Los fármacos que bloquean los canales del calcio inhiben *in vitro* la producción de aldosterona inducida por la angiotensina II, hormona adrenocorticotropa y potasio (Schiffrin et al, 1981). El calcio es necesario para la producción de aldosterona. Los calcioantagonistas y concretamente la dihidropiridina **nifedipina** y el **verapamil**, provocan disminución de los niveles de aldosterona y normalizan la presión arterial de forma aguda en algunos pacientes y las cifras de potasio en tres o cuatro semanas (Nadler et al, 1985; Opocher et al, 1987). No obstante su uso prolongado como monoterapia parece menos eficaz (Bravo et al, 1986; Bursztyrn et al, 1988). La dosis inicial es de 10 mg tres veces al día, pudiendo incrementarse según el control de la presión arterial. Suele ser bien tolerado presentando como efectos secundarios edemas, cefalea, hipotensión, náusea, vómitos.

Los inhibidores del enzima de conversión también se han utilizado eficazmente en pacientes con hiperplasia en los que la producción de aldosterona es parcialmente influida por la angiotensina II, a diferencia de

los pacientes con adenoma en los que no será eficaz. Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático normalizan la presión arterial, desciende la aldosterona y normaliza las cifras de potasio (Rodríguez et al, 1991a). Si se usa **enalapril** la dosis inicial es de 10 mg una vez al día, que se incrementa según necesidades hasta 40 mg en dos dosis al día. Sus efectos secundarios son cefalea, mareo, astenia, tos, síntomas digestivos, disminución de la función renal en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, neutropenia y angioedema. Puede provocar hipertensión si se administra junto a un diurético ahorrador de potasio (Griffing y Melby, 1985; Young et al, 1990).

Se considera que la principal razón para la falta de eficacia del tratamiento farmacológico es la presencia de hipervolemia. Los medicamentos que suprimen la actividad vasomotora simpática pueden contribuir a eso, para lo que sería recomendable una asociación diurética (Young et al, 1990).

Los antiserotoninérgicos, como la **ciproheptadina**, reducen los niveles de aldosterona en pacientes con hiperaldosteronismo idiopático, no con adenoma. La estimulación serotoninérgica de la aldosterona probablemente sea central más que periférica (Shenker et al, 1985). No hay experiencia con su uso prolongado.

El efecto estimulador sobre la secreción de aldosterona del antagonista de la dopamina metoclopramida, sugiere el posible uso de agonistas como la **bromocriptina**. Sin embargo, según la información

disponible hasta el momento, no se han obtenido buenos resultados con su uso (Hsueh, 1986).

Existe escasa información sobre la utilidad de inhibidores de la esteroidogénesis. El **trilostano** es un inhibidor competitivo de la 3-B hidroxisteroide deshidrogenasa. Se utilizan dosis de 120 a 360 mg diarios repartidos en cuatro dosis. Se consigue un descenso de la presión arterial, normalización del potasio y descenso de la aldosterona que es más acusado en los pacientes con adenoma que en los pacientes con hiperplasia idiopática. Los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones digestivas y rubefacción facial (Nakada et al, 1985; Nomura et al, 1986).

Otro inhibidor de la esteroidogénesis es la **aminoglutetimide** que interfiere la conversión de colesterol a pregnenolona y, aunque descende la aldosterona, no controla la hipertensión arterial.

El **ketoconazol** inhibe la 11-B-hidroxilasa y la 18-hidroxilasa, dependientes ambas del citocromo P-450. En dosis de 400 a 1200 mg diarios se ha descrito descenso de la aldosterona y normalización de presión arterial y potasio (Leal-Cevro et al, 1988).

En el futuro inhibidores de factores hipofisarios, o agonistas estables con una vida media más larga que el péptido natriurético atrial, podrían ser interesantes alternativas (Shenker, 1989).

El tratamiento del **hiperaldosteronismo sensible a corticoides** consiste en la administración de dosis fisiológicas de esteroides. La dosis habitual de **dexametasona** es de 0,5 a 1,0 mg al día, aunque puede llegar

a ser precisos hasta 2 mg. Los pacientes pueden llegar a desarrollar rasgos cushingoides. El tratamiento es más efectivo en niños que en adultos, lo que puede deberse a cambios renales secundarios de la hipertensión prolongada. El uso de diuréticos como espironolactona, triamterene y amilorida son interesantes alternativas con la ventaja de no alterar el eje hipofisario-suprarrenal (Young y Klee, 1988).

Del **carcinoma productor de aldosterona**, por su baja frecuencia, existen pocas series amplias con un seguimiento adecuado. El control preoperatorio debería incluir la reposición de potasio con suplementos y el uso de espironolactona como en los adenomas.

La resección quirúrgica es el principal elemento del tratamiento de estos pacientes, incluso cuando se detectan metástasis. La radioterapia sólo se considera como tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica (King y Lack, 1979).

Sólo hay una experiencia relativamente amplia con el uso de un quimioterápico, el **mitotano**. Su efecto es impredecible y transitorio. La dosis inicial es de dos a seis gramos en dosis divididas. Los pacientes deben recibir glucocorticoides y en ocasiones mineralocorticoides, por el efecto adrenolítico del mitotane. Sus efectos secundarios son anorexia, náuseas, diarrea, vómitos, artralgias, ginecomastia y leucopenia (Luton et al, 1990).

Suele conseguirse reducir la aldosterona y un buen control de la presión arterial. Se obtiene respuesta en un 45%, con una supervivencia

media del tratamiento combinado, cirugía y mitotane, de seis años, frente a tres meses de los pacientes que no reciben ningún tratamiento (Shenker, 1989; Schteingart et al, 1982).

OBJETIVOS

- Valorar el comportamiento bioquímico de los distintos tipos de hiperaldosteronismo primario en tests funcionales y su aplicación para el diagnóstico.

- Valorar la utilidad de la prueba de captopril en el diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo primario.

- Valorar la eficacia de las técnicas de imagen (tomografía computarizada y de la gammagrafía suprarrenal tras frenación con dexametasona) en el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario.

El diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo primario es de extraordinaria importancia, pues de él dependerá la decisión de iniciar un tratamiento médico de por vida o la evaluación de la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

La estrategia diagnóstica sigue siendo controvertida al no existir unanimidad sobre la eficacia de las pruebas utilizadas.

Se estudia el comportamiento bioquímico de los distintos tipos de hiperaldosteronismo primario valorado en situación basal y ante estímulos como el test postural y la estimulación aguda con corticotropina (Test de Nuvacthen). En cada prueba se estudia su eficacia para el diagnóstico etiológico.

Se estudia la capacidad del test de captopril para diferenciar los distintos tipos de hiperaldosteronismo primario, por un lado las formas abordables quirúrgicamente, frente a los pacientes en que sólo debe recomendarse el tratamiento médico.

Se analiza la fiabilidad de las dos pruebas de imagen más frecuentemente utilizadas, tomografía computarizada y gammagrafía suprarrenal tras frenación con dexametasona.

MATERIAL Y METODO

4.1. PACIENTES.

Se valoraron 74 pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario en una unidad especializada de un hospital de tercer nivel, la Unidad de Hipertensión del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El **diagnóstico** de hiperaldosteronismo primario se estableció por la presencia de hipertensión arterial, cifras basales de aldosterona elevadas que no se normalizan tras la administración de captopril y una actividad de renina plasmática baja que no responde a la administración de captopril o en la prueba postural.

Todos los pacientes contaban, además de con los datos del "estudio general", con test de captopril, tomografía computarizada y gammagrafía suprarrenal con frenación con dexametasona.

4.2. ESTUDIO GENERAL.

En todos los pacientes valorados se registró la presión arterial en decúbito y en ortostatismo con dieta normosódica y sin tratamiento hipotensor.

Por las cifras de presión arterial se clasificó a los pacientes siguiendo lo establecido en el V Informe del Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V).

Se consideró estadio 1 ó hipertensión ligera aquella cuyas cifras de presión arterial sistólica estaban comprendidas entre 140 y 159 mm Hg y la diastólica entre 90 y 99 mm Hg.

Estadio 2 ó hipertensión moderada aquella cuyas cifras de presión arterial sistólica estaban entre 160 y 179 mm Hg y la diastólica entre 100 y 109 mm Hg.

Estadio 3 ó hipertensión severa aquella cuyas cifras de presión arterial sistólica estaban entre 180 y 209 mm Hg y la diastólica entre 110 y 120 mm Hg.

Estadio 4 ó hipertensión muy severa cuando la presión arterial sistólica es superior a 210 mmHg ó la presión diastólica superior a 120 mm Hg.

Cuando las cifras de la presión sistólica y diastólica de un paciente pertenecían a distintas categorías, se consideró la superior de las dos para clasificar al paciente (JNC-V, 1993).

En todos los pacientes se estudiaron los datos recogidos en el "protocolo de diagnóstico del hipertenso" del Consenso para el control de la Hipertensión Arterial en España (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990), que incluye:

Anamnesis general y dirigida a la búsqueda de factores de riesgo y posible etiología de la hipertensión; exploración física general, que incluye además de la determinación de la tensión arterial en ambos miembros superiores en decúbito y ortostatismo el examen de fondo de ojo; hemograma; bioquímica, con determinaciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico; orina elemental; electrocardiograma de doce derivaciones y radiografía de tórax.

Se estudió el ionograma en plasma y orina de veinticuatro horas, determinaciones realizadas por fotometría de llama con litio como estándar interno.

También se realizó en el protocolo de estudio habitual la investigación de un posible hiperaldosteronismo mediante la determinación de actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona (AP) y realización del test captopril en condiciones basales siempre que la situación del paciente no lo contraindicase.

La AP, cortisol (C), sulfato dehidroepiandrosterona (DHEA-S), androstendiona (A) y ARP fueron determinada por radioinmunoensayo disponible comercialmente en base métodos descritos previamente (Emanuel et al, 1973; Mayes et al, 1970; Ruder et al, 1972).

El principio en que se basa la determinación de AP es competitivo por un número fijo y limitado de puntos de unión a anticuerpos entre aldosterona marcada con ^{125}I y la aldosterona de la muestra. Tras un período de incubación, la cantidad de aldosterona marcada unida al anticuerpo está inversamente relacionada a la cantidad de aldosterona no marcada presente en la muestra. La separación entre ambas, se realiza mediante el uso de tubos revestidos de anticuerpos. Se mide la radioactividad y se determina la concentración de cada muestra por comparación con una curva estándar preparada en el mismo sistema.

El procedimiento para la determinación de C, DHEA-S y A también se basa en la incubación de estándares y muestras con marcadores de cada una de estas sustancias en tubos revestidos de anticuerpos.

La ARP se define como la proporción de angiotensina I producida por incubación *in vitro* del plasma del paciente que contiene su propio substrato, angiotensinógeno, y su propia enzima, la renina, a un pH y temperatura determinados. Aunque en el sistema renina angiotensina, la angiotensina I es un metabolito intermediario inactivo,

la cantidad generada de la misma es un fiel reflejo de la hormona activa, la angiotensina II, ya que la enzima de conversión no parece ser un factor limitante de la velocidad de reacción. Es una cinética enzimática de primer orden, que refleja la capacidad combinada de la renina y el angiotensinógeno plasmáticos para formar angiotensina. Los resultados se expresan en nanogramos de angiotensina I generados tras la incubación del plasma por unidad de tiempo (ng/mL/h).

Los métodos de valoración de la ARP constan de dos partes. En la primera se desarrolla la reacción enzimática que genera la angiotensina I y en la segunda se determina, por radioinmunoanálisis, la angiotensina I generada (Whitley et al, 1994).

Se determinó el grado de **repercusión visceral** según la clasificación de la OMS (OMS, 1978):

Se consideró de grado I cuando no se objetivaron signos de alteraciones orgánicas.

Grado II cuando se demostró que existía hipertrofia ventricular izquierda y/o estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas y/o proteinuria o ligero aumento de la concentración de creatinina en plasma.

Grado III indica la aparición de síntomas y signos de lesión de distintos órganos a causa de la hipertensión como insuficiencia ventricular izquierda; hemorragia cerebral, cerebelo, tronco del encéfalo

o encefalopatía hipertensiva; hemorragias y exudados retinianos con o sin edema papilar.

4.3. TEST DE CAPTOPRIL

A todos los pacientes se les realizó un **test de captopril**.

La prueba se efectuaba en condiciones basales, es decir, con el paciente siguiendo una dieta normal en sodio y sin medicación hipotensora durante dos semanas como mínimo. Después de dos horas de ortostatismo con deambulación, se realizó una primera toma de presión arterial en decúbito y ortostatismo, así como una primera extracción de sangre. Se administraron 25 miligramos de captopril por vía oral y a las dos horas se repitió la toma de presión arterial y la extracción de sangre.

Los parámetros analíticos que se determinaron en condiciones basales y a las dos horas fueron la actividad de renina plasmática y aldosterona en plasma.

4.4. TEST POSTURAL.

Se realizó **test postural** a 45 pacientes.

El paciente acude a las 8 de la mañana después del reposo nocturno y en ayunas, permaneciendo entonces dos horas en decúbito. Se realiza una extracción de sangre basal y después de dos horas de ortostatismo y deambulación tranquila. Se determinan los niveles de aldosterona, cortisol y actividad de renina plasmática en cada una de las muestras.

Los valores obtenidos se utilizaron directamente cuando el cortisol seguía su ritmo circadiano normal y no se incrementaba durante el período de estudio. El porcentaje de variación de la aldosterona se analizó de acuerdo a la fórmula:

$$(\text{Aldosterona a las dos horas} - \text{Aldosterona basal}) / \text{Aldosterona basal} \times 100.$$

Si se incrementaba el cortisol plasmático durante el estudio, se corregían los valores de aldosterona substrayendo el porcentaje de incremento del cortisol plasmático del porcentaje de cambio de la aldosterona plasmática.

Un incremento de la aldosterona de más del 30%, como el que se produce en individuos normales, se consideró un resultado negativo para la presencia de adenoma. Un valor de aldosterona inferior al nivel

basal o un incremento inferior al 30% se consideró un resultado positivo para la presencia de adenoma.

4.5. TEST DE NUVACTHEN

A 45 pacientes se les realizó una prueba habitualmente utilizada en la evaluación de la reserva del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, la **estimulación aguda con ACTH**.

El estímulo se realiza con un preparado sintético (tetracosáctido) que contiene sólo la secuencia N-terminal de los 24 aminoácidos de la molécula de ACTH.

Se administran 250 ug del preparado soluble de tetracosáctido y se efectúan tomas de sangre inmediatamente antes y a los 30, 60 y 120 minutos de su inyección para medir la concentración de cortisol total en plasma, actividad de renina plasmática y aldosterona plasmática.

Se considera sugestivo de adenoma el incremento acusado de los valores de aldosterona plasmática, mientras que en la hiperplasia el incremento es menor.

4.6. PRUEBAS DE IMAGEN.

A todos los pacientes evaluados se les realizó una prueba complementaria de imagen, una **tomografía computarizada** de alta resolución del área suprarrenal. Para ello se emplearon un scanner Somaton-AR-T (Siemens) o Tomoscan LX (Philips Medical Systems). Se efectuaron cortes de 5mm de espesor, con un avance de 5 mm.

Se interpretó como sugestivo de adenoma la presencia de un nódulo unilateral con una glándula contralateral normal. El hallazgo de nódulos bilaterales, nódulos unilaterales múltiples o de glándulas normales se consideró indicativo de hiperplasia.

Se realizó, también en todos los casos, una **gammagrafía suprarrenal tras frenación con dexametasona**.

Se administraron 3 milicurios de 6-beta metil norcolesterol marcado que se fija en la corteza suprarrenal. Previamente se frena la función glucocorticoide ACTH dependiente, con la toma por vía oral de dexametasona a dosis de 4 mg/día los siete días anteriores a la prueba y durante los cuatro días que durará la misma. El día que se inicia la toma de dexametasona, se le da 4 gotas de lugol cada 12 horas para evitar que el radioisótopo se deposite en el tiroides. Se realizan imágenes en proyección posteroanterior centradas sobre área suprarrenal durante los cuatro días siguientes a la inyección del radiofármaco, con una gammacámara Siemens Orbiter Basicam 75 Digitrac, provista de un

colimador de medias energías y agujeros paralelos. El paciente habrá estado sin medicación hipotensora y con dieta normosódica.

El resultado se interpretó como normal si no se observaba a lo largo de los cuatro días ninguna de las dos suprarrenales. La visualización de las dos suprarrenales antes del cuarto día de la prueba se consideró sugestiva de hiperplasia bilateral. La aparición el primer o segundo día de una sola suprarrenal sin llegar a visualizar la contralateral se interpretó como sugestiva de adenoma.

4.7. CATETERISMO SUPRARRENAL.

A 46 pacientes se les practicó **cateterismo suprarrenal** con toma de muestras de ambas venas suprarrenales, vena cava superior y vena cava inferior, para la determinación de aldosterona y cortisol. La medición simultánea de cortisol permite la verificación del origen de la muestra. La cateterización percutánea, realizada por vía femoral, se consideró correcta cuando las cifras de cortisol plasmático de la vena suprarrenal eran dos veces superiores a las registradas en la vena cava inferior.

Se valoró como sugestiva de lateralización y, por tanto, de adenoma, cuando el cociente aldosterona-cortisol de la suprarrenal patológica es cuatro veces mayor que el registrado en la suprarrenal contralateral.

4.8. CRITERIOS DEL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO.

Se consideró que un paciente presentaba un hiperaldosteronismo por un adenoma cuando los hallazgos de la gammagrafía suprarrenal tras frenación con dexametasona y de la tomografía computarizada concordaban en sugerir esa etiología. Cuando había discordancia, el paciente fue diagnosticado de adenoma si los datos del cateterismo suprarrenal con toma de muestras sugerían lateralización en base a los criterios ya indicados.

Los pacientes con diagnóstico de adenoma que presentaron un comportamiento bioquímico, fundamentalmente en la prueba postural, sugestivo de hiperplasia fueron diagnosticados como adenomas productores de aldosterona que responde a la renina.

En los pacientes en los que por los datos de la gammagrafía suprarrenal, tomografía computarizada y el cateterismo suprarrenal, si disponible, se excluyó el diagnóstico de adenoma, pero en los que el comportamiento bioquímico, fundamentalmente en la prueba postural, era típico de adenoma fueron diagnosticados de hiperaldosteronismo por hiperplasia primaria. Los demás pacientes fueron diagnosticados de hiperaldosteronismos idiopáticos.

4.9. ESTUDIO ESTADISTICO

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Se utilizó el t-test para comparar valores tensionales, analíticos y hormonales en los distintos grupos etiológicos cuando los valores seguían una distribución normal, lo que fue valorado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Si no seguían esa distribución se utilizó la prueba de Mann Whitney.

La prueba del chi cuadrado se utilizó para la comparación de caracteres cualitativos.

Para valorar el poder discriminativo o eficacia diagnóstica de las pruebas empleadas en el diagnóstico etiológico se utilizaron varios índices. Para ello cada paciente en cada prueba era clasificado en cuatro grupos:

- Verdadero positivo, si pertenecía al grupo etiológico investigado en la prueba y el resultado de la misma era positivo.

- Falso positivo, si no pertenecía al grupo etiológico investigado en la prueba y el resultado de la misma era positivo.

- Falso negativo, si pertenecía al grupo etiológico investigado en la prueba y el resultado de la misma era negativo.

- Verdadero negativo, si no pertenecía al grupo etiológico investigado en la prueba y el resultado de la misma era negativo.

Se denominó sensibilidad a la proporción de positivos en la prueba, del total de los casos del grupo etiológico estudiado:

$\text{Verdaderos positivos}/(\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})$

Especificidad a la proporción de negativos en la prueba entre los que no pertenecen al grupo etiológico estudiado:

$\text{Verdaderos negativos}/(\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos})$

Valor predictivo positivo a la proporción de pacientes del grupo etiológico estudiado entre todos los resultados positivos de la prueba:

$\text{Verdaderos positivos}/(\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos})$

Valor predictivo negativo es la proporción de individuos de grupos etiológicos distintos al estudiado entre todos los que la prueba ha resultado negativa:

$\text{Verdaderos negativos}/(\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos})$

Eficiencia o precisión global es la proporción de individuos clasificados correctamente por la prueba entre el conjunto de todos los casos:

VP+VN/VP+FP+VN+FN

(VP:verdadero positivo; VN:verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo)

RESULTADOS

5.1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.

De los 74 pacientes estudiados y diagnosticados de hiperaldosteronismo primario, 34 eran idiopáticos, 29 adenomas (25 adenomas productores de aldosterona, 4 adenomas sensibles a la renina), 9 hiperplasias primarias y 2 hiperaldosteronismos supresibles con corticoides (Figura 4).

Eran mujeres 38 (51 %) y varones 36 (49 %). La edad en el momento del diagnóstico estaba comprendida entre 35 y 71 años (53 ± 9) con la mayoría de los pacientes en la sexta (35 %) y séptima décadas de la vida (24 %) (Figura 5). La distribución de edad en varones y mujeres era similar (Figuras 6 y 7).

La hipertensión arterial sin tratamiento y con una dieta normosódica era, según la clasificación del JNC-V (JNC-V, 1993), ligera en el 15 %, moderada en el 61 %, grave en el 16 % y muy grave en el 8 % (Figura 8).

La duración media de hipertensión documentada era de $8,7 \pm 6,9$ años (0,1-30) hasta el diagnóstico de hiperaldosteronismo.

En cuanto al grado de repercusión visceral según la clasificación de la OMS (OMS, 1978), era de grado I en el 35 %, II en el 61 % y de grado III 4 % (Figura 9). La relación entre grado de repercusión visceral y años de hipertensión no era significativa.

El potasio sérico tendía a estar descendido con un promedio de $3,5 \pm 0,6$ mmol/l siendo inferior a lo normal en el 46 %. El sodio tendía a estar elevado con una media de $143 \pm 3,0$ mmol/l presentando hipernatremia el 24 %.

Los valores de aldosterona plasmática basal (AP) en decúbito eran en promedio el doble de los considerados normales (Tabla II).

La edad de los pacientes con adenoma fue de 54 ± 10 años ligeramente superior a la de los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático, aunque las diferencias no alcanzan significación estadística (Tabla II). El 31% de los adenomas eran menores de 50 años (Figura 10) frente al 41% de los idiopáticos (Figura 11). De los pacientes menores de 50 años el 50% eran idiopáticos y el 29% adenomas productores de aldosterona.

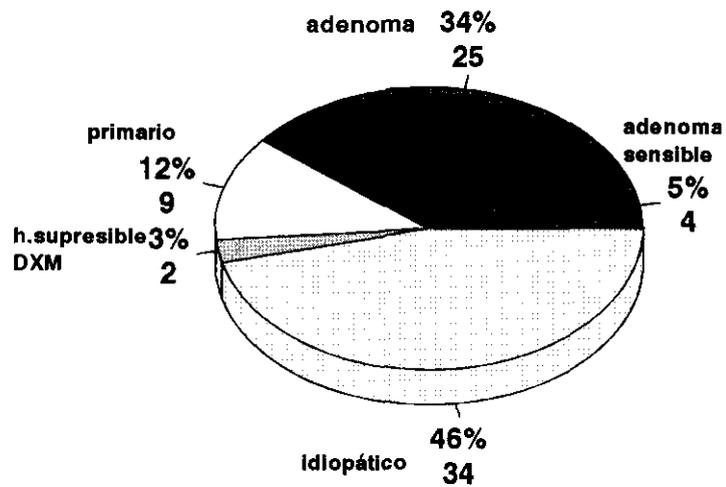
No había diferencias significativas entre adenomas e hiperaldosteronismos idiopáticos en la frecuencia de cada sexo, cifras basales de presión arterial, iones en suero, función renal, valores de AP, actividad de renina (ARP) ni en el cociente AP/ ARP (Tabla III y Figura 12).

La repercusión visceral de la hipertensión no difería en ambos grupos de pacientes. Era grado I en el 36% de los adenomas y 27% de los idiopáticos.

La excreción urinaria de potasio era superior en los pacientes con adenoma (Tabla III).

Los pacientes con hiperplasia primaria tenían una edad de 52 ± 9 años. La mitad eran varones. La repercusión visceral era grado I en el 12% y grado II en el 88%. El promedio de duración de la hipertensión previo al diagnóstico fue de 6 ± 5 años (3-19).

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 4. Frecuencia de los tipos etiológicos.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

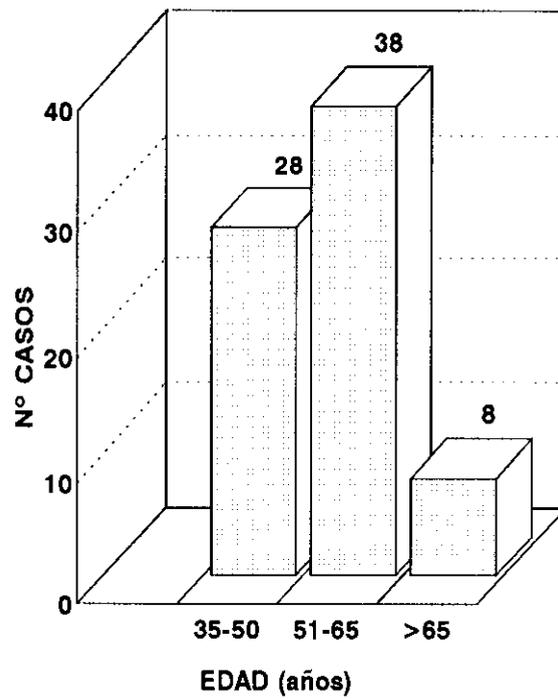


Figura 5. Distribución de edad.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

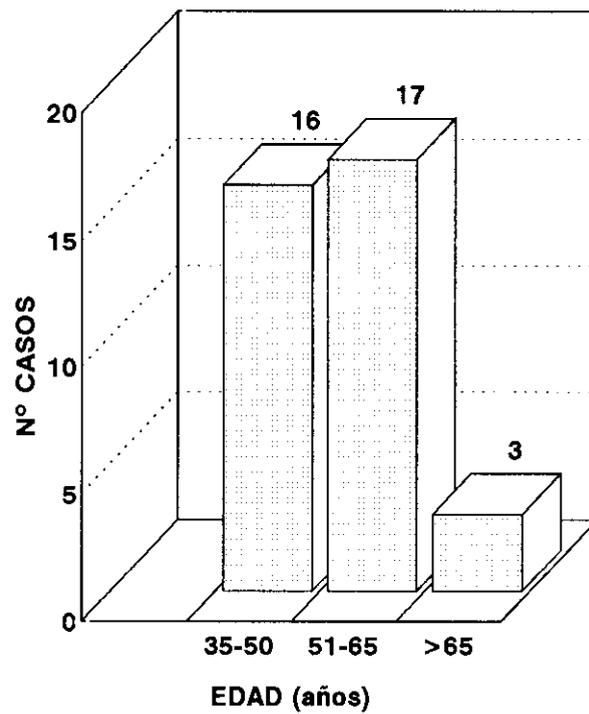


Figura 6. Distribución de edad en pacientes varones

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

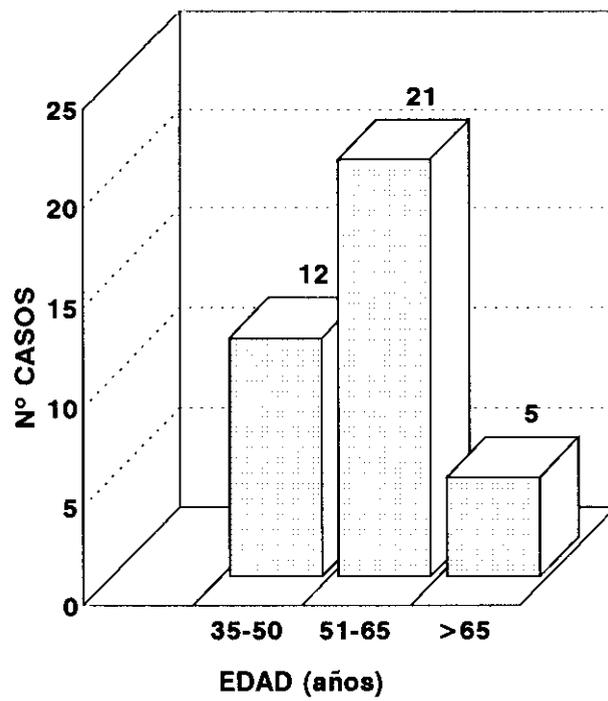
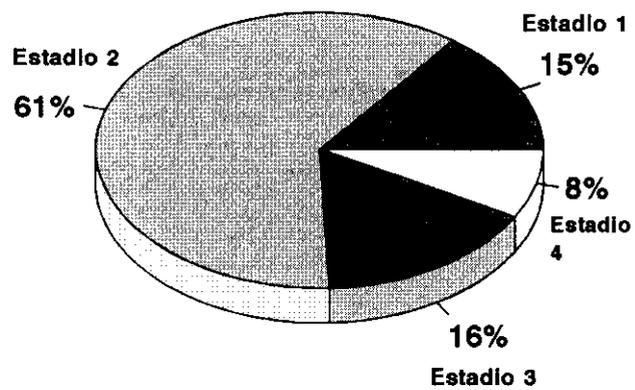


Figura 7. Distribución de edad en mujeres

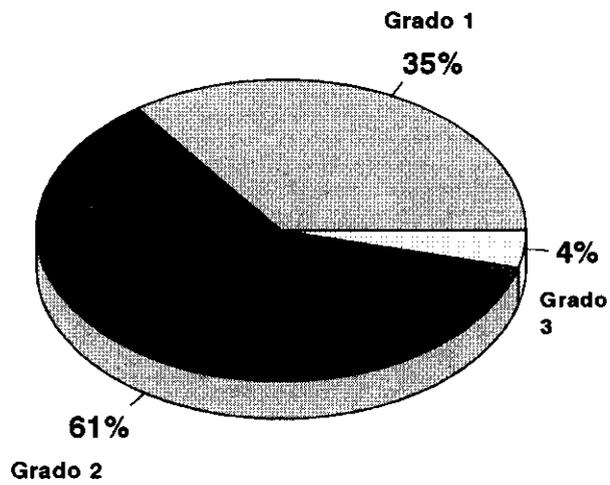
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 8. Distribución de la tensión arterial (según estadios JNC)

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 9. Repercusión visceral (según estadios OMS)

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

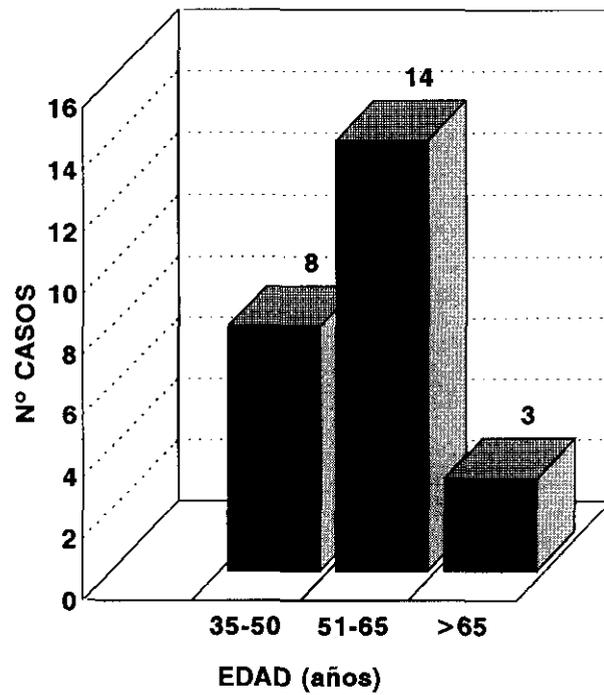


Figura 10. Distribución de edad en pacientes con adenoma productor de aldosterona

HIPERALDOSTERONISMO IDIOPATICO

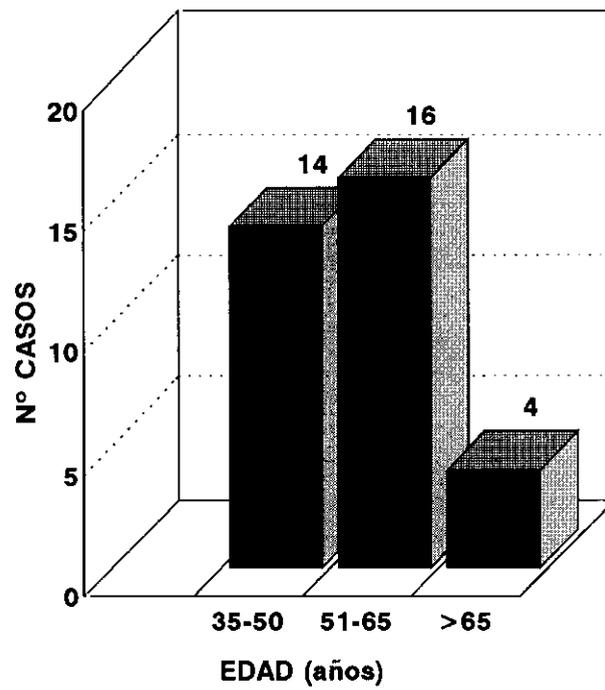


Figura 11. Distribución de edad en pacientes con hiperaldosteronismo idiopático

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

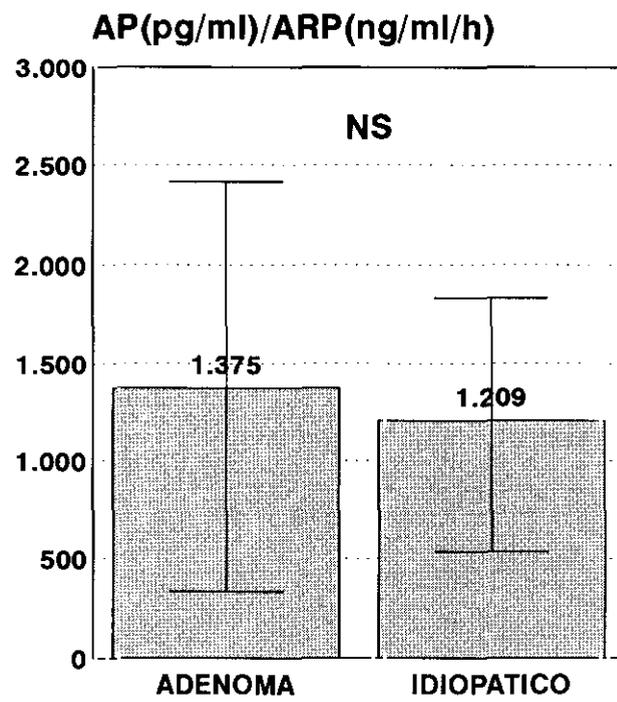


Figura 12. Índice aldosterona plasmática (AP) actividad de renina (ARP) en adenomas e idiopáticos

**TABLA II
DATOS GENERALES**

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Edad | 53±9 |
| Sexo (%V) | 49% |
| PAS d (mmHg) | 167±22 |
| PAD d (mmHg) | 105±9 |
| PAS o (mmHg) | 160±19 |
| PAD o (mmHg) | 102±8 |
| ARP b (ng/ml/h) | 0,4±0,5 |
| Aldosterona b (pg/ml) | 313±108 |
| Potasio (mmol/l) | 3,5±0,6 |
| Hipopotasemia | 46% |
| Potasio orina (mmol/l) | 71±25 |

**d:decúbito; o:ortostatismo
b:basal**

**TABLA III
DATOS GENERALES**

| | ADENOMA | IDIOPATICO | Significación |
|------------------------|-----------|------------|---------------|
| Edad | 54±10 | 52±10 | NS |
| Sexo (%V) | 49% | 50% | NS |
| PAS d (mmHg) | 165±27 | 171±19 | NS |
| PAD d (mmHg) | 104±9 | 106±9 | NS |
| PAS o (mmHg) | 160±22 | 160±16 | NS |
| PAD o (mmHg) | 100±7 | 104±9 | NS |
| ARP b (ng/ml/h) | 0,35±0,34 | 0,47±0,54 | NS |
| Aldosterona b.(pg/ml) | 303±117 | 328±109 | NS |
| Potasio (mmol/l) | 3,5±0,6 | 3,7±0,5 | NS |
| Hipopotasemia | 56% | 40% | NS |
| Potasio orina (mmol/l) | 80±33 | 64±14 | p<0,05 |

d:decúbito; o:ortostatismo
b: basal

5.2. TEST DE CAPTOPRIL.

Los resultados obtenidos en el test de captopril en cuanto a presión arterial, cifras de aldosterona plasmática (AP) y actividad de renina (ARP), en los distintos grupos etiológicos se indican en las Figuras 13 al 28.

La administración de captopril en los pacientes con hiperaldosteronismo primario produjo un descenso significativo de la presión arterial sistólica ($p < 0,001$) y diastólica ($p < 0,001$) tanto en decúbito como en ortostatismo (Figura 13).

También provocó un descenso de las cifras de AP ($p < 0,01$) y un incremento que no era significativo de la ARP (Figura 14).

El cociente AP/ARP se redujo tras la administración de captopril, pero el descenso no era significativo (Figura 15).

Considerando por separado los dos principales grupos etiológicos, adenomas e idiopáticos, se detectan diferencias de comportamiento (Figura 16 y 17).

La presión arterial desciende menos en los adenomas, si bien no era estadísticamente significativo el distinto efecto hipotensor (Figura 18).

Si era significativo el descenso de la AP tras la administración de captopril en los pacientes con el tipo idiopático ($p < 0,001$, AP postcaptopril respecto a la basal) (Figura 19) a diferencia de los pacientes con adenomas (NS, AP postcaptopril respecto a la basal) (Figura 20) en los que, en promedio, no se producía descenso ($p < 0,001$, AP postcaptopril en pacientes con adenomas respecto a pacientes con hiperaldosteronismo idiopático) (Figura 21, 22 y 23).

Los pacientes con hiperplasia primaria presentaron un aumento, en promedio, de las cifras de AP ($25\% \pm 52$) (Figura 24), que no difería de forma

significativa de los pacientes con adenoma ($1\% \pm 63$), pero sí de los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático ($-38\% \pm 17$, $p < 0,05$). El 78% de los pacientes de este grupo etiológico incrementaron la AP o descendieron menos del 30% de los valores basales. En el 85% de los idiopáticos el descenso era superior al 30% ($p < 0,001$).

Los cuatro pacientes con adenoma sensible a la renina presentaron un descenso de la AP del 33% (Figura 25), respuesta que no difería de la de los hiperaldosteronismos idiopáticos, pero sí de los demás pacientes con adenoma productor de aldosterona.

Utilizando este criterio de valoración de la prueba, descenso de AP inferior al 30%, el poder discriminativo para el diagnóstico de adenomas o hiperplasia primaria se expresa en los siguientes índices: sensibilidad 80%, especificidad 71%, valor predictivo positivo 86%, valor predictivo negativo 60%, siendo la precisión global del 77% (Figura 26).

La ARP que en situación basal no difería significativamente en adenomas e idiopáticos, la administración de captopril evidenciaba una mayor supresión de los adenomas ($p < 0,05$) (Figura 27).

La modificación del cociente AP / ARP con el captopril era también diferente en ambos grupos, con un descenso acusado en los idiopáticos que no se producía en los adenomas ($p < 0,01$) (Figura 28).

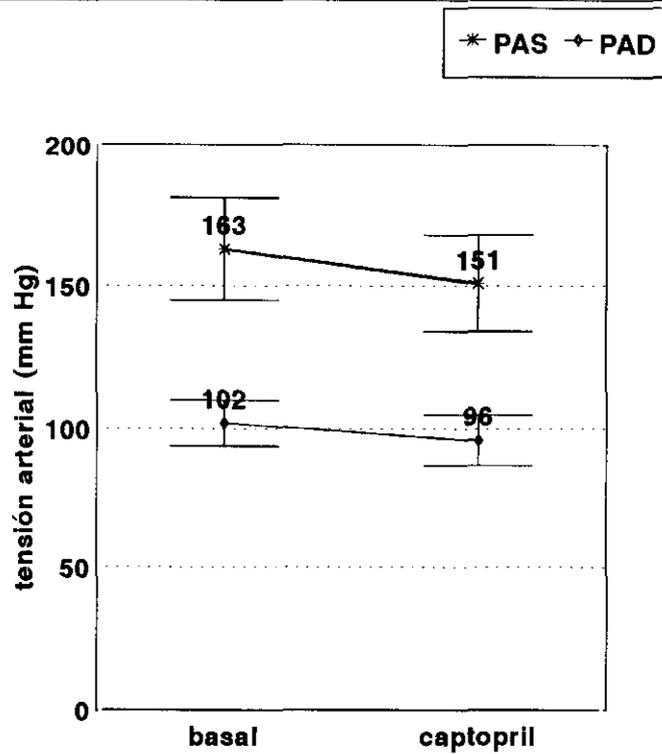
La AP postcaptopril era superior a 300 en el 50% de los adenomas y en el 6% de los idiopáticos ($p < 0,001$).

La diferencia era algo más precisa si se combina el cociente AP / ARP y el valor absoluto de AP postcaptopril. En efecto, el 50% de los adenomas presentaban unos valores postcaptopril de AP superiores a 300 pg/ml y un índice

AP / ARP superior a 600 y no se evidenció en ninguno de los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático ($p < 0,001$).

Con este último criterio, la eficacia diagnóstica de la prueba de supresión de captopril era la siguiente: sensibilidad 50%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 65%, con una precisión global del 74%.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 13. Valores de tensión arterial en decúbito basales y tras la administración de captopril

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

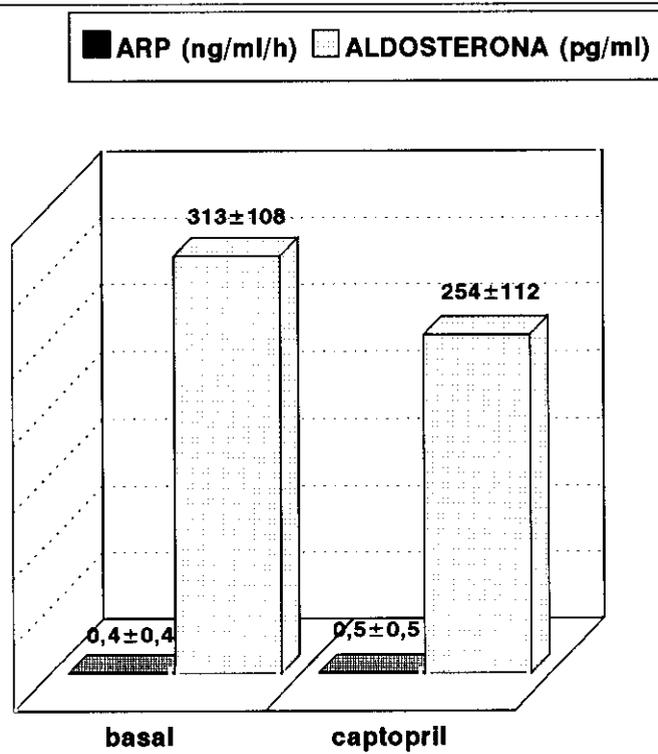
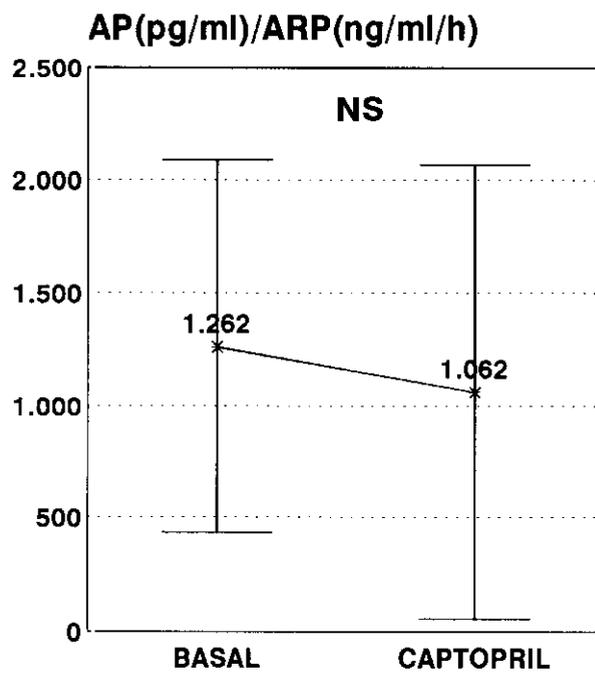


Figura 14. Valores de aldosterona y actividad de renina (ARP) basales y tras captopril.

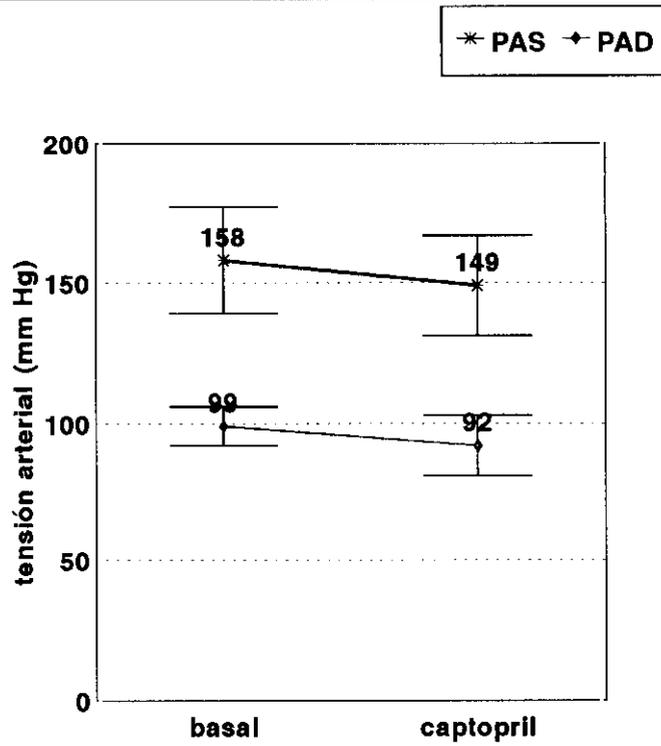
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 15. Cociente aldosterona (AP)/actividad de renina (ARP) basal y tras captopril.

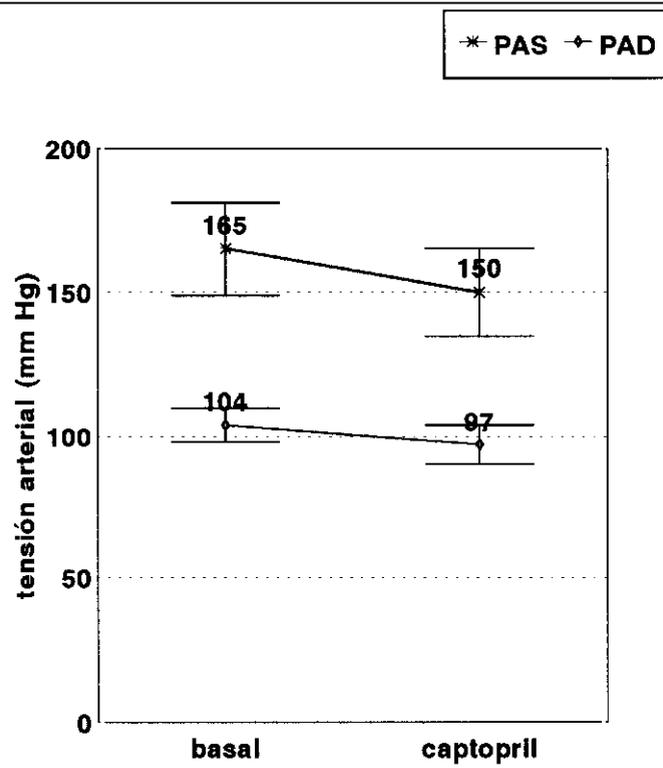
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 16. Tensión arterial en decúbito basal y tras captopril en pacientes con adenoma

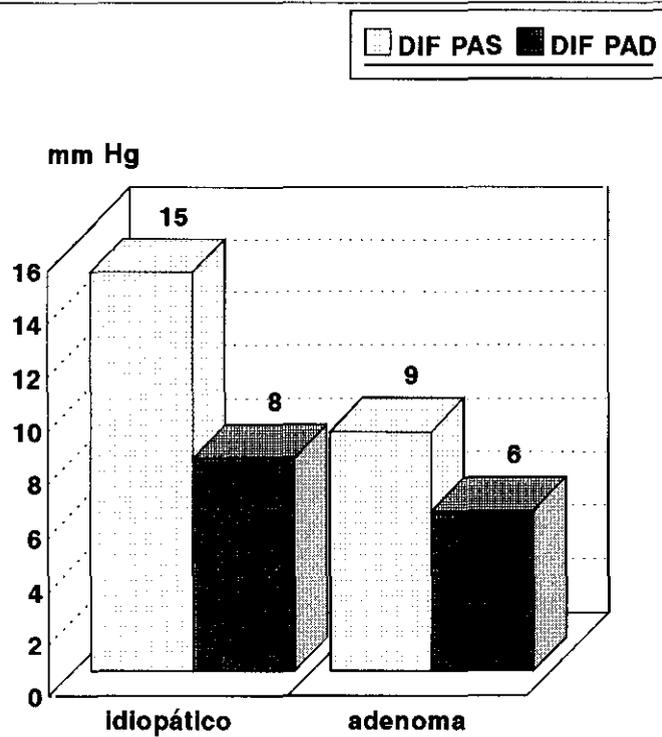
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



n=74

Figura 17. Tensión arterial en decúbito basal y tras captopril en hiperaldosteronismos Idiópáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



NS

Figura 18. Variación de la tensión arterial tras captopril en adenomas e idiopáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

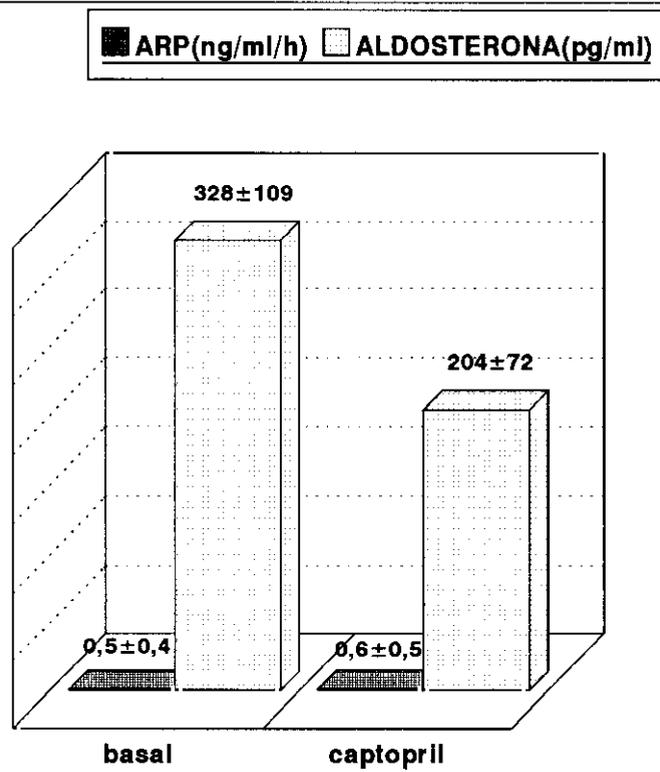


Figura 19. Valores de aldosterona y actividad de renina (ARP) basales y tras captopril en idiopáticos.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

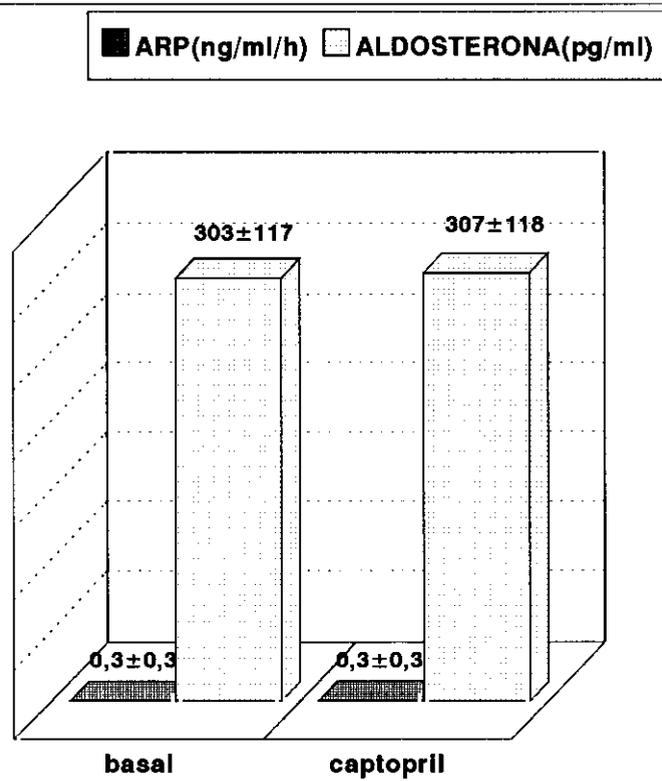


Figura 20. Aldosterona y actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en pacientes con adenoma

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

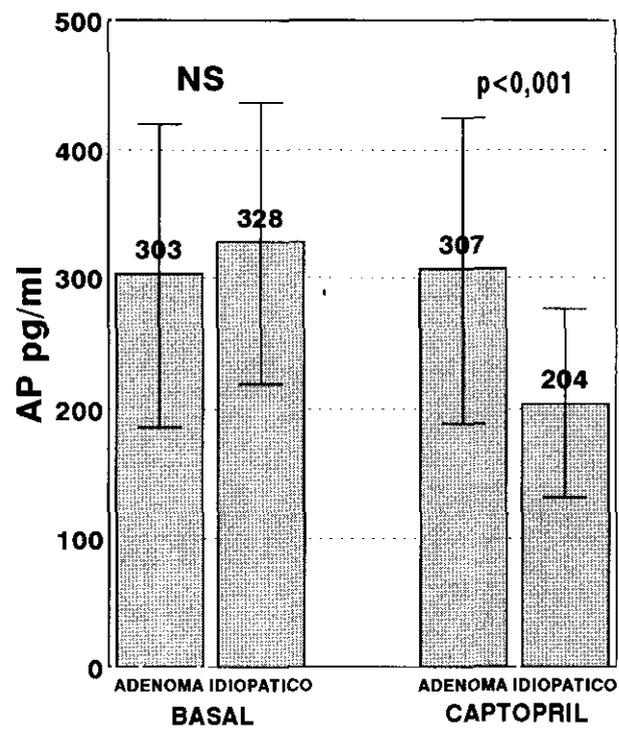
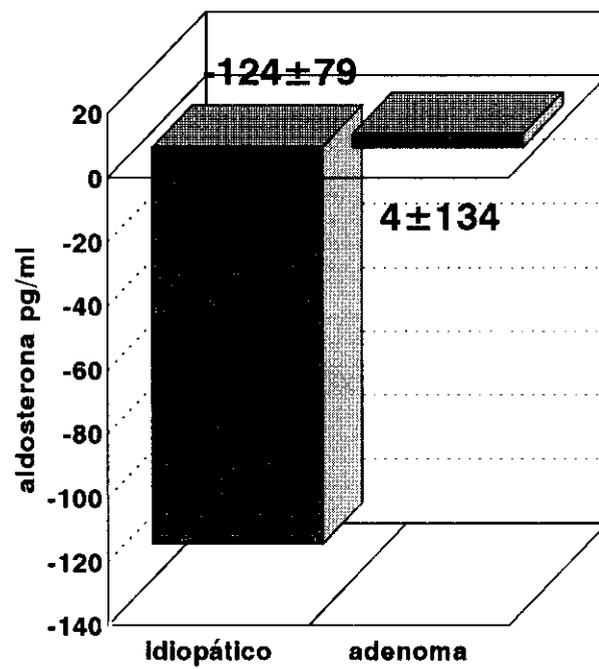


Figura 21. Aldosterona (AP) basal y tras captopril en pacientes con adenoma e idiopáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO



$p < 0,001$

Figura 22. Variación de la aldosterona tras captopril en adenomas e idiopáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

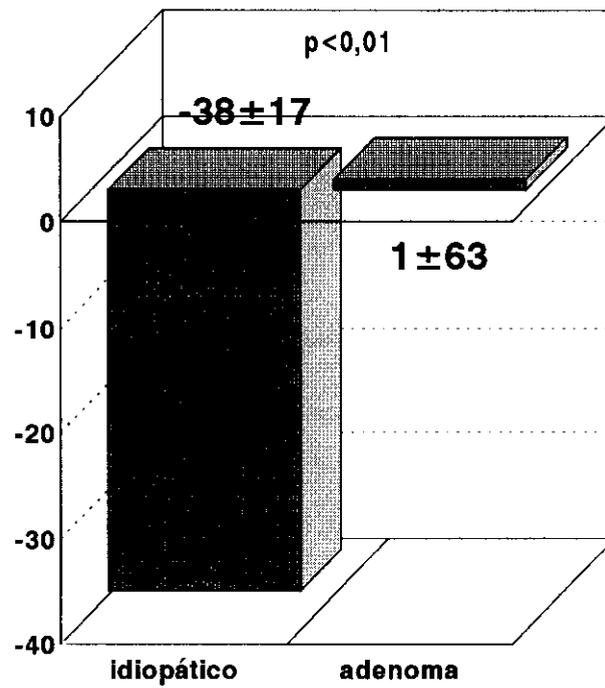


Figura 23. Porcentaje de variación de la aldosterona tras captopril en adenomas e idiopáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

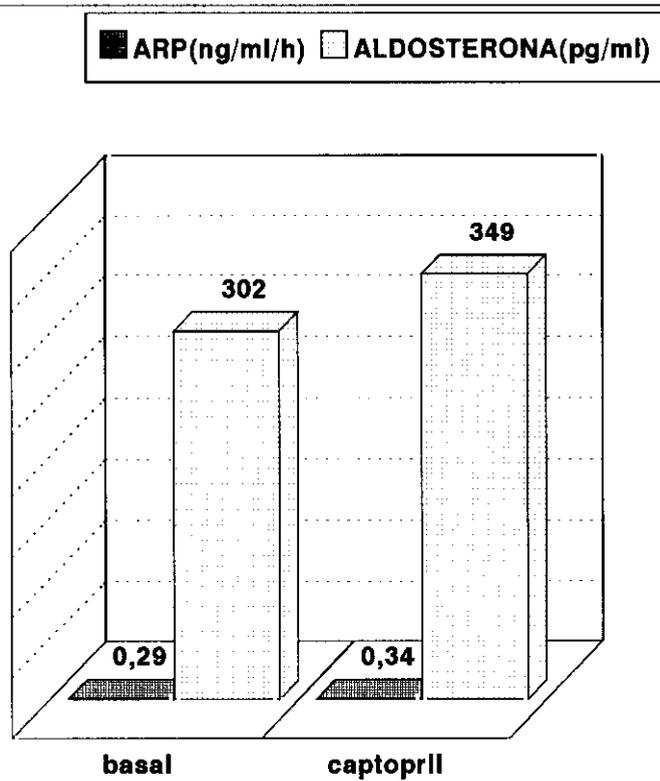


Figura 24. Aldosterona y actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en hiperplasias primarias

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

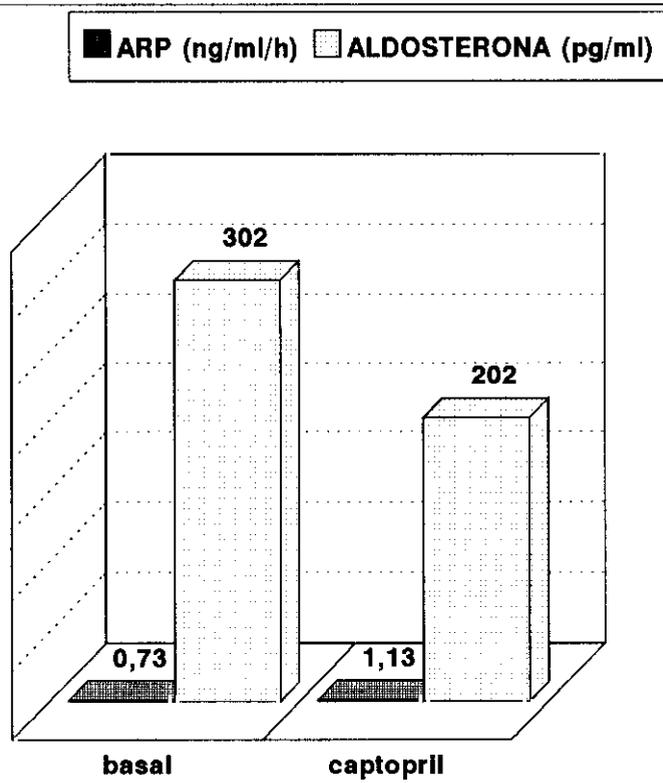


Figura 25. Aldosterona y actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en adenomas sensibles a la renina

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

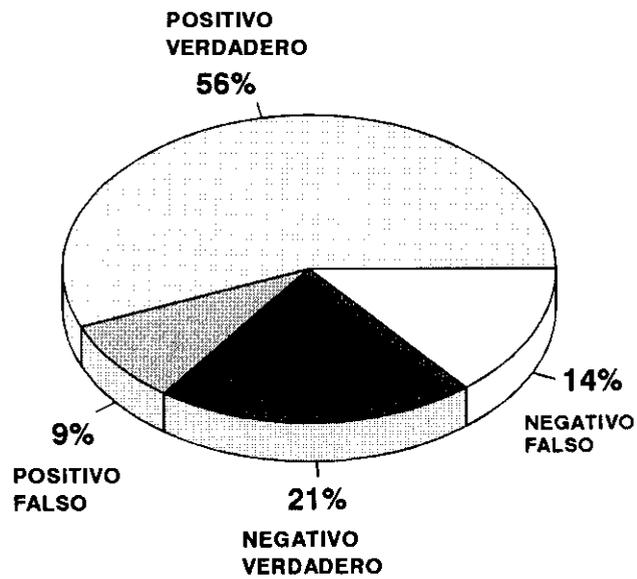


Figura 26. Fiabilidad de la prueba de captopril en el diagnóstico de adenoma o primario.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

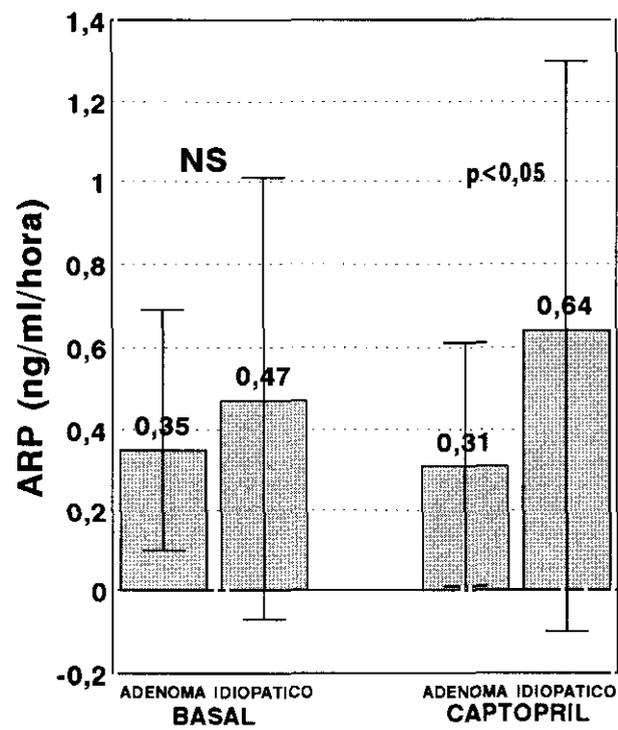


Figura 27. Actividad de renina (ARP) basal y tras administración de captopril en adenomas e idiopáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

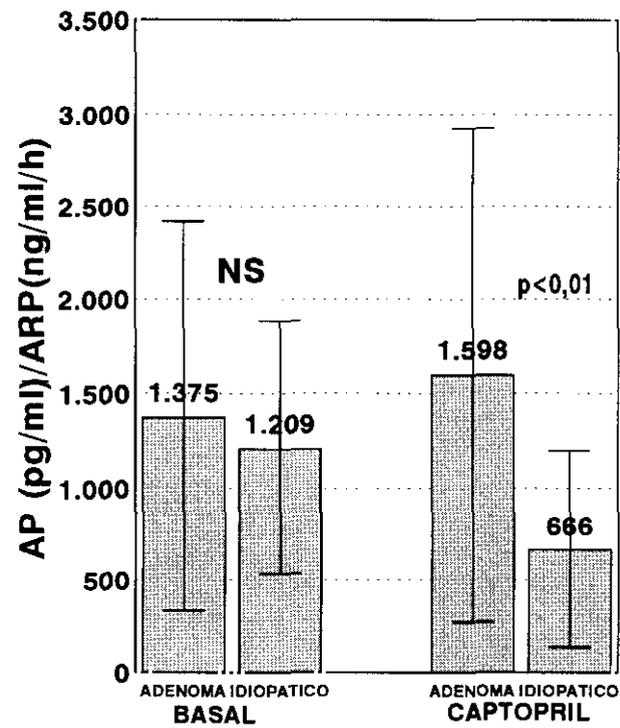


Figura 28. Índice aldosterona (AP) actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en adenomas e idiopáticos

5.3. TEST POSTURAL.

Los resultados del test postural en cuanto a variación de las cifras de aldosterona (AP), una vez corregidos en función de la variación del cortisol, en cada grupo etiológico se indican en la Tabla IV. Este dato se utilizó para identificar los pacientes con hiperplasia primaria y los pacientes con adenomas que responden a la renina.

En el 42% de los pacientes en que se realizó, se registró una elevación de las cifras de cortisol. En estos casos se consideró como valorable el resultado de sustraer a la variación de AP expresada como porcentaje, el porcentaje de incremento del cortisol durante la prueba.

Evidenció además un comportamiento diferente de los adenomas productores de aldosterona de los hiperaldosteronismos idiopáticos (Figuras 29, 30 y 31). Así el 83% de los adenomas presentan incrementos inferiores al 30% de los valores basales de AP. Estos valores basales, que ya eran elevados, se incrementaron en un promedio del 15% (15 ± 17).

Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático presentaron un incremento promedio de los valores de AP muy superior, del 81% (81 ± 49).

Los pacientes con hiperplasia primaria presentaron una elevación promedio del 22%.

La presencia de un incremento superior del 30% se asocia en un 89% de los casos a una etiología que no es corregible quirúrgicamente (hiperaldoesteronismo idiopático). La variación de la AP inferior al 30% se da en pacientes en los que, en todos los casos, podría ser valorada la posibilidad de tratamiento quirúrgico (adenomas, hiperplasias primarias).

Por tanto, la eficiencia de la prueba postural para identificar las formas etiológicas susceptibles de tratamiento quirúrgico es del 89%, con un porcentaje de falsos negativos del 11%. La sensibilidad resultó en un 83% con un valor predictivo negativo del 73% (Figura 32).

La actividad de renina plasmática (ARP) estaba más suprimida en los adenomas, $0,27 \pm 0,12$ ng/ml/h frente a $0,40 \pm 0,25$ de los idiopáticos, pero la diferencia no era significativa. Si lo era si se valora la ARP tras el efecto postural, $0,23 \pm 0,05$ los adenomas, $0,80 \pm 0,73$ ng/ml/h los idiopáticos ($p < 0,01$) (Figura 33 y 34).

No se evidenció de utilidad la valoración del cociente AP/ ARP a lo largo de la prueba.

TABLA IV
Prueba postural
Variación de aldosterona

| % VARIACION ALDOSTERONA * | ADENOMA | ADENOMA SENSIBLE | PRIMARIO | IDIOPATICO |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|
| >40% | 0% | 67% | 0% | 89% |
| >30%<40% | 0% | 33% | 0% | 11% |
| >20%<30% | 50% | 0% | 0% | 0% |
| <20% | 50% | 0% | 100% | 0% |

***corregida según variación cortisol**

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

■ ADENOMA ▨ IDIOPATICO

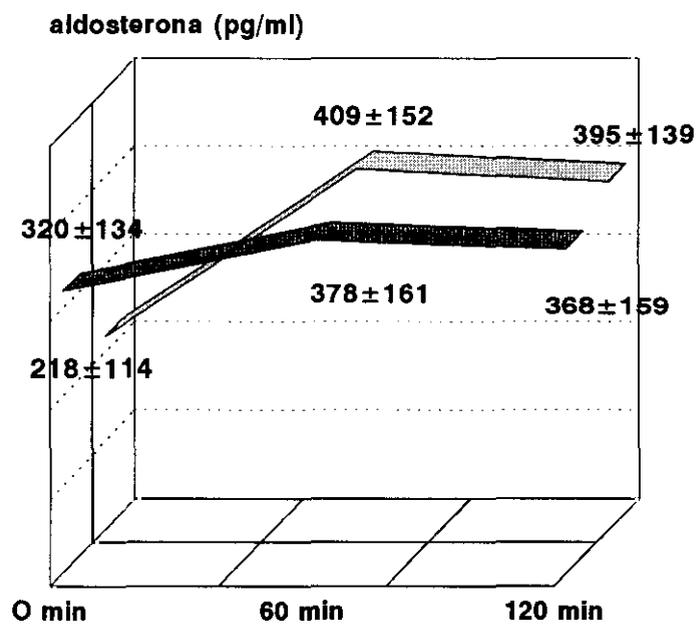
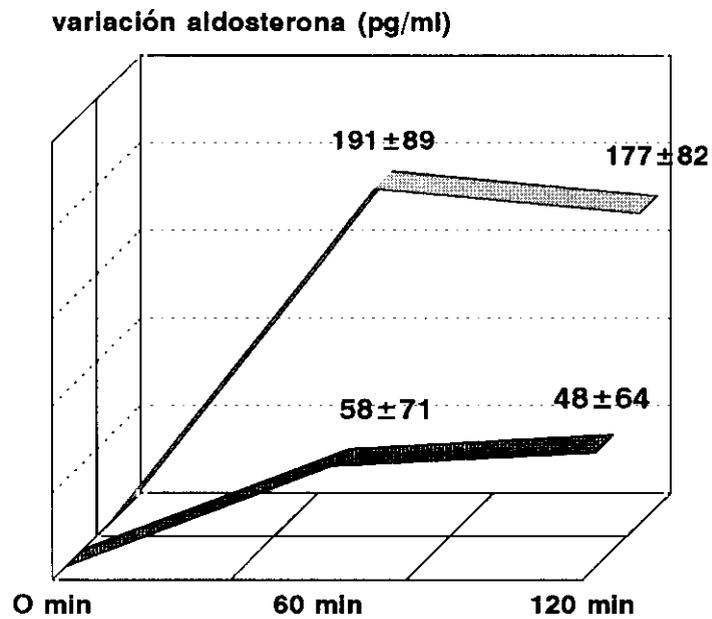


Figura 29. Valores de aldosterona en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

■ ADENOMA ▨ IDIOPATICO

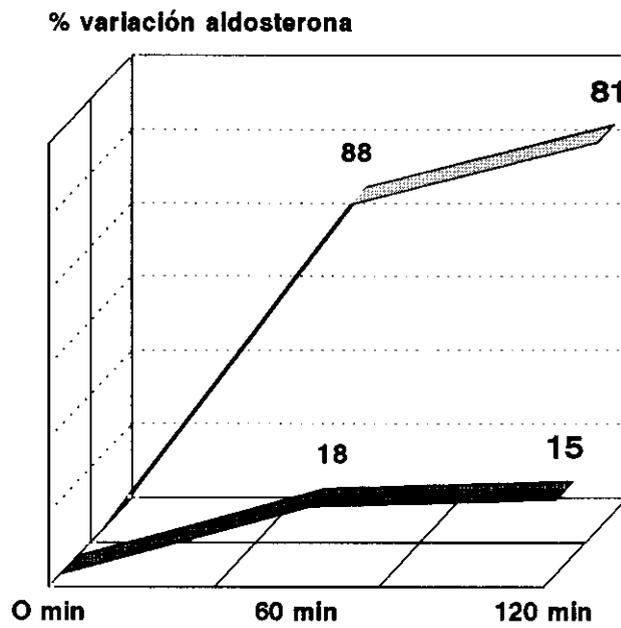


$p < 0,05$

Figura 30. Variación de la aldosterona en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

■ ADENOMA ■ IDIOPATICO



$p < 0,01$

Figura 31. Variación porcentual de la aldosterona en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

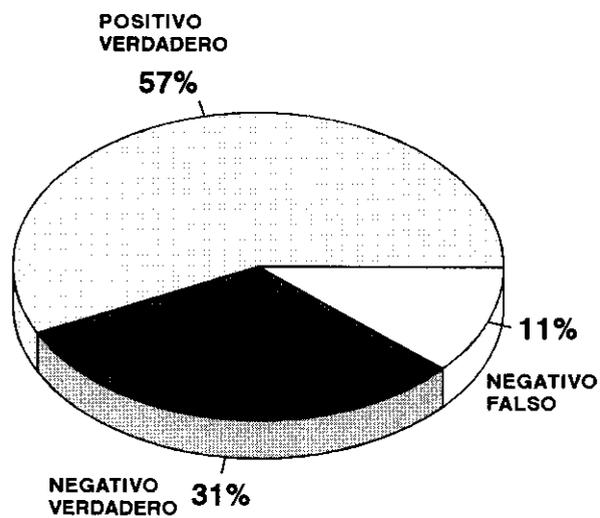


Figura 32. Fiabilidad de la prueba postural en el diagnóstico de adenomas o primarios

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

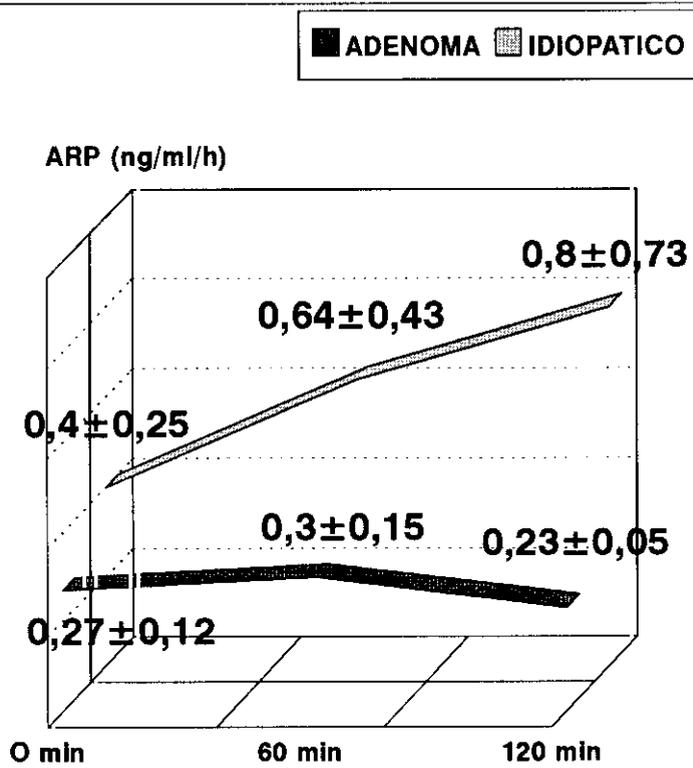
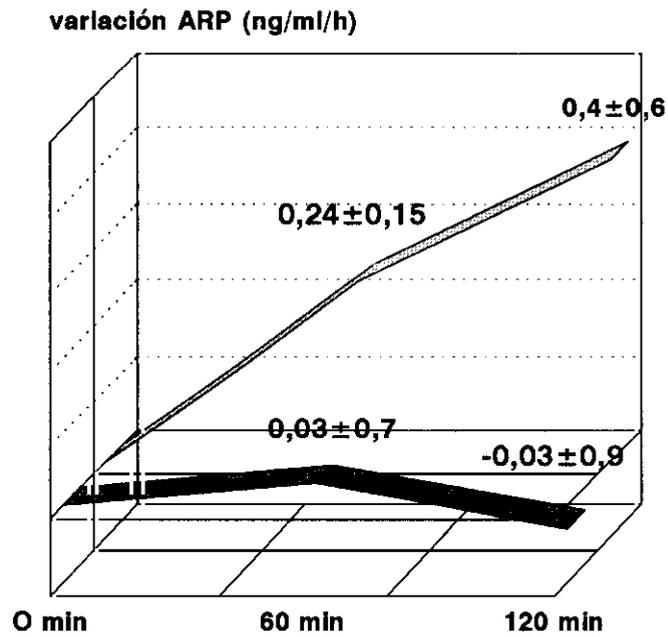


Figura 33. Valores de actividad de renina (ARP) en la prueba postural en adenomas e idiopáticos

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

■ ADENOMA ▨ IDIOPATICO



$p < 0,05$

Figura 34. Variación de la actividad de renina (ARP) en la prueba postural en adenomas e idiopáticos

5.4. TEST CON NUVACTHEN.

Los resultados obtenidos con esta prueba de estimulación en la variación de aldosterona (AP) se indican en la Figura 35. Se observa que no diferían entre adenomas e hiperplasias.

Ambos grupos presentaron un incremento de la AP, que fue algo superior en los adenomas pero sin diferencia significativa (154 ± 136 vs 140 ± 76 pg/ml).

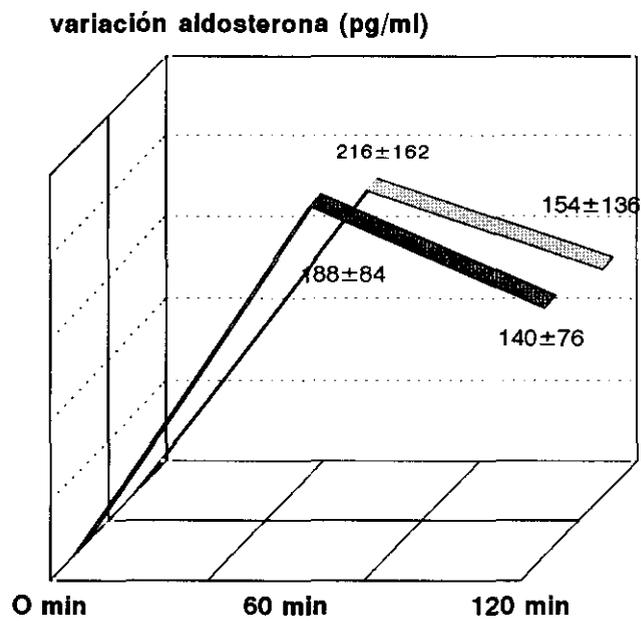
No había diferencias significativas en las cifras de actividad de renina plasmática (ARP) basales ni a lo largo de la prueba.

El incremento de cortisol respecto a los valores basales en la prueba fue similar en adenomas e idiopáticos (20 ± 15 vs 24 ± 7 ug/dl, NS).

Los valores de androstendiona basales ($1,0 \pm 0,7$ vs $0,6 \pm 0,4$, NS) y a lo largo de la prueba ($2,2 \pm 0,6$ vs $2,5 \pm 1,3$, NS) tampoco difirieron en ambos grupos.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

■ ADENOMA ▨ IDIOPATICO



NS

Figura 35. Variación de la aldosterona en la prueba con Nuvacthen en adenomas e idiopáticos

5.5. CATETERISMO SUPRARRENAL.

Se realizó cateterismo en 46 pacientes. En el 15% de las exploraciones no se pudo canalizar la suprarrenal derecha por dificultades técnicas en la exploración.

Los pacientes con adenoma evidenciaron la lateralización característica con valores de aldosterona (AP) en el lado patológico de 5183 ± 3329 pg/ml, superiores al del lado sin adenoma, 1471 ± 2572 .

La diferenciación era superior utilizando la relación AP / cortisol entre ambos lados. Así el cociente AP / cortisol entre ambos era, en los pacientes con adenoma, $6,2 \pm 3,6$. Los pacientes sin lesión unilateral presentaban una relación de 1,2 ($p < 0,05$).

5.6. PRUEBAS DE IMAGEN.

Se realizó tomografía computarizada (TC) en todos los pacientes valorados.

Se evidenció glándulas suprarrenales normales o bilateralmente aumentadas, es decir sin lesión unilateral sugestiva de adenoma, en 41 pacientes. De éstos, 36 eran verdaderos negativos y en 5 la ausencia del hallazgo de lesión unilateral eran falsos negativos, ya que el paciente fue finalmente diagnosticado de adenoma en base a los hallazgos de la gammagrafía, cateterismo suprarrenal y/o anatomía patológica de los pacientes intervenidos.

Por el contrario, en 33 pacientes se interpretó que existía una lesión en la TC que por su morfología podía interpretarse como un adenoma. En 24 pacientes este hallazgo fue corroborado por las demás exploraciones localizadoras y en 9 discrepaban por lo que se consideraron falsos positivos (Figura 36). La precisión global de la prueba fue del 81%.

También se realizó en todos los pacientes gammagrafía suprarrenal tras frenación con dexametasona.

En 29 pacientes esta exploración fue sugestiva de la presencia de un adenoma. En 25 pacientes el hallazgo fue confirmado por los demás datos localizadores y por tanto considerados verdaderos positivos. Los otros cuatro pacientes eran hiperplasias por lo que se trataban de falsos positivos.

En 45 pacientes no había datos lateralizadores. En 41 este hallazgo se confirmó en los demás datos utilizados para el diagnóstico etiológico, por tanto, verdaderos negativos. Los 4 restantes fueron diagnosticados de adenoma, es decir falsos negativos (Figura 37). La precisión global de la prueba fue de 89%.

Por tanto la TC sugería un diagnóstico erróneo en el 19% de los pacientes. La gammagrafía suprarrenal tras frenación con dexametasona tuvo un porcentaje de resultados equivocados inferior, 11%, aunque la diferencia no llega a alcanzar significación estadística (Tabla V).

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

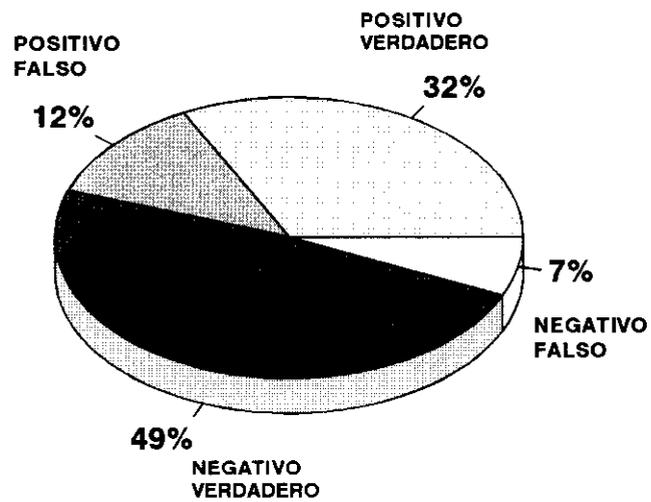


Figura 36. Fiabilidad de la Tomografía Computarizada en el diagnóstico de adenoma.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

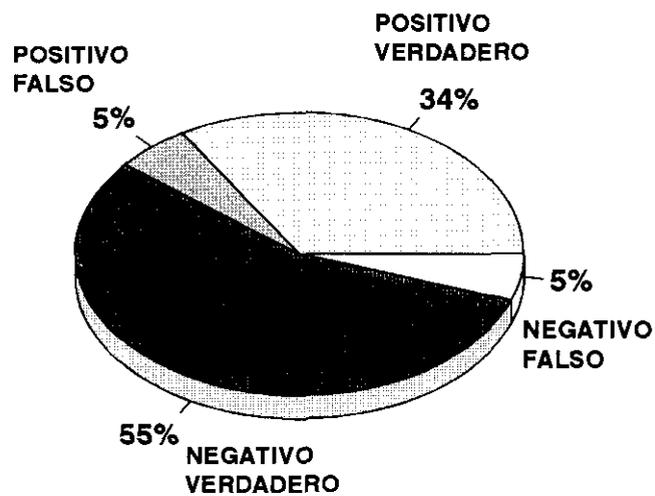


Figura 37. Fiabilidad de la gammagrafía en el diagnóstico de adenoma.

**TABLA V
PRUEBAS DE IMAGEN
EFICACIA
DIAGNOSTICA**

| | Tomografía computorizada | Gammagrafía dexametasona |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Sensibilidad | 83% | 86% |
| Especificidad | 80% | 91% |
| Valor predictivo positivo | 73% | 86% |
| Valor predictivo negativo | 88% | 91% |

5.7. RESUMEN DE RESULTADOS.

De los 74 pacientes estudiados con hiperaldosteronismo primario, 34 eran idiopáticos, 25 adenomas productores de aldosterona, 9 hiperplasias primarias, 4 adenomas sensibles a la renina y 2 hiperaldosteronismos supresibles con corticoides.

No había diferencias entre hiperplasias y adenomas en las cifras de presión arterial, determinaciones basales de iones en plasma, aldosterona, actividad de renina plasmática, ni en el grado de repercusión visceral.

Si había un comportamiento distinto entre los dos principales grupos etiológicos en el test de captopril. La aldosterona plasmática tras la administración de captopril descendía en los idiopáticos a diferencia de los adenomas e hiperplasias primarias que no presentaban ese descenso ($p < 0,001$, variación de la aldosterona postcaptopril en adenomas respecto a idiopáticos).

Las variaciones de la aldosterona plasmática en el test postural, corregidas con las variaciones de cortisol, demostró en el 80% de los hiperaldosteronismos no debidos a adenomas un incremento de aldosterona superior al 30% respecto a los valores basales, frente al 14% de los adenomas ($p < 0,001$).

El test de Nuvacthen no resultó un estudio de utilidad en la diferenciación de las formas etiológicas subsidiarias de tratamiento quirúrgico de las que deben seguir tratamiento médico.

En el cateterismo suprarrenal, realizado en 46 pacientes, no se consiguió cateterizar la suprarrenal derecha en el 15%, no presentando morbilidad significativa asociada.

A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada (TC) y una gammagrafía suprarrenal con frenación previa con dexametasona. En la TC los falsos positivos fueron el 12% y los falsos negativos el 7%, mientras que en la gammagrafía suprarrenal el 5% tanto los falsos positivos como los falsos negativos.

La precisión de las pruebas evaluadas en la diferenciación de adenomas e hiperplasias primarias, etiologías susceptibles de ser tratadas mediante cirugía, de los hiperaldosteronismos idiopáticos, fue para el test de captopril del 77%, test postural 89%, tomografía computarizada 81% y para la gammagrafía suprarrenal con frenación con dexametasona del 89%.

DISCUSSION

El hiperaldosteronismo primario es un síndrome de hiperfunción mineralocorticoide que es preciso, en primer lugar, saber diferenciar de otras formas de hipertensión arterial y en segundo lugar, hay que diagnosticar su causa.

La importancia del reconocimiento del hiperaldosteronismo primario radica, como en otras formas de hipertensión secundaria, en la posibilidad de establecer un tratamiento específico, o incluso la curación definitiva de la enfermedad en los pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Tanto para el despistaje como para establecer el diagnóstico etiológico, se han utilizado diversas pruebas y determinaciones cuya precisión y lugar en los protocolos diagnósticos no es unánime. El interés y la polémica que el hiperaldosteronismo primario provoca se demuestra por el hecho de que "probablemente ha generado un número de publicaciones igual al número de pacientes en los que causa hipertensión" (Kaplan, 1994).

El estudio realizado intenta caracterizar en los pacientes con hiperaldosteronismo primario en base a datos clínicos, bioquímicos, pruebas funcionales y de imagen, los distintos tipos etiológicos y por tanto aquellos casos susceptibles de ser curados por tratamiento quirúrgico mediante adrenalectomía unilateral.

Las distintas etiologías que pueden originar el hiperaldosteronismo primario no han sido bien reconocidas y caracterizadas hasta hace pocos años. La descripción original del síndrome realizada por Conn hace 40 años, consideraba que el nuevo cuadro clínico tenía su origen en la producción excesiva por un tumor suprarrenal de un corticoide que retenía sodio y que podía ser curado mediante adrenalectomía (Conn, 1955). A principios de la década de los 70, varios autores constataron pacientes que presentaban el cuadro clínico, pero que no tenían adenoma sino una hiperplasia adrenal bilateral (Baer et al, 1970; George et al, 1970) y en los que no habría respuesta al tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos (McLeod et al, 1989). En los años 80 se fue conociendo una mayor heterogeneidad fenotípica, expresada en la distinta capacidad de respuesta a la angiotensina. Así se describieron pacientes con hiperplasia bilateral que tenían un comportamiento bioquímico característico de un adenoma y que podían ser curados mediante adrenalectomía unilateral, las hiperplasias primarias (Banks et al, 1984; Ganguly et al, 1980; Irony et al, 1990). También se describieron adenomas con comportamiento típico de hiperplasias, que se han denominado adenomas productores de aldosterona que responden a la angiotensina (Gordon et al, 1987; Irony et al, 1990),

y que como el grupo anterior pueden ser curados mediante adrenalectomía (Biglieri et al, 1989). Otro tipo poco común es el aldosteronismo supresible con corticoides (Sutherland et al, 1966). Debido al reciente conocimiento de algunos de estos tipos la frecuencia de cada uno de ellos no es bien conocida.

En nuestro estudio eran adenomas el 39%, presentando el 5% respuesta a la renina demostrada en la prueba postural, y el 61% hiperplasias, de las cuales el 46% eran idiopáticas, el 12% primarias en base a su comportamiento en la prueba postural, y dos casos (3%) eran hiperaldosteronismos supresibles por corticoides. Destaca la menor frecuencia relativa de adenomas en comparación con otras series (Fontes et al, 1991). Este hecho, coincidente con otros autores (Streeten et al, 1979), probablemente se debe a la realización de despistaje sistemático que permite reconocer formas menos severas, más frecuentes entre los idiopáticos que en los adenomas (Young et al, 1990).

Diversos aspectos clínicos en el hiperaldosteronismo primario presentan cierta controversia. Los pacientes descritos en esta serie son en su mayoría, como para la generalidad de los autores, hipertensos ligeros-moderados (76% de los casos) y, en general, fácilmente controlables con el tratamiento médico. Sin embargo otros

autores presentan casuísticas en los que una proporción apreciable tienen hipertensión severa (Lins y Adamson, 1987) y difícilmente controlable con el tratamiento (Bravo et al, 1988). Así el 30 % de los pacientes de la serie de Bravo fueron evaluados por incapacidad para obtener unos valores tensionales adecuados con tratamiento convencional (Bravo et al, 1983). Algunos autores destacan la larga evolución de la hipertensión hasta el diagnóstico etiológico, sobre todo considerando que se trata de una enfermedad potencialmente curable (Conn et al, 1974). Posiblemente ésto es debido a que en muchas ocasiones sólo se sospecha el síndrome en pacientes con hipopotasemia franca, permitiendo que no se identifique el proceso por períodos prolongados a pesar de que el paciente esté bajo supervisión médica (Lins y Adamson, 1986).

La edad en el momento del diagnóstico en los pacientes estudiados fue en promedio de 53 ± 9 años, con mayor agregación en la quinta y sexta décadas de la vida, discretamente superior a otras series en las que predominan los pacientes en la cuarta y quinta décadas (Kaplan, 1994). Clásicamente se considera que es más frecuente en mujeres (Fontes et al, 1991; Kaplan, 1994), aunque otras series, como la actual con un 51 % de mujeres y 49 % de varones, presentan una distribución equilibrada (Gleason et al, 1993;

Weigel et al, 1994) o incluso predominio de varones (Bravo et al, 1983).

PRUEBAS DE DESPISTAJE

La hipopotasemia no parece un hallazgo lo suficientemente sensible ni específico para ser considerado idóneo en el screening, por la elevada proporción de pacientes con cifras normales de potasio en pacientes con hiperaldosteronismo primario (Weinberger, 1984). En la literatura la cifra es muy variable en las distintas series, habiéndose referido desde el 7 hasta el 67% (Hiramatsu et al, 1981; Young et al, 1990).

En nuestra serie se registraron cifras normales de potasio en el 54%, en el rango de lo descrito en la literatura, pero de las más elevadas, lo que probablemente se deba a la realización de despistaje sistemático de hiperaldosteronismo en todos los pacientes hipertensos estudiados.

Si la eliminación de potasio en la orina de veinticuatro horas es superior a 30 mmol, en presencia de hipopotasemia, es muy probable que pueda demostrarse un exceso de mineralocorticoides. Cifras inferiores, siempre que la excreción de sodio sea superior a

100 mmol, lo que asegura que hay suficiente aporte de sodio, son más sugestivas de otras causas de hipopotasemia (Young et al, 1990). En nuestra serie la eliminación de potasio era en promedio elevada, 71 ± 25 mmol, especialmente en el grupo de pacientes con adenoma, 80 ± 33 mmol.

De menos utilidad es la tendencia a presentar valores de sodio en suero discretamente elevados o en el rango alto de la normalidad que muestran los pacientes con hiperaldosteronismo primario. Esto también fue analizado en nuestra serie, en la que el 24% tenía hipernatremia, por lo que no puede considerarse una determinación de screening, como ya se conoce por otros estudios (Streeten et al, 1979).

La actividad de renina plasmática (ARP) suprimida, característica del hiperaldosteronismo primario, tampoco ofrece en condiciones basales una fácil interpretación. Hasta un 29% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario pueden presentar una ARP no suprimida (Melby, 1984), y por otra parte hasta el 35% de los hipertensos esenciales tienen una ARP baja (Bravo et al, 1983; Young et al, 1990).

El captopril, como inhibidor del enzima de conversión de angiotensina I, estimula la secreción de renina y suprime la producción de aldosterona. En los pacientes con hiperaldosteronismo primario esa respuesta está alterada, planteamiento utilizado para su uso en la diferenciación de los pacientes con hipertensión esencial. En nuestro estudio, la prueba de supresión con captopril se ha demostrado un procedimiento seguro, sin efectos adversos y aplicable a pacientes en régimen ambulatorio, con la trascendencia que esto implica al considerar la elevada prevalencia de la hipertensión arterial. Sin duda se trata de una prueba más simple en su realización y menos restrictiva que la prueba postural, que no es realizable en pacientes con hipertensión severa, retinopatía grado III ó IV, o en los meses siguientes a un episodio de insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (Weinberger, 1984). Su eficacia como prueba de despistaje no es unánime para todos los autores (Melby, 1984), aunque en algunos estudios se le atribuye una sensibilidad del 95-100% y una especificidad superior al 80% para el hiperaldosteronismo (Lyons et al, 1983; Muratani et al, 1986).

El test de captopril es además utilizado para el diagnóstico de la hipertensión renovascular habiéndose propuesto criterios bien definidos para su interpretación (Muller et al, 1986). Se reconoce una

elevada sensibilidad para esta prueba, que por tanto es de utilidad en dos de las principales etiologías de hipertensión arterial secundaria (Arnal, 1992; Gaul et al, 1989; Iwaoka et al, 1993).

CARACTERISTICAS GENERALES SEGUN TIPO ETIOLOGICO

Diversos autores han descrito peculiaridades clínicas y analíticas de los tipos del hiperaldosteronismo primario, aunque en ningún caso puede realizarse el diagnóstico diferencial en base a ellas (Bergman, 1990).

Algunas series describen una edad algo inferior en los pacientes con adenomas respecto a los pacientes con hiperplasias, entre 3 y 8 años menos en promedio (Blumenfeld et al, 1994; Fontes et al, 1991). En cuanto al sexo hay discrepancias, ya que si algunos encuentran un predominio de mujeres en los adenomas (Fontes et al, 1991; Obara et al, 1992), para otros la distribución es equilibrada (Weigel et al, 1994; Blumenfeld, 1994), al igual que en los pacientes con hiperplasia (Blumenfeld et al, 1994; Fontes et al, 1991).

En la casuística estudiada no había diferencias ni en edad, ni en sexo, ni en las cifras basales de presión arterial entre los grupos etiológicos.

Se ha descrito una frecuencia superior de hipopotasemia, que además es de mayor intensidad en los pacientes con adenomas que en los que presentan hiperplasias (Opocher et al, 1993; Weinberger et al, 1979). Así Blumenfeld y colaboradores encuentran niveles de potasio inferiores a 2,8 mmol/L en el 44% de los pacientes con adenomas y en sólo el 9% de los pacientes con hiperplasia (Blumenfeld et al, 1994).

Nosotros no encontramos esa diferencia ni demostramos la existencia de relación entre los valores de potasio y las cifras de aldosterona plasmática.

Tampoco evidenciamos diferencias en las cifras promedio de ARP según la etiología del hiperaldosteronismo. Blumenfeld y cols. (Blumenfeld et al, 1994) en su serie de 82 pacientes con hiperaldosteronismo primario encontraron dos pacientes con adenomas y tres con hiperplasia cuya ARP era superior a 1,0 ng/mL/hora, pero el 71% de los pacientes con adenomas presentaban valores inferiores a 0,2 ng/mL/hora frente a sólo el 41% de los adenomas. El hallazgo de que el nivel promedio de ARP antes del tratamiento era inferior en pacientes que luego fueron curados mediante adrenalectomía, ha llevado a proponer este parámetro como predictor de los pacientes que requerirán tratamiento médico después

de la intervención (Blumenfeld et al, 1994). Bravo y cols. han encontrado en el 20% de pacientes con adenomas y en el 60% de pacientes con hiperplasias una ARP no suprimida, de 1,0 a 5,0 ng/mL/hora (Bravo et al, 1983).

Se han dado diversas explicaciones sobre la discrepancia de los valores de ARP en el hiperaldosteronismo primario. Una primera razón puede ser que sólo se investiga un posible hiperaldosteronismo en pacientes con ARP. Además considerando que la mayoría de los hipertensos han seguido tratamientos que estimulan la secreción de renina, puede ser difícil después de un tratamiento prolongado alcanzar una auténtica situación basal, ya que permanece un efecto residual (Bravo et al, 1983).

INDICE ALDOSTERONA/ACTIVIDAD DE RENINA

La elevación del índice aldosterona plasmática / ARP es un indicador de si la ARP se corresponde con las concentraciones de aldosterona y por tanto si su secreción es autónoma. El procedimiento es simple, sólo se requiere una muestra de sangre venosa y preferiblemente antes de iniciar tratamiento farmacológico. En lo que existe una considerable controversia es en la precisión de esta prueba.

Algunos estudios describen un apreciable solapamiento entre los pacientes con hipertensión arterial esencial y los que presentan hiperaldosteronismo primario, aunque suele establecerse en 20, si la aldosterona se expresa en ng/dl, y en 900, si la aldosterona se expresa en pmol/L, el valor de la razón por encima del cual debe seguirse un estudio adecuado para descartar hiperaldosteronismo primario (Halmet et al, 1985; Young et al, 1990). Hay que destacar que se han propuesto distintos valores como punto de diferenciación de la hipertensión esencial y en la diferenciación de los distintos tipos de hiperaldosteronismo primario. Otros autores sin embargo conceden a esta razón una precisión absoluta en la separación de los pacientes con hiperaldosteronismo primario de aquellos con hipertensión esencial e individuos normales (Weinberger, 1984), y además permite distinguir las dos etiologías más habituales (Weinberg y Fineberg, 1993). Una reciente revisión no ha encontrado de utilidad esta razón en distinguir adenomas e hiperplasias por el grado de solapamiento de los valores, ni fue útil en la predicción del resultado del tratamiento quirúrgico en cuanto a la curación de la hipertensión (Blumenfeld et al, 1994).

En nuestra serie la razón aldosterona / ARP en condiciones basales presentó un amplio intervalo entre los pacientes con

hiperaldosteronismo y no permitió la diferenciación entre adenomas e hiperplasias.

TEST DE CAPTOPRIL

La administración de un inhibidor de la enzima de conversión en una única dosis como prueba diagnóstica en el hiperaldosteronismo primario es relativamente reciente. Lyons y colaboradores (Lyons et al, 1983) publicaron un estudio sobre doce pacientes con hiperaldosteronismo primario, un grupo de hipertensos esenciales y adultos sanos, en el que se administraban 25 mg de captopril con el fin de interrumpir el sistema renina-angiotensina y así disminuir los niveles circulantes de angiotensina II y evaluar su efecto sobre la aldosterona plasmática. En este estudio los hipertensos esenciales presentaron una disminución de la aldosterona plasmática que excedía el 50% a las dos horas, descenso que no presentaban los pacientes con hiperaldosteronismo primario que presentaban concentraciones superiores a 15 ng/dl. Observaron además que el índice aldosterona-ARP a las dos horas también es de utilidad en la distinción entre hipertensión esencial y la secundaria a hiperaldosteronismo primario. En efecto, los pacientes con un eje renina-angiotensina-aldosterona

normal, el bloqueo de la síntesis de angiotensina II debería disminuir la secreción de aldosterona e incrementar la ARP, con la consiguiente disminución del cociente aldosterona/ARP. En pacientes con una síntesis autónoma de aldosterona el cociente permanecería elevado, ya que el inhibidor de la enzima de conversión no inhibiría la liberación de aldosterona ni incrementaría la ARP crónicamente suprimida. Sin embargo en este estudio no consiguieron discriminar los pacientes con hiperplasia de los que tenían un adenoma (Lyons et al, 1983).

El mismo año otro grupo, en este caso europeo, en un estudio con 18-hiperaldosteronismos, de los que doce eran adenomas, si encuentran de utilidad el test de captopril en la diferenciación entre los distintos tipos etiológicos. Los adenomas se caracterizaron por una menor variación de las cifras de aldosterona. No identificaron en cambio ningún patrón característico en la respuesta tensional tras la administración de captopril (Thibonnier et al, 1983).

Otros estudios han reevaluado el test considerando en general su eficacia en la diferenciación de la hipertensión esencial y con discrepancia en cuanto a su valor para distinguir adenomas e hiperplasias, si bien las series aportan un número reducido de casos (Hambling et al, 1992; Muratani et al, 1986; Wambach et al, 1992).

Nuestro estudio, sobre un número superior de pacientes que los estudios antes referidos, si evidenció diferencias de comportamiento según el grupo etiológico. Los pacientes con adenoma presentaron un descenso inferior de la presión arterial, una modificación de las cifras de aldosterona no significativa, a diferencia de los pacientes con hiperplasia, y una ARP postcaptopril más suprimida que los pacientes con hiperplasia idiopática. El índice aldosterona / ARP también siguió un comportamiento diferente, ya que los hiperaldosteronismos idiopáticos presentaron un descenso acusado respecto a los valores basales que no se dio en los adenomas. Empleamos dos criterios para interpretar el valor de la prueba en la distinción entre formas susceptibles de ser tratadas quirúrgicamente, adenomas e hiperplasias primarias, de aquellas sólo deben seguir tratamiento médico, idiopáticos. Uno de ellos fue la elevación postcaptopril de la aldosterona o descenso inferior al 30%, con lo que la sensibilidad fue del 80%, la especificidad del 71% y la precisión global del 77%. También evaluamos la prueba buscando la mayor especificidad, para lo que consideramos como criterio de positividad que la aldosterona plasmática postcaptopril fuera superior a 300 pg/ml y el cociente aldosterona / ARP superior a 600, siendo así la sensibilidad de sólo el 50%, pero con una especificidad del 100% y

la precisión global del 74%. Es decir, todos los casos que cumplían los parámetros de positividad en esta segunda valoración de la prueba eran adenomas o hiperplasias primarias. Además el test diferenció los adenomas sensibles a la renina, que se comportaron como los hiperaldosteronismos idiopáticos, de los adenomas productores de aldosterona.

TEST POSTURAL

El descenso postural anómalo o no variación de la aldosterona plasmática frecuentemente asociado con un adenoma unilateral fue inicialmente descrito por Ganguly y colaboradores (Ganguly et al, 1973) y confirmado por Biglieri y colaboradores (Biglieri et al, 1974). Se atribuye al mayor efecto modulador de la ACTH sobre la producción de aldosterona. Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático y adenoma que responde a la renina, al mantener su respuesta al sistema renina-angiotensina, presentan incrementos acusados de la aldosterona ante discretos incrementos de la actividad de renina, como la que se produce en la prueba postural. Las diferencias de comportamiento con la prueba postural se acentúan tras la expansión de volumen (Vaughn et al, 1981). Sin embargo, al irse

incrementando la experiencia con esta prueba, no se demostró la fiabilidad absoluta que inicialmente se le atribuyó, especialmente por la existencia de falsos negativos. En una revisión de 246 pacientes cuyo diagnóstico se confirmó quirúrgicamente procedentes de 16 estudios de la literatura, la precisión de la prueba postural fue del 85% (Young et al, 1990). Por tanto se considera que un descenso postural en la concentración de aldosterona es muy sugestivo de la presencia de un tumor, pero un incremento de la aldosterona no lo excluye. Una importante limitación en la interpretación de esta prueba se produce cuando existe liberación de ACTH con la consiguiente elevación durante la prueba del cortisol. En estos pacientes un incremento de la aldosterona plasmática no indica necesariamente respuesta al sistema renina-angiotensina. Para una correcta interpretación de la prueba se ha propuesto la administración de dexametasona la noche previa al estudio, para intentar evitar la liberación no deseable de ACTH (Ganguly et al, 1973), procedimiento que otros autores no han considerado adecuado (Hoefnagels et al, 1980). Recientemente se ha propuesto sustraer el porcentaje en que se incrementa el cortisol del porcentaje en que se incrementa la aldosterona (Fontes et al, 1991). Así se valorará la respuesta neta de la aldosterona al sistema renina-angiotensina, ya

que el porcentaje en que se incrementa la aldosterona plasmática y el cortisol en respuesta a la ACTH son similares (Kater et al, 1989). Utilizando este procedimiento de valoración y considerando un incremento de la aldosterona de menos del 30% en la prueba postural, un reciente estudio registró un valor predictivo positivo de la prueba del 87% para el diagnóstico de adenoma y del 98% para la predicción de respuesta al tratamiento quirúrgico, incluyendo adenomas e hiperplasias primarias (Fontes et al, 1991). Se mostró en cambio menos eficaz en predecir la curación de la hipertensión después de la cirugía (Blumenfeld et al, 1994).

En nuestro estudio, el 83% de los pacientes con adenomas productores de aldosterona tenían un incremento inferior al 30% o un descenso de la aldosterona con la prueba postural. En estos pacientes, la ARP no aumentó con el ortostatismo. Por el contrario, en el 75% de los pacientes sin adenoma, la aldosterona plasmática se incrementó con el ortostatismo ($p < 0,001$, comparado con los pacientes con adenomas), y la ARP también se incrementó (actividad en supino $0,40 \pm 0,25$ ng/mL por hora; actividad en ortostatismo $0,80 \pm 0,73$ ng/mL por hora). La eficiencia de la prueba en identificar los pacientes que podrían beneficiarse de la cirugía fue del 89%. Nuestros resultados son similares a los presentados por la mayoría de

los estudios que refieren una respuesta sugestiva en los adenomas del 72-87% (Blumenfeld et al, 1994; Fontes et al, 1991; Weinberger et al, 1979) y superior a la encontrada por otros que la sitúan en el 42-61% (Bravo et al, 1983; Lim et al, 1986), si bien no utilizan todos los autores los mismos criterios de valoración.

PRUEBAS DE IMAGEN

La tomografía computarizada (TC) es habitualmente la primera prueba que se realiza, una vez establecido bioquímicamente el diagnóstico de hiperaldosteronismo, para intentar determinar su etiología (Young et al, 1990). Inicialmente no se consideró de gran utilidad, pero era debido a la menor resolución de los primeros equipos (Linde et al, 1979).

La eficacia de la prueba en la presente casuística fue del 81% en concordancia con otros estudios de la literatura detalladamente revisados por Young y colaboradores (Young et al, 1990). Registramos una frecuencia de falsos negativos del 7%. Estos se explican por la frecuencia de adenomas de pequeño tamaño, menores de 10 mm especialmente en sujetos delgados, y por la asociación de adenomas con nódulos no secretores en la glándula contralateral que

hacen considerar erróneamente que el paciente tiene una hiperplasia (Hollack et al, 1991). Pero fueron algo más frecuentes los falsos positivos, 12%, lo que se justifica por la asociación de hiperplasias con macronódulos unilaterales que son equivocadamente diagnosticados como adenomas (Doppman, 1993; Doppman et al, 1992).

En todo caso y aún considerando todas las limitaciones, se acepta que los pacientes con criterios bioquímicos de hiperaldosteronismo primario y una lesión unilateral en la TC con la glándula contralateral normal pueden ser diagnosticados de adenoma e indicada la cirugía sin necesidad de realizar cateterismo. Sin embargo, en los pacientes en los que la TC es normal o sugiere hiperplasia estaría justificado la realización de estudios adicionales que permitan excluir que el paciente sea subsidiario de tratamiento quirúrgico (Blumenfeld et al, 1994; Doppman et al, 1992; Dunnick et al, 1993).

La otra prueba de imagen analizada en este estudio fue la gammagrafía suprarrenal. Utilizada ya desde hace años (Conn et al, 1971), su eficacia fue mejorada mediante la administración previa de dexametasona (Conn et al, 1976).

En nuestra serie la precisión de la prueba para la diferenciación entre adenoma e hiperplasia fue del 89% igual a la referida en otros estudios recientes (Gross y Shapiro, 1989) y superior a la de otros (Gleason et al, 1993). Los falsos negativos, el 5% en nuestro estudio, suelen deberse a adenomas de pequeño tamaño con una escasa captación del marcador (Nomura et al, 1990). Su precisión por tanto es algo superior a la de la TC, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, sobre todo en cuanto a especificidad, 91% vs 80%, y valor predictivo positivo, 86% vs 73%. No obstante por su coste, duración de la prueba y fiabilidad de otras técnicas, fundamentalmente la TC, se ha recomendado el uso de esta eficaz prueba sólo en los casos en que otros estudios diagnósticos no son concluyentes o son contradictorios (Young et al, 1990).

CATETERISMO SUPRARRENAL

Hasta el desarrollo de la TC, el procedimiento habitual, por su exactitud y por ser de los primeros usados, para diferenciar el hiperaldosteronismo debido a un adenoma del originado por una hiperplasia era el cateterismo suprarrenal con toma de muestras (Melby et al, 1967). La técnica tiene su morbilidad por el riesgo de

la cateterización, aunque menor que el de la venografía (Miller, 1993). Hay variaciones en las concentraciones de aldosterona plasmática en coincidencia con el cortisol, por lo que se determinan ambas y se comparan los cocientes entre ambas para obviar este hecho, además de que permite comprobar la correcta ubicación del catéter (Takasaki et al, 1987). Cuando se consigue canalizar la vena suprarrenal derecha, en nuestra serie en el 85 % de las exploraciones realizadas, se le atribuye una precisión en la diferenciación de adenomas de hiperplasias del 95% por lo que es la prueba más fiable (Melby, 1984). La mayoría de los autores, pero no todos (Gleason et al, 1993), por su dificultad técnica, carácter invasivo y la alta fiabilidad de otras pruebas, no creen necesario su utilización rutinaria y la reservan para aquellos casos en que otros estudios no permiten el diagnóstico (Bravo et al, 1983; Kaplan, 1994; Young et al, 1990).

ESTRATEGIA DIAGNOSTICA

La Figura 38 resume lo que podría ser una adecuada estrategia diagnóstica en base a los resultados obtenidos y la información recopilada. El test de captopril puede ser un primer paso para el

despistaje, que permite además una aproximación etiológica. Confirmado el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, la TC se ha constituido en la prueba localizadora inicial en la mayoría de los protocolos por su precisión, comodidad y en la actualidad amplia disponibilidad. En los pacientes en que ésta identifica con claridad una lesión unilateral solitaria de más de un centímetro, y sobre todo en los casos en los que el test de captopril sugiere adenoma, se puede indicar el tratamiento quirúrgico sin pruebas adicionales. En los pacientes en los que la TC no identifica con claridad una lesión unilateral, ya porque la exploración es normal, porque se visualiza un agrandamiento bilateral o porque se visualizan varias lesiones o una única de pequeño tamaño, deben realizarse estudios adicionales. La prueba postural y/o la gammagrafía suprarrenal, según los casos, nos aportarán nuevos datos que de no ser compatibles con la existencia de un adenoma, confirmarán el hiperaldosteronismo idiopático como etiología y el paciente seguirá tratamiento médico. Si la prueba postural y/o gammagrafía sugieren el diagnóstico de adenoma y la TC era normal, debe realizarse un cateterismo antes de decidir el diagnóstico y recomendar el tratamiento quirúrgico o no. En los casos en los que la TC sea normal y la gammagrafía no sugiere adenoma, pero la prueba postural registre un descenso anómalo de la

aldosterona, el diagnóstico más probable será el de hiperplasia primaria, que habitualmente estará corroborado en los resultados del test de captopril.

Estudios como la infusión de suero salino, la venografía suprarrenal o la prueba de estimulación con ACTH, han quedado excluidas de los protocolos diagnósticos. En los próximos años se establecerá definitivamente la fiabilidad y las indicaciones de estudios como el test de captopril, determinación de precursores de la aldosterona y metabolitos del cortisol, y de la resonancia magnética en el diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo primario.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

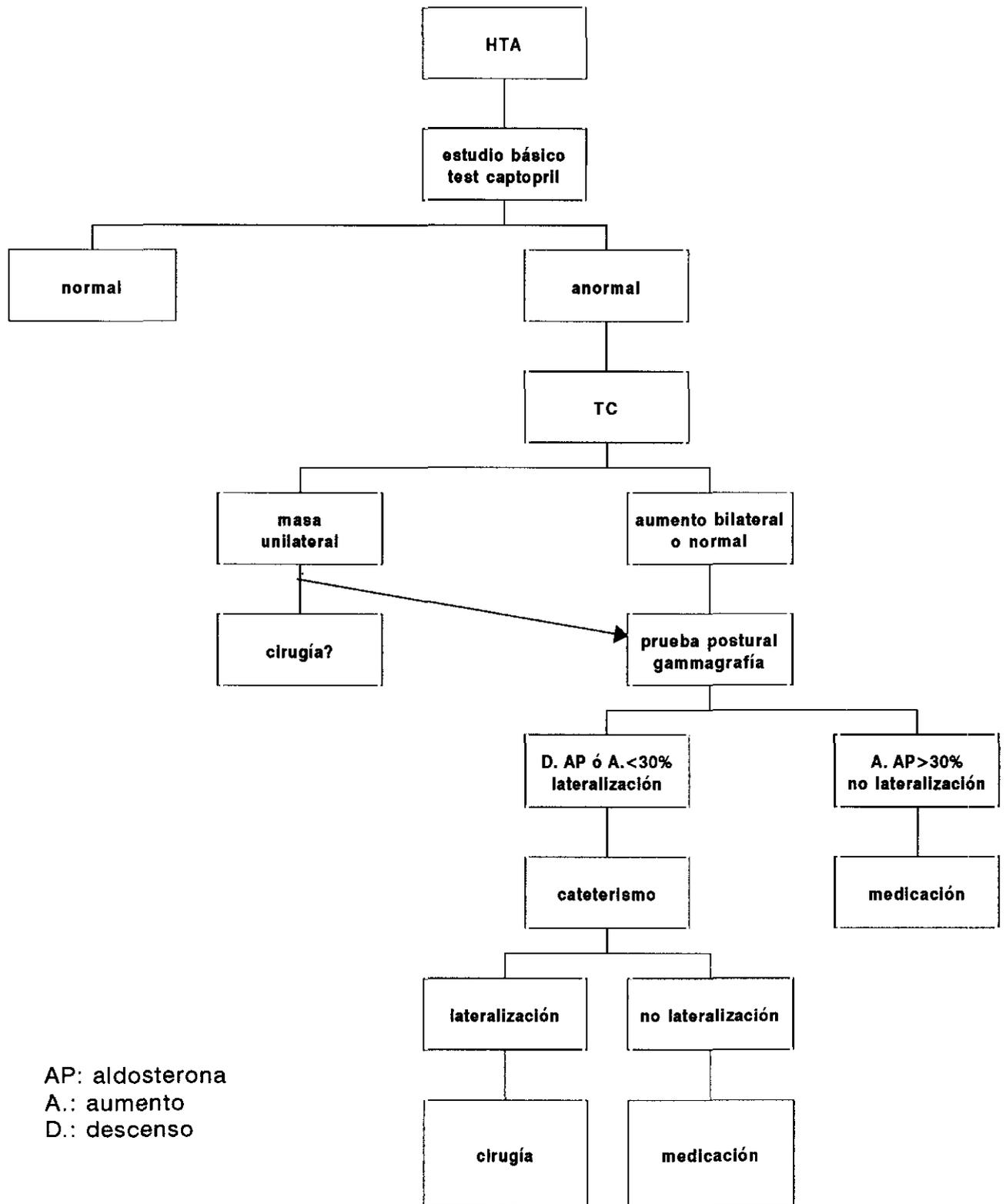


Figura 38. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento

CONCLUSIONES

1. Los métodos de despistaje de hiperaldosteronismo permite identificar pacientes hipertensos sin datos clínicos o analíticos sugestivos, que presentan este síndrome.
2. La utilización de estos métodos modifica la frecuencia de las distintas etiologías por lo que el hiperaldosteronismo idiopático pasa a ser la causa más frecuente y el adenoma al segundo lugar. Por otra parte las hiperplasias primarias alcanzan en la presente serie una frecuencia del 12% y los adenomas sensibles a la renina del 4%.
3. Los datos generales, edad, sexo, cifras de presión arterial, valores de la analítica general y hormonales, o el grado de repercusión visceral no permiten la diferenciación entre adenomas y formas bilaterales.
4. Los adenomas y las hiperplasias consideradas como grupo presentan un comportamiento diferenciado en la prueba postural. La precisión de esta prueba en la identificación de las formas etiológicas susceptibles de tratamiento quirúrgico fue del 89%.
5. Adenomas e hiperplasias no se diferenciaron de forma significativa en su comportamiento en la prueba de estimulación con Nuvacthen, por lo que no parece de utilidad su realización en el estudio del hiperaldosteronismo.
6. La variación de la presión arterial en respuesta al captopril fue superior en los idiopáticos a la que presentaron los adenomas, pero las diferencias no eran significativas.

7. El comportamiento de adenomas e hiperaldosteronismos idiopáticos en la prueba de supresión con captopril fue diferente, tanto en valores de aldosterona como de actividad de renina.

Los pacientes con adenoma productor de aldosterona no presentaban, en promedio, variación significativa de las cifras de aldosterona ni de la actividad de renina plasmática tras la administración de captopril respecto a las cifras basales.

Los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático presentaban, en promedio, un descenso significativo de las cifras de aldosterona, y un aumento que no alcanzaba la significación estadística de las cifras de actividad de renina plasmática.

8. Los pacientes con hiperplasia primaria presentaron un comportamiento similar a los adenomas productores de aldosterona en la prueba de supresión con captopril.

9. Los pacientes con adenoma sensible a la renina tuvieron un comportamiento que no difería del de los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático.

10. La precisión global del test de captopril en la diferenciación de adenomas e hiperplasias primarias de los idiopáticos se sitúa en torno al 75%, según el criterio de positividad de la prueba utilizado.

11. El cociente aldosterona/actividad de renina fue similar en los distintos grupos etiológicos estudiados. Sin embargo, después de la administración de captopril sí había diferencias significativas, ya que en promedio, los adenomas presentaban

escasa modificación de este cociente y los idiopáticos presentaban un marcado descenso.

12. Por la comodidad de su realización y su utilidad en el despistaje y en el diagnóstico etiológico, el test de supresión con captopril es una interesante opción en la valoración de pacientes con hiperaldosteronismo primario.

13. El cateterismo suprarrenal es una prueba con limitaciones por su carácter invasivo y la dificultad técnica de su realización, con un fracaso del 16% en la cateterización de la suprarrenal derecha en esta serie. Por otra parte la elevada fiabilidad de la gammagrafía tras frenación con dexametasona y de la tomografía computarizada hace innecesaria su realización en los casos que no existe discrepancia entre ambas pruebas.

14. En los casos en que existe discrepancia entre tomografía computarizada y la gammagrafía con frenación con dexametasona, esta última presentó una fiabilidad superior, fundamentalmente por la frecuencia de falsos positivos en la tomografía computarizada.

Estudios sobre el diagnóstico
etiológico del hipocaldosteronismo primario

DE LA CATEDRA DE AUTOPOR DON Antonio Muiño

MIGUEZ

OBTUVO POR NOTA LA CALIFICACION DE APTO CUM LAUDE

Madrid, 13 de Julio de 1955

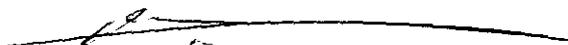
El Presidente,



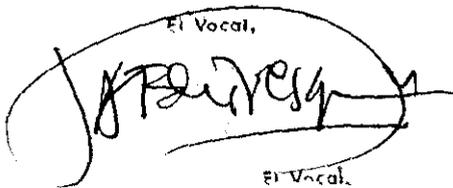
El Vocal,



El Vocal Secretario



El Vocal,



El Vocal,



BIBLIOGRAFIA

Abram M, Peltier P, Murat A, Chupin M, Dupas B, Gaillard, et al. Place respective de la tomодensitometrie surrenalienne et de la scintigraphie au norcholesterol radiomarque dans le diagnostic etiologique des hyperaldosteronismes primaires. Rev Med Interne 1993; 14: 691-697.

Aguilera G, Catt KJ. Loci of action of regulators of aldosterone biosynthesis in isolated glomerulosa cells. Endocrinology 1979; 104: 1046-1052.

Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of phaeochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. J Hum Hypertens 1988; 2: 187-189.

Arnal JF. Utilité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le diagnostic de l'hypertension artérielle. Rev Prat (Paris) 1992; 42: 2551-2556.

Arnold J. Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren. Arch Pathol Anat Physiol Klim Med 1886; 35: 64-107.

Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and

functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268-275.

Arteaga E, Biglieri EG, Kater CE, López JM, Schambelan M. Aldosterone producing adrenocortical carcinoma: preoperative recognition and course in three cases. *Ann Intern Med* 1984; 101: 316-321.

Arteaga E, Klein R, Biglieri EG. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *Am J Med* 1985; 79: 722-728.

Atarashi K, Mulrow PJ, Franco R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985, 76: 1807-1811.

Baer L, Sommers SC, Krakoff KR, Newton MA, Laragh JH. Pseudo-primary aldosteronism. An entity distinct from true primary aldosteronism. *Circ Res* 1970; 26-27 (Suppl 1): 203-220.

Balikian HM, Brodie HA, Dale SL, Melby JC, Tait JF. Effect of posture on metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 1630-1640.

Banks WA, Kastin AJ, Biglieri EG, Ruiz AE. Primary adrenal hyperplasia: a new subset of primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 783-785.

Barajas L. Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979; 237: F333-F343.

Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 1962; 33: 811-828.

Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JIS, Tree M. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med* 1976; 45: 401-410.

Beneyto C, López-Vidriero E, Rodríguez FJ. Métodos de estudio del sistema renina-angiotensina. En Rodríguez FJ, López-Vidriero E: *Lecciones sobre hipertensión*, vol 4. Madrid, Saned, 1988, pp 101-113.

Bergman B. Primary aldosteronism. Study of twenty-six operated cases. *Urology* 1990; 35: 393-398.

Biglieri EG. Spectrum of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 251-261.

Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Identification and implications of new types of mineralocorticoid hypertension. *J Steroid Biochem* 1989; 32 (1B): 199-204.

Biglieri EG, Kater CE. Steroid characteristics of mineralocorticoid hypertension. *Clin Chem* 1991; 37: 1843-1848.

Biglieri EG, Schambelan M. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 87.

Biglieri EG, Schambelan M, Brust N, Chang B, Hogan M. Plasma aldosterone concentration. Further characterization of aldosterone-producing adenomas. *Circ Res* 1974; 34 (suppl 1): I-183-I-189.

Blevins LS, Wand GS. Primary aldosteronism: an endocrine perspective. *Radiology* 1992; 184: 599-600.

Blumenfeld JD, Sealey J, Schlüssel Y, Vaughan D, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 877-885.

Boyd JE, Palmore WP, Mulrow PJ. Role of potassium in the control of aldosterone secretion in the rat. *Endocrinology* 1971; 88: 556-565.

Bravo EL. Primary aldosteronism. *Cardiol Clin* 1988; 6: 509-515.

Bravo EL. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 271-283.

Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC. Calcium channel blockade with nifedipine in primary aldosteronism. *Hypertension* 1986; 8 (suppl I): i91-i94.

Bravo EL, Fouad-Tarazi FM, Tarazi RC, Pohl M, Gifford RW, Vidt DG. Clinical implication of primary aldosteronism with resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(suppl 1): i207-i211.

Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary adosteronism. *Am J Med* 1983; 74: 641-651.

Brenner BM, Deen WM, Robertson CR. Determinants of glomerular filtration rate. *Ann Rev Physiol* 1976; 38: 9-19.

Bursztyn M, Grossman E, Rosental T. The absence of long-term therapeutic effect of calcium channel blockade in the primary aldosteronism of adrenal adenomas. *Am J Hypertens* 1988; 1: 88S-90S.

Carey RM, Sen S, Dolan LM, Malchoff CD, Bumpus FM. Idiopathic hyperaldosteronism: a possible role for aldosterone stimulating factor. *N Engl J Med* 1984; 311: 94-100.

Carey RM, Vaughan ED, Peach MJ. Activity of desaspartyl-angiotensin II and angiotensin II in man. Differences in blood pressure and adrenocortical responses during normal and low sodium intake. *J Clin Invest* 1978; 61: 20-30.

Casado S. Hipermineralocorticismo. En Rodicio JL, Romero JC, Ruilope LM. *Tratado de Hipertensión. Fundación para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares. Madrid, 1993, pp 335-346.*

Castellet R. Función mineralocorticoide, sistema renina-angiotensina e hipertensión arterial. En González-Sastre F, *Bioquímica Clínica. Barcanova, Barcelona 1994, pp 415-433.*

Cater JB, Lever JD. The zona intermedia of the adrenal cortex. A correlation of possible functional significance with development, morphology and histochemistry. *J Anat* 1954; 88: 437-454.

Clinkingbeard C, Sessions C, Shenker Y. The physiological role of atrial natriuretic hormone in the regulation of aldosterone and salt and water metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 582-589.

Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3-17.

Conn JW, Cohen EL, Herwig KR. The dexamethasone-modified adrenal scintiscan in hyporeninemic aldosteronism (tumor versus hyperplasia). A comparison with adrenal venography and adrenal venous aldosterone. *J Lab Clin Med* 1976; 88: 841-856.

Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. *JAMA* 1964; 190: 213-221.

Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics in primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1974; 107: 159-172.

Conn JW, Morita R, Cohen EL, Beierwalters WH, McDonald WJ, Herwig KR. Primary aldosteronism. Photoscanning of tumors after administration of ¹³¹I-19-iodocholesterol. *Arch Intern Med* 1971; 129: 417-425.

Connell JMC, Fraser R. Adrenal corticosteroid synthesis and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 107.

Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 1983; 98: 940-945.

Crabbé J. Stimulation of active Na transport across isolated toad bladder after injection of aldosterone to the animal. *Endocrinology* 1961; 69: 673-682.

Crabbé J. Mechanism of action of aldosterone. En DeGroot LJ (ed): *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1572-1581.

Díez JJ, Iglesias P. Hipertensión de origen endocrinológico: hipertensión relacionada con trastornos de las hormonas esteroideas y otras alteraciones endocrinas. *Medicine (Madr)* 1993; 6: 1324-1325.

Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 285-297.

Doppman JL. The dilemma of bilateral adrenocortical nodularity in Conn's and Cushing's syndromes. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1039-1050.

Doppman JL, Gill JR, Miller DL, Chang R, Gupta R, Friedman TC, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: reliability of CT. *Radiology* 1992; 184: 677-682.

Dubrovsky AHE, Nair RC, Byers MK, Levine DZ. Renal net acid excretion in the adrenalectomized rat. *Kidney Int* 1981; 19: 516-528.

Duchatelle P, Ohara A, Ling BN. Regulation of renal epithelial sodium channels. *Mol Cell Biochem* 1992; 114: 27-34.

Dunnick NR, Leight GS, Roubidoux MA, Leder RA, Paulson E, Kurylo L. CT in the diagnosis of primary aldosteronism: sensitivity in 29 patients. *AJR-Am J Roentgenol* 1993; 160: 321-324.

Ehrlich EN. Electrolyte Metabolism. In DeGroot LJ (ed): *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1582-1609.

Emanuel RL, Cain JP, Williams GH. Double antibody radioimmunoassay of renin activity and angiotensin II in human peripheral plasma. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 632-640.

Falke THM, te Strake L, Shaff MI, Sandler MP, Kulkarni MV, Partain CL, et al. MR imaging of the adrenals: correlation with computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 242-253.

Fallo F, Sonino N, Armanini D, Luzz T, Pedini E, Pasini C, et al. A new family with dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism: Aldosterone unresponsiveness to angiotensin II. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 777-786.

Farge D, Chatellier G, Pagny JY; Jeunemaitre X; Plouin PF; Corvol P. Isolated clinical syndrome of primary aldosteronism in four patients with adreno-cortical carcinoma. *Am J Med* 1987; 83: 635-640.

Ferrannini E, Galvan AQ, Santoro D, Natali A. Potassium as a link between insulin and the renin -angiotensin -aldosterone system. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 1): 5-10.

Ferriss JB, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Robertson JIS. Primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10: 419-452.

Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1991; 4: 786-791.

Funder JW. Aldosterone action. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 115-130.

Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583-585.

Gagner M, Lacroix A, Bolte E, Pomp A. Laparoscopic adrenalectomy. The importance of a flank approach in the lateral decubitus position. *Sur Endosc* 1994; 8: 135-138.

Ganguly A. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism: An update. *Am J Med* 1990; 88: 321-324.

Ganguly A. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism: a paradigm of arrested adrenal zonation. *Clin Sci* 1991; 80: 1-7.

Ganguly A. Cellular origin of aldosteronomas. *Clin Investig* 1992; 392-395.

Ganguly A, Dowdy AJ, Luetscher JA, Melada GA. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 401-404.

Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH. Primary aldosteronism: the etiologic spectrum of disorders and their clinical differentiation. *Arch Intern Med* 1982; 142: 813-815.

Ganguly A, Zager PG, Luetscher JA. Primary aldosteronism due to unilateral hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1190-1194.

García-Robles R, Ruilope LM. Pharmacological influences on aldosterone secretion. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 947-951.

García-Robles R, Ruilope L, Mancheño E, Hurtado A, Alcázar J, Varela C, et al. Dopaminergic modulation of aldosterone secretion. *Rev Esp Fisiol* 1984; 40: 63-68.

Gaul MK, Linn WD, Mulrow CD. Captopril-stimulated renin secretion in the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 335-340.

George JM, Wright L, Bell NH, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med* 1970; 48: 343-356.

Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am phys* 1966; 79: 221-235.

Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, Bihrlé R, Dugan J, Eller D, Donohue JP. Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: Unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. *J Urol* 1993; 150: 1365-1368.

Goldenberg K, Snyder DK. Screening for primary aldosteronism: Hypokalemia in hypertensive patients. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 368-372.

Gómez-Sanchez EP. Intracerebrovascular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* 1986; 118: 819-823.

Gómez-Sanchez CE, Gill J, Ganguly A, Gordon RD. Glucocorticoid-suppressible aldosteronism: a disorder of the adrenal transitional zone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 444-448.

Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int* 1989; 35: 767-777.

Gordon RD, Gómez-Sanchez CE, Hamlet SM, Tunny TJ, Klemm SA. Angiotensin-responsive aldosterone producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism of low renin essential hypertension. *J Hypertens* 1987; 5 (suppl 5): S103-S106.

Gordon RD, Hawkins PG, Hamlet SM, Tunny TJ, Klemm SA, Bachmann AW, Finn WL. Reduced adrenal secretory mass after unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma may explain unexpected incidence of hypotension. *J Hypertens* 1989; 7 (Suppl 6): 210-211.

Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. *Lancet* 1992; 340: 159-161.

Gordom RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 296-298.

Grant CS, Carpenter P, van Heerden JA, Hamberger B. Primary aldosteronism: clinical management. *Arch Surg* 1984; 119: 585-590.

Gregoire JR. Adjustment of the osmostat in primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1108-1110.

Griffing GT, Bevelowitz B, Hudson M, Salzman R, Manson JAE, Aurrechia S, Melby JC. Plasma immunoreactive gammamelaciotropin in patients with idiopathic hyperaldosteronism, aldosterone-producing adenomas and essential hypertension. *J Clin Invest* 1985; 76: 163-169.

Griffing GT, Melby JC. The therapeutic effect of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, in idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Hypertens* 1985; 1: 265-271.

Gross MD, Shapiro B. Scintigraphic studies in adrenal hypertension. *Semin Nucl Med* 1989; 19: 122-143.

Groth H, Vetter W, Stimpel M, Greminger P, Tenschert W, Klaiber E, Vetter H. Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study. *Cardiology* 1985; 72 (suppl 1): 107-116.

Guerin CK, Wahner HW, Gorman CA, Carpenter PC, Sheedy PF. Computed tomography scanning versus radioisotope imaging in adrenocortical diagnosis. *Am J Med* 1983; 75: 653-657.

Halmet SM, Tunny TJ, Woodland E, Jordan RD. Is the aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985; 12: 249-252.

Hambling C, Jung RT, Gunn A, Browning MC, Bartlett WA. Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol Oxf* 1992; 36: 499-503.

Hattner RS. Practical considerations in the scintigraphic evaluation of endocrine hypertension. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1029-1038.

Hausdorff WP, Sekura RD, Aguilera G, Catt KJ. Control of aldosterone production by angiotensin II is mediated by two guanine nucleotide regulatory proteins. *Endocrinology* 1987; 120: 1668-1678.

Hegstad R, Brown RD, Jiang NS, Kao P, Weinshilboum RM, Strong C, Wisgerhof M. Aging and aldosterone. *Am J Med* 1983; 74: 442-448.

Helmer OM, Judson WE. Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism. *Circulation* 1968; 38: 965-976.

Hietakorpi S, Korhonen T, Aro A, Lampainen E, Alhava E, Karjalainen P, Wiljasalo S. The value of scintigraphy and computed tomography for the differential diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 118-122.

Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y. A screening test to identify aldosterone-producing adenomas by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-1593.

Hoefnagels WHL, Drayer JIM, Smals AGH. Nocturnal, daytime, and postural changes of plasma aldosterone before and during dexamethasone in adenomatous and idiopathic aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1330-1334.

Hollack CEM, Prummel MF, Tiel-Van Buul MMC. Bilateral adrenal tumors in primary aldosteronism: localization of a unilateral aldosteronoma by dexamethasone suppression scan. *J Intern Med* 1991; 119: 545-548.

Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 1984; 6: 717-723.

Horisberger JD, Rossier BC. Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. *Hypertension* 1992; 19: 221-227.

Horton R, Biglieri E. Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 1187-1192.

Hsueh WA. New insights into the medical management of primary aldosteronism. *Hypertension* 1986; 8: 76-82.

Hunt TK, Roizen MF, Tyrrell JB, et al. Current achievement and challenges in adrenal surgery. *Br J Surg* 1984; 71: 983-985.

Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CH. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens* 1990; 3: 576-582.

Iwaoka T, Umeda T, Naomi S, Inoue J, Sasaki M, Yamauchi J, et al. The usefulness of the captopril test as a simultaneous screening for primary aldosteronism and renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 899-906.

Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment Of High Blood Pressure. The fifth report of Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment Of High Blood Pressure (JNC-V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-183.

Jones CR, Millar JA, Lawrie C, Saunier DJ, Reid JL. Specific inhibition of aldosterone responses to endogenous and exogenous angiotensin II by somatostatin. Clin Endocrinol 1984; 21: 279-284.

Kaissling B, Kriz W. Structural analysis of the rabbit kidney. Adv Anat Embryol Cell Biol 1979; 56: 1-123.

Kaplan NM. Primary Aldosteronism. En Kaplan NM "Clinical Hypertension". Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 389-408.

Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J, Irony I. Stimulation and suppression of mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. Endocr Rev 1989; 10: 149-164.

Kem DC, Tang K, Hanson CS, Brown RD, Painton R, Weinberger MH, Hollifield JW. The prediction of anatomical morphology of primary aldosteronism using serum 18-Hydroxycorticosterone levels. J Clin Endocrinol Metab 1985, 60: 67-73.

Kem MDC, Weinberger MH, Mayes DM, Nugent CA. Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. *Arch Intern Med* 1971; 128: 380-386.

King DR, Lack EE. Adrenal cortical carcinoma: a clinical and pathologic study of 49 cases. *Cancer* 1979; 44: 239-244.

Komiya I, Yamuda T, Aizawa T, Takasu N, Niwa A, Maruyama Y, Ogawa A. Inappropriate elevation of the aldosterone/plasma renin activity ratio in hypertensive patients with increases of 11-deoxycorticosterone and 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone: A subtype of essential hypertension?. *Cardiology* 1991; 78: 99-110.

Leal-Cevro A, García-Luna PP, Villar J, et al. Ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1988; 318: 710-711.

Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-265.

Lim RC, Nakayama DK, Biglieri EG, Schambelan M, Hunt TK. Primary aldosteronism: changing concepts in diagnosis and management. *Am J Surg* 1986; 152: 116-121.

Linde R, Coulam C, Battino R, Rhamy R, Gerlock J, Hollifield J. Localization of aldosterone-producing adenoma by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 642-645.

Ling BN, Hinton CF, Eaton DC. Potassium permeable channels in primary cultures of rabbit cortical collecting tubule. *Kidney Int* 1991; 40: 441-452.

Lins P, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 564-569.

Lins P, Adamson U. Primary aldosteronism. A follow-up study of 28 cases of surgically treated aldosterone-producing adenomas. *Acta Med Scand* 1987; 221: 275-282.

López-Vidriero E, Larrad A, Domínguez P, Lafuente J, Echenagusía E, Lazareno N, Rodríguez FJ. Hipertensión y mineralocorticismo. En Alcázar de la Osa (ed.) *Toma de decisiones en hipertensión*. Madrid, Idepsa, 1993, pp 38-59.

López-Vidriero E, Larrad A, Domínguez P, Lafuente J, Echenagusía A, Lazareno N, Rodríguez FJ. Hiperaldosteronismos. En Hergueta G, González V, Muiño A (eds). *Guía de la hipertensión arterial*. Madrid, 1992, pp 265-283.

López-Vidriero E, Lazareno N, Domínguez P, Echenagusía A, Lafuente J, Beneyto C, Rodríguez FJ. Nuevos aspectos clínicos y diagnósticos del hiperaldosteronismo primario. En Rodríguez FJ, López-Vidriero E (eds): Lecciones sobre hipertensión, vol4. Madrid, Saned, 1988, pp 123-131.

López-Vidriero E, Rodríguez FJ. Fisiopatología de la aldosterona: hipermineralocorticismos. *Medicine* 1984; 36: 1523-1532.

Lund JO, Nielsen MD, Giese J. Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 646: 54-57.

Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, Bonnin A, Bricaire H. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effects of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1195-1201.

Lyons DF, Kem DC, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 892-896.

Mader IJ, Iseri LT. Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone-like mineralocorticoid. *Am J Med* 1955; 19: 976-988.

Marine D, Baumann EJ. Duration of life after suprarenalectomy in cats and attempts to prolong it by injections of solutions containing sodium salts, glucose and glycerol. *Am J Physiol* 1927; 81: 86-100.

Matsunaga M, Hara A, Song TS, Hashimoto M, Tamori S, Ogawa K, Morimoto K, Pak CH, Kawai C, Yoshida O. Asymptomatic normotensive primary aldosteronism. *Hypertension* 1983; 5: 240-243.

Mayes D, Furuyama S, Kem DC, Nugent CA. A radioimmunoassay for plasma aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 682-685.

McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 952-957.

McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Grekin RJ. Idiopathic aldosteronism masquerading as discrete aldosterone-secreting adrenal cortical neoplasms among patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1989; 106: 1161-1167.

Meikle AW. Secretion and metabolism of the corticosteroids and adrenal function and testing. In DeGroot LJ (ed): *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1610-1632.

Melby JC. Primary aldosteronism. *Kidney Int* 1984; 26: 769-778.

Melby JC. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 977-995.

Melby JC. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism. En DeGroot LJ (ed): *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1705-1713.

Melby JC. Diagnosis of hyperaldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 247-255.

Melby JC, Dale SL. Adrenocorticosteroids in experimental and human hypertension. *J Endocrinol* 1979; 81: 93-106.

Melby JC, Spark RF, Dale SL, Egdahl RH, Kahn PC. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenoma by adrenal vein catheterization. *N Engl J Med* 1967; 277: 1050-1056.

Michelakis AM, Horton R. The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man. *Cir Res* 1970; 26 (suppl I): 185-194.

Miller DL. Endocrine angiography and venous sampling. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1051-1067.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para el Control de la Hipertensión Arterial en España. 1990.

Miranda B, Ruilope L, García Robles R, Olié A. Influencias farmacológicas sobre la secreción de aldosterona. En Rodríguez FJ, López-Vidriero E (eds): Lecciones sobre hipertensión, vol 4. Madrid, Saned, 1988, pp115-121.

Miyamori I, Takeda Y, Takasaki H, Itoh Y, Iki K, Takeda R. Determination of urinary 18-hydroxycortisol in the diagnosis of primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 19-24.

Muller FB, Sealey JE, Case CB, Atlas SA, Pickering TG, Pecker M, Priebe M, Laragh JH. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med* 1986; 80: 633-644.

Muratani H, Abe I, Tomita Y, et al. Is single oral administration of captopril beneficial in screening for primary aldosteronism?. *Am Heart J* 1986; 112: 361-367.

Muratani H, Abe I, Tomita Y, Ueno M, Takishita S, Kawazoe N, Tsuchihashi T, Kawasaki T, Fujishima M. Single oral administration of captopril may not bring an improvement in screening of primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9: 611-614.

Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma: a study of 77 cases. *Cancer* 1983; 52: 707-711.

Nadler JL, Hsueh W, Horton R. Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 896-899.

Nakada T, Yoshikawa M, Kazama T, et al. Primary aldosteronism treated by trisolate (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor). *Urology* 1985; 25: 207-214.

Neville AM, MacKay AM. The structure of the human adrenal cortex in health and disease. *Clin Endocrinol Metab* 1972; 1: 361-395.

Nicolis GL, Mitty HA, Modlinger RS, Gabilove JL. Percutaneous adrenal venography. A clinical study of 50 patients. *Ann Intern Med* 1972; 76: 899-909.

Nomura K, Demura H, Horiba N, Schizume K. Long-term treatment of idiopathic hyperaldosteronism using trilostane. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 104-110.

Nomura K, Han DC, Jibiki K, Demura H, Tsushima T, Shizume K. Primary aldosteronism with normal aldosterone levels in blood and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 522-525.

Nomura K, Kusakabe K, Maki M, Ito Y, Aiba M, Demura H. Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 825-830.

Nomura K, Toraya S, Horiba N, Ujihara M, Aiba M, Demura H. Plasma aldosterone response to upright posture and angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 323-327.

Noth RH, Biglieri EG. Primary hyperaldosteronism. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1117-1131.

Obara T, Ito Y, Okaamoto T, Kanaji Y, Yamshita T, Aiba M, Fujimoto Y. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1992; 112: 987-993.

OMS, Informe de un Comité de Expertos. Hipertensión arterial. Serie de Informes Técnicos nº 628. OMS. Ginebra, 1978.

Opocher G, Rocco S, Carpena G, Mantero F. Differential diagnosis in primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 49-55.

Opocher G, Rocco S, Carpena G, Vettoretti A, Cimolato M, Montero F. Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1992; 5: 811-816.

Opocher G, Rocco S, Murgia A, Mantero F. Effect of verapamil on aldosterone secretion in primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 491-494.

Ortega A, Rodríguez FJ. El sistema renina angiotensina aldosterona en la hipertensión. *Hospital General* 1980; 20: 263-280.

Orth DN, Kovacs WJ, Debold CR. The adrenal cortex. En Wilson JD y Foster DW, *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 489-619.

Palmer LG, Frindt G. Regulation of apical membrane Na and K channels in rat renal collecting tubules by aldosterone. *Semin Nephrol* 1992; 12: 37-43.

Pascoe L, Curnow KW, Slutsker L, et al. Glucocorticoid -suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and Cyp11B2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8327-8331.

Pearce D, Yamamoto KR. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor activities distinguished by nonreceptor factors at a composite response element. *Science* 1993; 259: 1161-1165.

Persson B, Krook M, Jörnvall H. Characteristics of short-chain alcohol dehydrogenases and related enzymes. *Eur J Biochem* 1991; 220: 537-543.

Quesada T, Hernández I, Pinilla JM. Descripción del sistema renina-angiotensina. En Rodríguez FJ, López-Vidriero (eds) *Lecciones sobre hipertensión vol. 6*. Madrid, Saned, 1991, pp 123-129.

Quesada T, Salazar. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y prostaglandinas. En Rodicio JL, Romero JC, Ruilope LM (eds) *Tratado de Hipertensión*. Fundación para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares. Madrid, 1993, pp. 47-61.

Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol* 1988; 50: 409-426.

Radin DR, Manoogian C, Nadler JL. Diagnosis of primary hyperaldosteronism: importance of correlating CT findings with endocrinologic studies. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 553-557.

Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med* 1992; 116: 813-820.

Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 1987; 21: S20-S26.

Rodríguez FJ. Estudios sobre el sistema renina-angiotensina y el aparato yuxtaglomerular. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1973.

Rodríguez FJ, Bittini A, Almogueras M, Larrad A, López-Vidriero E. Experiencia de tratamiento de hiperaldosteronismo primario con captoprilo. *Hipertensión* 1991a; 8 (supl 1): 60.

Rodríguez FJ, López-Vidriero E, Durán F. Control de la secreción de renina. En Rodríguez FJ, López-Vidriero E (eds) *Lecciones sobre hipertensión* vol. 6. Madrid, Saned, 1991b, pp 131-140.

Rojo-Ortega JM. Biología celular del aparato yuxtaglomerular. En Rodríguez FJ, López-Vidriero E (eds) *Lecciones sobre hipertensión* vol. 6. Madrid, Saned, 1991, pp 101-122.

Rossi GP, Chiesura-Corona M, Tregnaghi A, Zanin L, Perale R, Soattin S, Pelizzo MR, Feltrin GP, Pessina AC. Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 357-363.

Ruder HJ, Guy RL, Lipsett MB. A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 219-224.

Russell CF, Hamberger B, van Heerden JA, Edis AJ, Ilstrup DM. Adrenalectomy: anterior or posterior approach?. *Am J Surg* 1982; 144: 322-324.

Sardi A, McKinnon WM. Laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 86-91.

Sarkar SD, Cohen EL, Beierwaltes WH, Ice RD, Cooper R, Gold EN. A new and superior adrenal imaging agent, ¹³¹I-6beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59): evaluation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 353-362.

Schalekamp MADH, Wenting GJ, Man in Veld AJ. Pathogenesis of mineralocorticoid hypertension. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10: 398-418.

Schiffrin EL, Lis M, Gutkowska J, et al. Role of Ca² in response of adrenal glomerulosa cells to angiotensin II, ACTH, K⁺ and ouabain. *Am J Physiol* 1981; 241: E42.

Schteingart DE, Motazed A, Noonan RA, et al. Treatment of adrenal carcinomas. *Arch Surg* 1982; 117: 1142-1148.

Scoggins BA, Coghlan JP, Denton DA, Reid AF, Spence CD, Whitworth JA. Understanding the mechanism of adrenocortical steroid hypertension. *J Steroid Biochem* 1989; 39: 205-208.

Scoggins BA, Oddie CJ, Hare WSC, Coghlan JP. Preoperative lateralisation of aldosterone-producing tumours in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1972; 76: 891-897.

Sebastian A, Sutton JM, Hulter HN. Effect of mineralocorticoid replacement therapy on renal acid-base homeostasis in adrenalectomized patients. *Kidney Int* 1980; 18: 762-773.

Selye H. The general adaptation syndrome and the disease of the adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 1946; 6: 117.

Shenker Y. Medical treatment of low-renin aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 415-442.

Shenker Y, Gross MD, Grekin RJ. Central serotonergic stimulation of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1985; 76: 1485-1491.

Sheppard K, Funder JW. Mineralocorticoid specificity of renal type I receptors: in vivo binding studies. *Am J Physiol* 1987; 252: E224-E229.

Shibata H, Ogishima T, Mitani F, et al. Regulation of aldosterone synthase cytochrome P450 in rat adrenals by angiotensin II and potassium. *Endocrinology* 1991; 128: 2534-2539.

Shikita M, Hall PF. Cytochrome P-450 from bovine adrenocortical mitochondria: an enzyme for the side chain cleavage of cholesterol. *J Biol Chem* 1973; 248: 5598-5604.

Simpson SA, Tait JF, Busch IE. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal gland. *Lancet* 1952; 2: 226-227.

Simpson SAS, Tait JF, Wettsein A, Neher R, von Euw J, Schindler O, Reichstein T. Konstitution des aldosterons, des neuen mineralocorticoids. *Experientia* 1954; 10: 132-133.

Simpson ER, Waterman MR. Steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex and its regulation by adrenocorticotropin. In DeGroot LJ (ed): *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1543-1556.

Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JMK. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289-1293.

Sonkodi S, Nicholls MG, Cumming AMM, Robertson JIS. Effects of change in body posture on plasma and serum electrolytes in normal subjects and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 613-620.

Sonnenblick EH, Cannon PJ, Laragh JH. The nature of the action of intravenous aldosterone: Evidence for a role of the hormone in urinary dilution. *J Clin Invest* 1961; 40: 903-913.

Spark RF, Melby JC. Aldosteronism in hypertension. The spiro lactone response test. *Ann Int Med* 1968; 69: 685-691.

Stockight JR, Scoggins BA. Long term evolution of glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 22-26.

Stokes JB. Mineralocorticoid stimulation of K transport by the cortical collecting tubule: Evidence for increased cell K permeability. *Kidney Int* 1983; 23: 267-276.

Streeten DH, Andersen GH, Wagner S. Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Med Hypertens* 1990; 3: 360-365.

Streeten DHP, Tomycz N, Anderson GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979; 67: 403-413.

Sunman W, Rothwell M, Sever PS. Conn's syndrome can cause malignant hypertension. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 75-76.

Sutherland DJA, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109-1119.

Tait JF, Simpson SAS, Grundy HM. The effect of adrenal extract on mineral metabolism. *Lancet* 1952; 1: 122-125.

Takasaki I, Shionoiri H, Yasuda G, Miyajima E, Umemura S, Gotoh E, Kaneko Y. Preoperative lateralisation of aldosteronomas by aldosterone/cortisol ratios in adrenal venous plasma. *J Hum Hypertens* 1987; 1: 95-99.

Takeda M, Go H, Imai T, Nishiyama T, Morishita H. Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: report of initial ten cases. *Surgery* 1994; 115: 621-625.

Takeda Y, Miyamori I, Iki K, Takeda R, Vecsei P. Urinary excretion of 19-noraldosterone, 18, 19-dihydroxycorticosterone and 18-hydroxy-19-norcorticosterone in patients with aldosterone-producing adenoma or idiopathic hyperaldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 484-488.

Tarazi RC, Ibrahim MM, Bravo et al. Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1973; 289: 1330-1335.

Thibonnier M, Sassano P, Dufloux MA, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Un nouveau test diagnostique de l'hyperaldostéronisme primaire tumoral. *Ann Med Interne* 1983; 134: 188-194.

Tobian L, Tomboulian A, Janecek J. The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J Clin Invest* 1959; 38: 605-610.

Torres VE, Young WF, Offord KP, Hattery RR. Association of hypokalemia, aldosteronism, and renal cysts. *N Engl J Med* 1990; 322: 345-351.

Tunny TJ, Gordon RD, Klemm SA, Cohn D. Histological and biochemical distinctiveness of atypical aldosterone-producing adenoma responsive to upright posture and angiotensin. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 363-369.

Tweeddale MG, Ogilvie RI. Antagonism of spironolactone-induced natriureis by aspirin in man. *N Engl J Med* 1973; 289: 198-200.

Ulick S. Two uncommon causes of mineralocorticoid excess. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess and glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 269-276.

Ulick S, Blumenfeld JD, Atlas SA, Wang JZ, Vaughan ED. The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 873-878.

Ulick S, Chan CK, Gill JR, Gutkin M, Letcher L, Mantero F, New MI. Defective fasciculata zone function as the mechanism of glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1151-1157.

Vaughn NJA, Jowett TP, Slater JDH. The diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Lancet* 1981; 1: 120-125.

Walker BR, Edwards CRW. New mechanism for corticosteroid-induced hypertension. *British Medical Bulletin* 1994; 50: 342-355.

Wambach G, Degenhardt S, Bonner G, Stimpel M, Grimm U, Krone W. Verbessert der captopril-test die diagnostik des primaren hyperaldosteronismus?. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 1175-1180.

Weigel RJ, Wells SA, Gunnells JC, Leight GS. Surgical treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Surg* 1994; 219: 347-352.

Weinberger MH. Primary aldosteronism: Diagnosis and differentiation of subtypes. *Ann Intern Med* 1984; 100: 300-302.

Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2125-2129.

Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, Kem DC, Ganguly A, Kramer NJ, et al. Primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1979; 90: 386-395.

White EA, Schambelan M, Rost CR, Biglieri EG, Moss AA, Korobkin M. Use of computed tomography in diagnosing the cause of primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1980; 303: 1503-1507.

White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 1994; 331: 250-258.

Williams ED, Boddy K, Brown JJ, Cumming AMM, Davis DL, Harvey IR, Haywood JK, Lever AF, Robertson JIS. Body elemental composition, with particular reference to total and exchangeable sodium and potassium and total chlorine, in untreated and treated primary hyperaldosteronism. *J Hypertens* 1984; 2: 171-176.

Williams GH, Dluhy RG, Adams DF. Diagnostic imaging of the adrenal gland. En DeGroot LJ (ed), *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1633-1640.

Williams GH, Moore TJ, Hollenberg NK. Dysregulation of aldosterone secretion and its relationship to the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1991; 20: 423-447.

Yamakita N, Yasuda K, Noritake N, Mercado-Asis LB, Murase H, Mune T, et al. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 334-344.

Yamakodo M, Nagano M, Umezu M, Tagawa H, Kiyose H, Tanaka S. Extrarenal role of aldosterone in the regulation of blood pressure. *Am J Hypertens* 1988; 1: 276-279.

Young WF. Primary aldosteronism. En Rakel RE ed. Conn's Current Therapy. Philadelphia. WB Saunders, 1993, pp 610-614.

Young SC, Shionoiri H, Takasaki I, Kihara M, gotoh E. Hypertensive complications in patients with primary aldosteronism. Curr Ther Res 1991; 50: 317-325.

Young WF, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 1990; 65: 96-110.

Young WF, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. Endocrinol Metab Clin North Am 1988; 17: 367-395.

Zimmermann M, Handing WF. Pharmacological evidence that stimulation of central serotonergic pathways increase renin secretion. Neuroendocrinology 1980; 30: 101-109.

PIES FIGURAS Y TABLAS

- Figura 1. Síntesis de aldosterona.
- Figura 2. Sistema renina-angiotensina.
- Figura 3. Fisiopatología del hiperaldoesteronismo primario.
- Figura 4. Frecuencia de los tipos etiológicos.
- Figura 5. Distribución de edad.
- Figura 6. Distribución de edad en pacientes varones.
- Figura 7. Distribución de edad en mujeres.
- Figura 8. Distribución de la tensión arterial (según estadíos JNC).
- Figura 9. Repercusión visceral (según estadíos OMS).
- Figura 10. Distribución de edad en pacientes con adenoma productor de aldosterona.
- Figura 11. Distribución de edad en pacientes con hiperaldoesteronismo idiopático.
- Figura 12. Índice aldosterona (AP) plasmática actividad de renina (ARP) en adenomas e idiopáticos.
- Figura 13. Valores de tensión arterial en decúbito basales y tras la administración de captopril.
- Figura 14. Valores de aldosterona y actividad de renina (ARP) basales y tras captopril.
- Figura 15. Cociente aldosterona (AP)/actividad de renina (ARP) basal y tras captopril.
- Figura 16. Tensión arterial en decúbito basal y tras captopril en pacientes con adenoma.
- Figura 17. Tensión arterial en decúbito basal y tras captopril en hiperaldoesteronismos idiopáticos.
- Figura 18. Variación de la tensión arterial tras captopril en adenomas e

idiopáticos.

Figura 19. Valores de aldosterona y actividad de renina (ARP) basales y tras captopril en idiopáticos.

Figura 20. Aldosterona y actividad de renina (ARP) y tras captopril en pacientes con adenoma.

Figura 21. Aldosterona (AP) basal y tras captopril en pacientes con adenomas e idiopáticos.

Figura 22. Variación de la aldosterona tras captopril en adenomas e idiopáticos.

Figura 23. Porcentaje de variación de la aldosterona tras captopril en adenomas e idiopáticos.

Figura 24. Aldosterona y actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en hiperplasias primarias.

Figura 25. Aldosterona y actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en adenomas sensibles a la renina.

Figura 26. Fiabilidad de la prueba de captopril en el diagnóstico de adenoma o primario.

Figura 27. Actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en adenomas e idiopáticos.

Figura 28. Índice aldosterona (AP) actividad de renina (ARP) basal y tras captopril en adenomas e idiopáticos.

Figura 29. Valores de aldosterona en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

Figura 30. Variación de la aldosterona en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

Figura 31. Variación porcentual de la aldosterona en la prueba postural en

adenomas e idiopáticos.

Figura 32. Fiabilidad de la prueba postural en el diagnóstico de adenomas o primarios.

Figura 33. Valores de actividad de renina (ARP) en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

Figura 34. Variación de la actividad de renina (ARP) en la prueba postural en adenomas e idiopáticos.

Figura 35. Variación de la aldosterona en la prueba con Nuvacthen en adenomas e idiopáticos.

Figura 36. Fiabilidad de la tomografía computarizada en el diagnóstico de adenoma.

Figura 37. Fiabilidad de la gammagrafía en el diagnóstico de adenoma.

Figura 38. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento.

TABLA I. Tipos de hiperaldosteronismo primario.

TABLA II. Datos generales.

TABLA III. Datos generales en adenomas e idiopáticos.

TABLA IV. Prueba postural. Variación de la aldosterona.

TABLA V. Pruebas de imagen. Eficacia diagnóstica.

GLOSARIO ABREVIATURAS

A: androstendiona
ACTH: hormona corticotropa
ADH: hormona antidiurética
AMP: adenosina monofosfato
AP: aldosterona plasmática
ARP: actividad de renina plasmática
ATP: adenosina trifosfato
b: basal
C: cortisol
CPA: carcinoma productor de aldosterona
d: decúbito
DHEA-S: sulfato dehidroepiandrosterona
DNA: ácido desoxiribonucleico
DOC: desoxicorticosterona
FN: falso negativo
FP: falso positivo
g: gramo
GMP: guanosina monofosfato
h: hora
HAI: hiperaldosteronismo idiopático
HSP: hiperplasia suprarrenal primaria
L: litro
mEq: miliequivalente
mg: miligramo
mmol: milimol

NAD: nicotinamida adenina dinucleótido

NADP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

ng: nanogramo

nmol: nanomol

o: ortostatismo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

TC: tomografía computarizada

ug: microgramo

V: varones

VP: verdadero positivo

VN: verdadero negativo