

Aldosteronismo Primario

Parte 2: De la fisiopatología a la terapéutica

AUTORES

Dr. Reynaldo Manuel Gómez

Profesor Regular Adjunto de Medicina Interna. Facultad de Medicina. U.B.A.
Médico de Planta de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas
José de San Martín. U.B.A.

Dr. Ariel Juri

Médico Endocrinólogo Universitario

Ex Jefe de Residentes de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín.
Facultad de Medicina. U.B.A.

Índice

1) Introducción

2) Prevalencia

3) Patogenia

4) Presentación clínica

5) Causas de hipertensión arterial con renina baja

6) Diagnóstico de aldosteronismo primario

6.1. Test de screening para aldosteronismo primario

- Factores que pueden modificar el valor de la relación aldosterona-actividad de renina plasmática
- Screening del AP: diferentes conductas

6.2. Tests confirmatorios

7) Etiología

7.1. Diferenciación de los subtipos de aldosteronismo primario

- Test de infusión de angiotensina II y test postural
- Esteroides híbridos: 18-hidroxycortisol y 18-oxocortisol
- Tests diagnósticos de hiperaldosteronismo familiar tipo I

7.2. Imágenes suprarrenales en aldosteronismo primario

7.3. Cateterismo venoso adrenal

8) Tratamiento del aldosteronismo primario

8.1. Tratamiento quirúrgico

8.2. Tratamiento farmacológico

9) Conclusiones

1. INTRODUCCIÓN

El Aldosteronismo Primario (AP) es una forma común de HTA endocrina caracterizada por la producción parcialmente autónoma de aldosterona. Esta producción inapropiada resulta en una excesiva reabsorción de sodio (Na⁺), y concomitantemente Cl⁻ y agua, mediante la activación del canal epitelial de Na⁺ (ENaC) sensible a amilorida situado en los túbulos distal y colector renales; el efecto final da lugar a una sobrecarga de volumen que, como ya fuera mencionado, provoca supresión del sistema renina angiotensina aldosterona (SRA) normal. La pérdida urinaria de potasio (K⁺), intercambiado por Na⁺ en la nefrona distal, puede eventualmente provocar hipokalemia [20].

Tras su descripción inicial y durante muchos años el AP fue considerado una patología poco frecuente, en menos del 1% de pacientes hipertensos, debido a que el método de screening utilizado era la hipokalemia. No obstante, estudios recientes basados en el empleo de la relación aldosterona plasmática sobre actividad de renina plasmática (RAA) como test de screening, han mostrado una mayor prevalencia de AP en población hipertensa (9-37%), de los que sólo una pequeña proporción tiene hipokalemia [21-23].

El siguiente escalón en el diagnóstico del AP, luego de haber obtenido una RAA compatible, consiste en la demostración de la autonomía de la producción de aldosterona por medio de alguna de las pruebas de confirmación y en la diferenciación de los subtipos clínicos, de los que los más comunes son la hiperplasia adrenal bilateral o aldosteronismo idiopático (HAI) y el adenoma productor de aldosterona (APA). Con menor frecuencia esta entidad puede corresponder a hiperplasia adrenal primaria (HAP) unilateral o bilateral, carcinoma adrenocortical y formas familiares.

El diagnóstico y el tratamiento del AP son particularmente importantes no sólo en razón de la hipertensión de grado variable sino también como consecuencia de los efectos del exceso de aldosterona como inductora de enfermedad vascular prematura incluyendo enfermedad cerebrovascular, inflamación vascular y fibrosis cardíaca [7, 15-17, 19, 24].

2. PREVALENCIA

La real prevalencia del AP es aún motivo de debate, circunstancia de gran importancia sobre todo al momento de evocar ese diagnóstico en grandes poblaciones de hipertensos. Diversos autores han dado a conocer sus puntos de vista sobre la influencia que tiene la metodología empleada y la selección de pacientes, entre otras, en el cálculo de dicha prevalencia [21]. De acuerdo con las estimaciones de antiguos reportes, el AP surgía como una entidad poco prevalente que afectaba a no más del 2% de todos los hipertensos [69, 70]. No obstante, en ellos la búsqueda del AP estaba limitada a los hipertensos que desarrollaban hipokalemia, pese a que el mismo J. Conn había advertido que la hipokalemia constituía una manifestación no precoz del hiperaldosteronismo. Si bien la hipokalemia es mucho más común en pacientes con adenomas, aún en esos casos su frecuencia suele ser menor al 50% [71]. Estudios más recientes, basados en el uso de la RAA como pesquisa,

dan cuenta de una mayor detección de AP en todo el mundo (Tabla 1) [22]. De acuerdo con diversos reportes, producto de estudios multicéntricos, el AP surge como la causa más común de HTA secundaria, pudiendo afectar alrededor del 10% de los pacientes hipertensos (Tabla 2) [20-30]. No obstante, algunos de esos trabajos han sido motivo de diversas críticas al no haber efectuado un test confirmatorio o por haber incluido poblaciones altamente seleccionadas [31].

Tabla 1 - Pesquisa del aldosteronismo primario

País	POBLACIÓN EN ESTUDIO		DIAGNÓSTICO DE AP		HIPOKALEMIA (%)	
	Pre RAA	Con RAA	Pre RAA	Con RAA	Pre RAA	Con RAA
Italia	HTA + hipokalemia espontánea o inducida, o con tumor adrenal	Casi todos los pacientes con TA > 160/100 mmHg	1.8% 6.7 casos/año	8% 65.2 casos/año	90%	25%
USA	HTA + hipokalemia	Ampliamente usado, no en todos los pacientes hipertensos	8 casos/año	10.8%	98%	37%
Australia	Hipokalemia, Renina baja, Incidentaloma	Todos los pacientes con HTA	6.6 casos/año	65.5 casos/año	66%	21%
Singapur	HTA + hipokalemia o tumor adrenal	Casi todos los pacientes con HTA	1% 5.6 casos/año	4.6% 25.3 casos/año	96%	37%
Chile	HTA + hipokalemia	Todos los pacientes con HTA	1% 1.5 casos/año	7.2% 22 casos/año	---	9%

Diferencias en las poblaciones estudiadas, prevalencia de AP y frecuencia de hipokalemia antes (Pre RAA) del empleo de la RAA como método de screening y luego de su aplicación sistemática (Con RAA)

Un estudio recientemente publicado mostró, sobre una población seleccionada con HTA leve a moderada y normokalemia, una prevalencia de AP de 3.2% [32]. Otro grupo de autores observó, a su vez, importantes diferencias según la severidad de la HTA; así, encontraron AP en el 1.9% de los pacientes en el estadio 1, en el 8.0% de los sujetos en el estadio 2 y en el 13.2% de los individuos en el estadio 3 [33], lo que pone de manifiesto que la más alta prevalencia ocurre en hipertensos severos.

Sin embargo, esta apreciación no es universalmente aceptada ya que algunos autores sostienen que el método de diagnóstico sobreestima la real incidencia y que el verdadero AP es el debido al APA [31].

Tabla 2 - Prevalencia de aldosteronismo primario en diferentes poblaciones

Autor	País (Año)	Pacientes (n)	RAA	Tets confirmatorio	Prevalencia n (%)
Fardella, CE	Chile (2000)	305	>25	Fludrocortisona	29 (9.5)
Lim PO	UK (2000)	465	>27	Fludrocortisona	43 (9.2)
Loh KC	Singapur (2000)	350	>20	Infusión salina	16 (4.6)
Rayner BL	Sudáfrica (2000)	216	>36	-	22 (10.1)
Clahoun DA	USA (2002)	88 *	>20	ARP+Aldo Ur	18 (20.0)
Schwartz GL	USA (2002)	505	>20	-	106 (21.0)
Mosso LM	Chile (2003)	609	>25	Fludrocortisona	37 (6.1)
Stowasser M	Australia (2003)	300	>30	Fludrocortisona	54 (18.0)
Omura M	Japón (2004)	1020	>12 **	Captopril	61 (6.0)
Rossi	Italia (2006)	1125	>40	Captopril	126 (11.2)
					10.1% ***

* Sólo hipertensos refractarios; ** RAA con furosemida; *** Estimación de la prevalencia global de AP

3. PATOGENIA

En el AP, la producción de aldosterona es excesiva y relativamente autónoma de su sistema regulador normal, el SRA. Esto resulta en una aumentada reabsorción de Na^+ mediante la activación del ENaC sensible a amilorida en la nefrona distal que ocasiona una sobrecarga de volumen con HTA y supresión de la renina, por aumento de la presión de perfusión. Además, la pérdida urinaria de K^+ e H^+ , intercambiados por Na^+ en la nefrona distal, puede resultar en hipokalemia y alcalosis metabólica según la duración y severidad del cuadro.

Aunque la morbilidad en el AP resulta principalmente de la HTA, evidencias clínicas y experimentales recientes sugieren que el exceso de aldosterona puede, por sí mismo, provocar enfermedad cardiovascular, incluyendo remodelamiento y fibrosis, independientemente de su efecto hipertensivo (Figura 1).

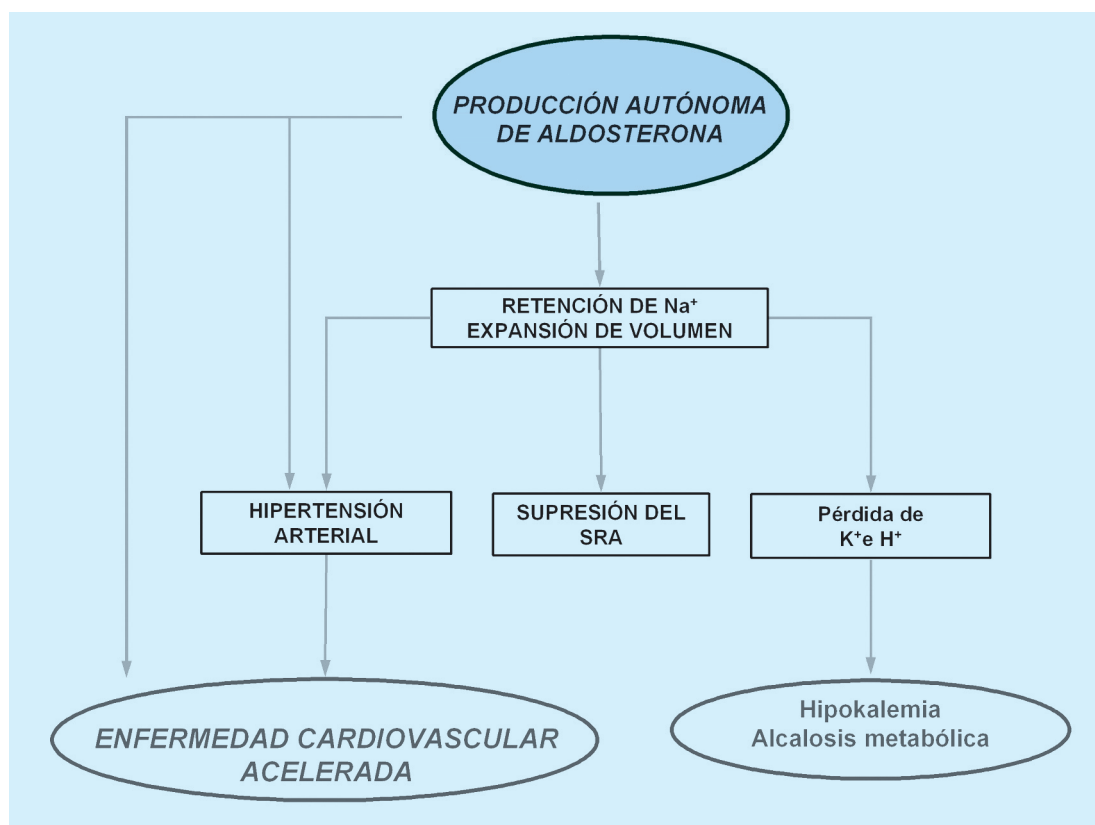


Figura 1 - Patogenia del aldosteronismo primario.

La expresión patológica del AP es muy variable. La más común es la hiperplasia, seguida por el adenoma, la hiperplasia adrenal unilateral y, por último, el carcinoma adrenal que ocurre con muy poca frecuencia.

Histológicamente, la hiperplasia puede ser difusa, y afectar a la zona glomerulosa (ZG), o nodular, que también compromete a la zona fasciculada (ZF). Los adenomas, por su parte, pueden contener células semejantes a las de las zonas fasciculada, glomerular o reticular o bien reunir características citológicas de ambas zonas, fasciculata y glomerulosa (células híbridas). De acuerdo con la predominancia celular es posible inferir el comportamiento bioquímico; así, pudo determinarse que la presencia de al menos un 80% de células diferentes a las de la ZF confiere a los adenomas la capacidad de responder, en términos de producción de aldosterona, a la Ang II, al igual que lo que ocurre en la HAI, mientras que los adenomas, que suelen contener más de un 50% de células símil ZF, pierden esa característica [27].

En los últimos años, y en paralelo con el mayor conocimiento sobre sus base genéticas, se ha verificado un aumento de la detección de formas familiares de AP.

Una de dichas formas, con herencia autosómica dominante, es el denominado Aldosteronismo Remediado con Glucocorticoides (GRA) o hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I). Fue descrito en 1966 por Sutherland y colaboradores en dos sujetos, padre e hijo, y constituye una forma poco común de aldosteronismo primario, en el que las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden ser revertidas con el empleo de glucocorticoides. El GRA es una entidad familiar y usualmente asociada con hiperplasia adrenal [34].

Características generales del GRA:

- Hipertensión mineralocorticoide
- Aldosterona elevada con renina suprimida
- Herencia autosómica dominante
- Responde a los glucocorticoides
- Responde a espironolactona

Es causado por una mutación que lleva a la fusión (“crossover”) de la región final 5’ del gen CYP11B1 que codifica para la enzima 11 β -hidroxilasa y la región final 3’ del gen CYP11B2 que codifica para la enzima aldosterona sintetasa, ambos genes están localizados muy próximos entre sí en el cromosoma 8 (q22-24) [8]. Este gen anómalo se produce durante la meiosis por un crossing over desigual y da lugar a la aparición de un producto híbrido o gen quimera que se expresa principalmente en la ZF [92], por lo que la síntesis de aldosterona queda bajo el control de la ACTH, pudiendo por lo tanto ser suprimida por pequeñas dosis de glucocorticoides.

Es característica, además, la presencia de altos niveles de esteroides híbridos 18OH- y 18oxo-cortisol formados a partir del metabolismo del cortisol por el producto del gen híbrido [34,35]. El fenotipo en el HF-I varía ampliamente, desde adultos con presión arterial normal a hipertensos severos, de inicio infantil o juvenil y, ocasionalmente, con muerte a temprana edad predominantemente por accidente vascular hemorrágico (Figura 2) [35].

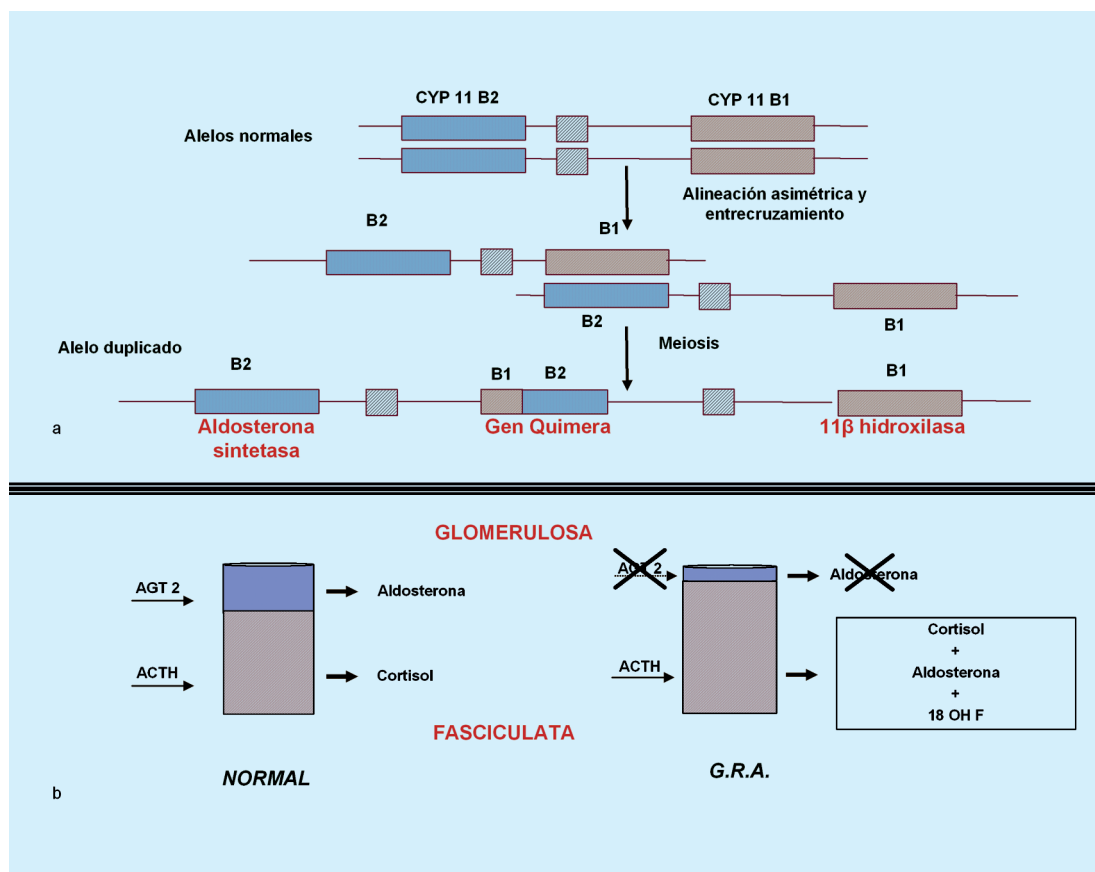


Figura 2 - a) Recombinación génica entre los genes CYP11B1 y CYP11B2. El entrecruzamiento asimétrico es el origen del gen quimérico. b) Representación esquemática funcional del G.R.A.

El hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) es otra de las formas de AP familiar; dicha denominación alude a familias en las que el AP ha sido diagnosticado en más de un individuo, aunque sus bases moleculares no han sido aún totalmente esclarecidas [38]. El modo de herencia del HF-II tampoco es claro, aunque su transmisión vertical sugiere una herencia autosómica dominante. En tal sentido, han sido señalados varios genes candidatos como el GPR30, un receptor acoplado a proteína G, el PMS2, vinculado con la reparación del ADN, el PRKAR1B, subunidad regulatoria tipo 1β de la proteína quinasa A, dependiente de AMPc y el gen α 1-centaurin, entre otros [37]. Fue descrito por primera vez en 1991 y, a diferencia del HF-I, no es supresible con glucocorticoides ni está asociado con un gen híbrido. Desde el punto de vista clínico, bioquímico y morfológico, el HF-II es indistinguible del AP esporádico, pudiendo presentarse como APA o HAI en diferentes miembros de una misma familia. Se ha planteado que su prevalencia es superior al HF-I [27].

4. PRESENTACION CLÍNICA

El AP, entidad que suele detectarse principalmente en sujetos de entre 20 y 60 años, carece de síntomas específicos. El grado de hipertensión arterial, al igual que en la considerada esencial, es variable, a veces de tipo refractaria. Algunos pacientes, los menos, desarrollan hipokalemia marcada y alcalosis metabólica, con lo que presentan diversas manifestaciones tales como debilidad muscular, parestesias, calambres, cefalea, palpitaciones, polidipsia, poliuria o nocturia. No obstante la mayoría de los pacientes con AP no tienen hipokalemia y sólo se manifiestan por HTA [26,27].

5. CAUSAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON RENINA SUPRIMIDA

Resulta de importancia tomar en consideración las diversas situaciones en las que es posible detectar una disminución a una supresión de los niveles de renina en un paciente hipertenso; tales alteraciones son evocadas en el momento del planteo de los diagnósticos diferenciales del AP (Figura 3).

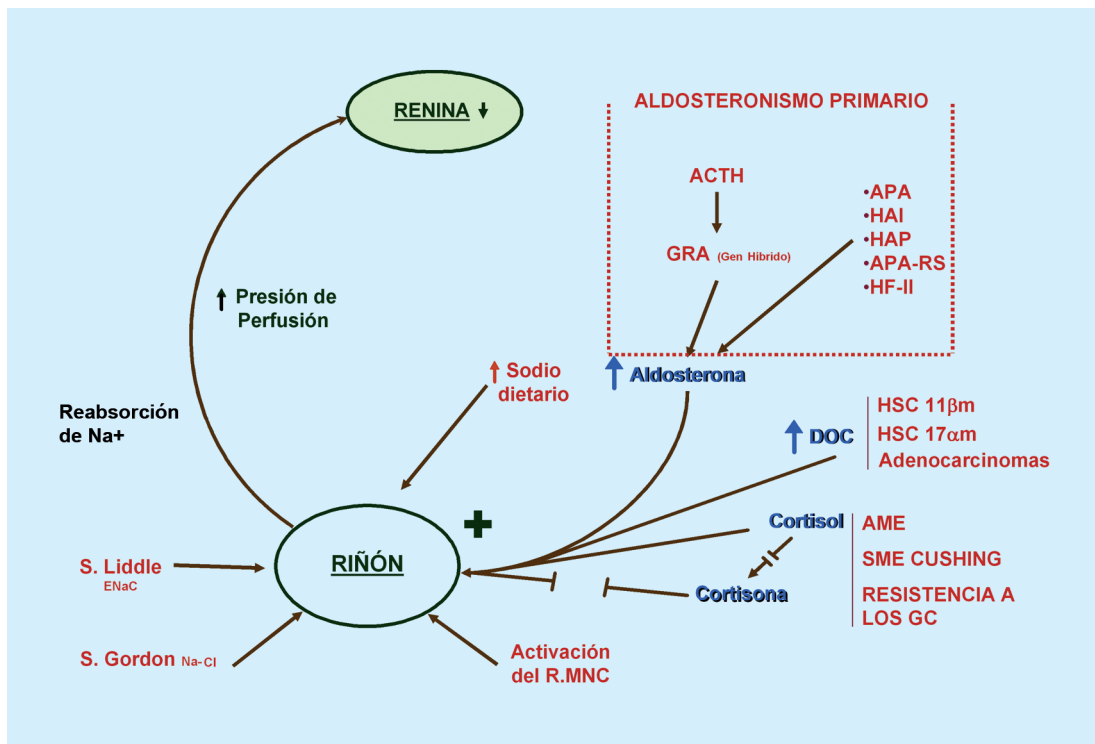


Figura 3 - Causas de hipertensión arterial con renina suprimida

Sin exceso mineralocorticoide:

A) Paciente hipertenso con una elevada ingesta de sal en su dieta.

B) Excesiva producción de ACTH ectópica, como en los carcinoides bronquiales y en los carcinomas de células pequeñas de pulmón, y eventualmente ortotópica que conduce a una exagerada y rápida sobreproducción de esteroides adrenales, 11-desoxicorticosterona (DOC) y sobre todo cortisol que, además de su acción vascular directa, ocasiona una sobresaturación de la enzima 11 β -HSD2 y permite su interacción con el receptor de mineralocorticoides.

C) Causas renales intrínsecas en las que la disminución de la renina es la consecuencia de una importante reducción de la población de nefronas causada, entre otras, por nefrectomía unilateral, riñón solitario congénito, nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica o por la edad, aunque sólo unos pocos pacientes tiene HTA.

Con exceso mineralocorticoideo:

A) Aldosteronismo primario.

B) Producción excesiva DOC, secretada por un tumor adrenocortical benigno o maligno.

C) Hiperaldosteronismos familiares, tipos I y II.

D) El síndrome de Liddle, descrito por GW Liddle en 1963, es causado por una activación constitutiva del ENaC por mutaciones en los genes que codifican para sus subunidades β y γ , que producen una disminución y hasta una pérdida del control inhibitorio que tales subunidades ejercen sobre la α , responsable de las acciones del ENaC, lo que desemboca en retención no controlada de Na⁺, sobrecarga de volumen, hipertensión y supresión de la renina y de la aldosterona [75-77].

Características generales del síndrome de Liddle

- Hipertensión arterial
- Aldosterona y renina suprimidas
- Evidencias de hipermineralocorticismo
- No revierte con glucocorticoides sintéticos ni con espironolactona
- Puede responder al amiloride

E) Síndrome de hipertensión e hiperkalemia con tasa de filtrado glomerular normal, síndrome de Gordon, (pseudohipoaldosteronismo tipo 2, PHA-2) asociado con una actividad no restringida del cotransportador Na-Cl sensible a tiazida (NCC) en la nefrona distal, producto de mutaciones en los genes que codifican las enzimas WNK 1 y 4 ("with no lysine, serine-threonine kinases").

F) Exceso aparente de mineralocorticoides (AME) provocado por un déficit congénito de 11 β -HSD2 [72]. Constituye una causa poco frecuente de hipertensión arterial con renina suprimida en la que se aprecian niveles inhibidos de aldosterona pero con evidencias de una excesiva actividad de los mineralocorticoides. Uno de los primeros casos dados a conocer corresponde a Werder y col., en Suiza, en 1974 [73]. Los primeros indicios relacionados con un síndrome clínico similar al aldosteronismo primario fueron descritos en individuos que consumían derivados del ácido glicirrízico: el ácido glicirretínico y la carbenoxolona. Inicialmente se consideró que estos compuestos tenían actividad mineralocorticoide ya que se unían con dichos receptores, aunque con baja afinidad. Sin embargo, el cuadro no era reproducible en los sujetos afectados por una insuficiencia suprarrenal, lo que llevó a deducir que el cortisol jugaba un papel importante. Posteriormente se logró demostrar gran similitud entre los receptores de glucocorticoides (tipo 2) y los mineralocorticoides (tipo 1) aunque éstos cuentan con una enzima, la 11 β HSD, responsable de inactivar al cortisol mediante su transformación en cortisona. Si bien la primera descripción de esta enzima data de 1988, debieron pasar más de 5 años para que Rusvai y colaboradores pudieran caracterizar la isoforma 2, relacionada con el AME [74]. En el AME, entonces, por un defecto de la isoenzima 2 de la 11 β HSD de localización renal, los niveles normales de cortisol pueden ejercer su acción en los receptores de los mineralocorticoides, lo que resulta en una inhibición de la renina y de la aldosterona. Clínicamente es posible observar hipertensión arterial hipokalémica con renina suprimida y aldosterona disminuida.

Características generales del AME

- Hipertensión arterial
- Aldosterona y renina suprimidas
- Evidencias de hipermineralocorticismo
- Puede responder a los glucocorticoides sintéticos
- Puede responder a la espironolactona

G) Formas hipertensivas de hiperplasia adrenal congénita (por exceso de DOC).

- (a) Deficiencia de 11 β -Hidroxilasa.
- (b) Deficiencia de 17 α -Hidroxilasa.

H) Mutaciones del receptor mineralocorticoideo que lo lleva a ser activado por progesterona con exacerbación de la hipertensión durante el embarazo.

I) Resistencia a los glucocorticoides, producido por mutaciones del receptor glucocorticoideo que induce hipertensión como consecuencia de la acción sostenida del ACTH sobre la corteza suprarrenal con estímulo de sobreproducción de cortisol y de DOC.

En todas las formas familiares, sal-dependientes, de hipertensión con renina baja los niveles de aldosterona están crónicamente suprimidos, como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina, con excepción del PHA-2 o síndrome de Gordon, en el que la elevación permanente de los niveles de K⁺ evita la disminución de la aldosterona [20, 37-40].

6. DIAGNÓSTICO DE ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Para el diagnóstico de AP pueden considerarse tres etapas: (Figura 4).

El test de screening, con en el empleo de la RAA, los estudios de confirmación, en los pacientes con una RAA alterada y compatible, consistentes en demostrar la secreción autónoma de aldosterona y, finalmente, las pruebas de diferenciación de los subtipos que implican el empleo de técnicas tendientes a identificar la fuente de origen, esto es unilateral o bilateral, o a demostrar una posible causa genética.

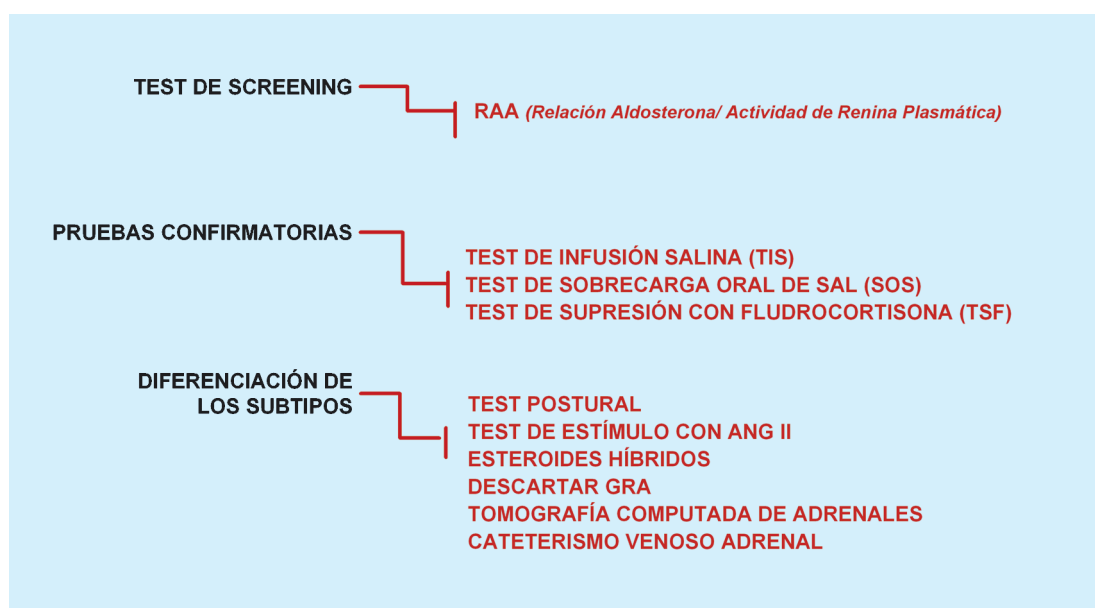


Figura 4 - Representación esquemática secuencial de las etapas de diagnóstico del Aldosteronismo Primario.

6.1. Test de screening

La RAA es el test de screening para AP más ampliamente utilizado, aceptado y recomendado por diferentes centros en todo el mundo. La medición simultánea de aldosterona y de la ARP fue inicialmente sugerida como prueba diagnóstica por Dunn y Espiner, en 1976 [78]. Posteriormente, Hiramatsu y colaboradores emplearon por primera vez la RAA como método de estudio para la detección de adenomas productores de aldosterona (APA) [79], luego aplicada de modo más general por Gordon y colaboradores [80-81] quienes fueron pioneros en advertir que la incidencia del AP era más elevada de lo supuesto. Dicho test consiste en el cálculo del cociente entre la concentración de aldosterona plasmática (CAP) y la actividad de renina plasmática (ARP), corrientemente expresadas en ng/dl y en ng/ml/h, respectivamente, y medidas

en muestras de sangre tomadas simultáneamente; no obstante resulta conveniente advertir que las unidades pueden ser expresadas de otro modo o bien no medirse ARP sino concentración de renina o renina activa con lo que el cálculo de la relación arroja cifras diferentes. Para esta obra serán considerados los datos expuestos en el párrafo anterior, es decir:

$$RAA = \frac{[Aldosterona \text{ sérica}] \text{ (ng/dl)}}{[Actividad \text{ de Renina en plasma}] \text{ (ng/ml/h)}}$$

Algunos autores consideran que, para validar dicho test, es necesario que las concentraciones de aldosterona no sean menores a los 15 ng/dl [23,24].

Sin embargo, aún hay disenso acerca de diversos aspectos tales como las características de los pacientes por estudiar, las condiciones y el modo en que debería efectuarse el estudio y su valor de corte óptimo. Aun así, el empleo más difundido de la RAA ha permitido incrementar en 2 a 6 veces el diagnóstico del AP [22].

Algunos investigadores sugieren realizar el test con el paciente en posición supina por 30 minutos, otros después de haber permanecido sentado por 15 minutos y otros tras de 2 hs de ambulación. Por otra parte, también hay discordancias en cuanto a la conveniencia de suspender o no los fármacos antihipertensivos antes de efectuar el estudio. Finalmente, subsisten amplias diferencias en lo atinente al valor de corte óptimo de la RAA, ya que muchas de las publicaciones carecen de datos que certifiquen su validez [42]. No obstante, algunos estudios más recientes enfatizan sobre la validación del test, documentando una adecuada sensibilidad y especificidad. Así, un estudio retrospectivo mostró una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 94.1% para un valor de RAA de 23.6, en tanto que para un valor de 66.9 la sensibilidad disminuyó al 64.5 y la especificidad alcanzó al 100.0%. Sugieren así, que una RAA por debajo de 23.6 permite excluir casi con seguridad el diagnóstico de AP mientras que un valor superior a 66.9 resulta claramente compatible con ese diagnóstico; los pacientes con niveles intermedios requerirían de confirmación con un test adicional [43]. Otra publicación, a su vez, refiere que un valor de corte de la RAA ≥ 40 , en una muestra obtenida por la mañana y tras 2 hs en posición de pie, presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad de 84%, con un VPP de 80.3% y un VPN de 100%. Con esta metodología, todos los pacientes con AP tuvieron un test de screening positivo al igual que algunos pacientes hipertensos con renina baja. No obstante, debido a que la RAA es utilizada como test de screening, debe proveer la mejor sensibilidad en orden de identificar a todos los pacientes afectados por la enfermedad [28].

Factores que pueden modificar el valor de la RAA

Uno de los factores que inciden en los resultados de los estudios es la posición del sujeto en estudio. La translocación de sangre a los miembros inferiores, que acontece luego de asumir la posición de pie, está asociada con un aumento de los niveles de aldosterona en lo que constituye un proceso de adaptación postural. Este cambio es consecuencia, en parte, de un aumento

de la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares como respuesta a la disminución de la presión de perfusión renal y al aumento del tono simpático mediante el estímulo de los receptores β -adrenérgicos. Al mismo tiempo, tiene lugar una disminución del clearance hepático de aldosterona por la reducción del flujo sanguíneo hepático. Debido a que este efecto ocurre muy rápidamente es posible que los elevados niveles de aldosterona medidos poco tiempo después de haber asumido la postura erecta, antes de 1 hora, no concuerden estrictamente con las variaciones de la renina, ya que su acción estimuladora tiene lugar algo más tarde. Así, ha sido señalado que es factible objetivar una mejor correlación en las variaciones de los niveles de renina y de aldosterona luego de un período de ambulancia más prolongado, de al menos 2 horas. En la práctica, la mayoría de los centros obtiene las muestras de sangre a media mañana en paciente que han permanecido de pie hasta entonces y sólo se sientan minutos antes de la extracción [40].

Otro de los factores que merece ser destacado es el momento del día en que tiene lugar la realización del test; así, en algunos pacientes con AP, cuyo nivel de ARP está crónicamente suprimido, los niveles de aldosterona en plasma guardan relación con la secreción de ACTH y siguen su ritmo circadiano, por lo que la RAA podría alcanzar valores más elevados en sangre recolectada durante la mañana que en la tarde [40].

La cantidad de sodio aportado con los alimentos es otro de los factores por considerar teniendo en cuenta el efecto estimulatorio que su restricción ejerce sobre la secreción de renina. La sensibilidad de la RAA podría, entonces, mejorar si los pacientes mantienen una ingesta no restringida de Na^+ antes del test. No obstante no resulta adecuado el consumo exagerado de sal ya que ello podría ocasionar una supresión profunda de los niveles de renina que no alcanza igual magnitud en los de la aldosterona, que conserva la capacidad de responder a otros estímulos [40]. Más aún, ha sido claramente establecido que una de las razones de la hipokalemia es la sobrecarga de Na^+ que es intercambiado por K^+ en el ENaC. Teniendo en cuenta que el K^+ es un poderoso regulador de la secreción de aldosterona, la hipokalemia puede dar lugar a resultados falsos-negativos de la RAA en pacientes afectados. Conviene, por lo tanto, mantener una dieta con moderado consumo de sodio, verificar y, eventualmente, corregir la hipokalemia antes de realizar la medición y tomar los recaudos necesarios para evitar una seudonormokalemia [40].

Otro de los aspectos que merecen considerarse es la acción de los fármacos sobre el SRA y, en consecuencia, sobre el cálculo de la RAA. Así, una de las causas más comunes de RAA falso-positiva es el tratamiento con β -bloqueantes, que tiene la propiedad de bloquear, a través de su interacción con los receptores β -adrenérgicos, el estímulo de producción de renina por las células yuxtaglomerulares. Las concentraciones de aldosterona también disminuyen, aunque no en tan alto grado, posiblemente por el efecto estimulatorio del K^+ y de la ACTH. Por lo tanto, es factible observar un aumento de la RAA que podría llegar a superar el valor de corte previamente establecido. La clonidina y la α -metildopa pueden producir un efecto similar a través de la reducción del tono simpático central. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden, a su vez, inhibir los niveles de renina al inducir retención de Na^+ y agua y suprimir a las prostaglandinas,

que normalmente estimulan la liberación de renina. Al mismo tiempo, promueven retención de K^+ con lo que estimulan la producción de aldosterona. En consecuencia, es factible que su empleo provoque un aumento de la RAA. Finalmente, los anticonceptivos orales y otros preparados que contienen estrógenos tienen escaso efecto sobre la RAA [40].

En contraposición con este efecto, otro grupo de fármacos pueden inducir relaciones falsamente negativas, a través de diferentes mecanismos. Por un lado, mediante el estímulo de la producción de renina generado por los diuréticos, entre los que se incluyen a los retenedores de K^+ (espironolactona, amilorida y triamtireno), que inducen contracción de volumen y estimulación del sistema nervioso simpático. Este último mecanismo junto con su acción directa sobre las vías reguladoras calcio-dependientes y su efecto natriurético constituyen el modo de estímulo de la renina por los antagonistas de los canales de Ca^{++} , drogas que pueden, además, reducir la producción de aldosterona interfiriendo con los pasos de biosíntesis, dependientes del Ca^{++} . Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes del receptor de la angiotensina II (BRA), además de disminuir la producción de aldosterona, interfieren con el feedback negativo de la angiotensina II sobre la renina. Los diuréticos no retenedores de K^+ como las tiazidas provocan, finalmente, pérdida renal de K^+ con lo que disminuyen sus niveles en el plasma e inducen una reducción de la producción de aldosterona [40]. No obstante, estudios que evaluaron la posible interferencia de las drogas antihipertensivas permitieron deducir que la RAA es afectada profundamente por los antagonistas de la aldosterona y los β -bloqueantes, en menor medida por los diuréticos no antialdosterónicos y posiblemente por los BRA, los IECA y los bloqueantes cálcicos, en tanto que no pudo demostrarse ninguna interferencia con respecto a los α -bloqueantes [44,45], por lo que parece recomendable que al momento del screening sean discontinuados sólo los fármacos mencionados en primer término y se intente reducir la dosis de los demás y, eventualmente, emplear α -bloqueantes.

Otros aspectos por considerar son el deterioro de la función renal con el consecuente descenso de la producción de renina, como resultado de la reducción de la masa secretoria y de la retención de Na^+ y agua, y la disminución de la producción de renina que es dable observar en sujetos añosos [40].

Por último, cabe considerar la interferencia sobre la RAA que podría sobrevenir en pacientes con AP en otras condiciones asociadas como el embarazo, la estenosis de la arteria renal y la hipertensión maligna que inducen un incremento de la producción de renina o la relación falso-positivas que se observan en el síndrome de hipertensión e hiperkalemia (PHA-2 o síndrome de Gordon), en el cual un defecto primario en la función tubular resulta en una excesiva reabsorción de Na^+ , que genera hipertensión y renina suprimida, y de K^+ que causa hiperkalemia crónica que impide la supresión de aldosterona (Tabla 3) [40].

Tabla 3 - Factores que afectan la RAA (adaptado de Stowasser M et al [40])

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

Screening del AP: diferentes conductas

El análisis de lo expuesto junto con las conclusiones de diversos grupos de trabajo muestra que los métodos de screening están sujetos a modalidades particulares aunque todos ellos tienen como propósito demostrar que la producción de aldosterona es relativa o completamente independiente de los efectos de la renina, lo que le confiere la característica de aldosteronismo primario. Ha sido posible verificar diferencias entre los estudios de mayor relevancia, en lo concerniente a la selección de pacientes, el valor de corte de la RAA, el empleo de un valor mínimo de CAP como parte del screening y la preparación de los pacientes, entre otras.

Como conclusión de sus estudios, Gordon y colaboradores recomiendan efectuar un screening en

todos los pacientes hipertensos y utilizan como valor de corte una RAA ≥ 30 . De acuerdo con su experiencia, no utilizan un valor mínimo de CAP para el screening ya que, de haber considerado un CAP > 15 ng/dl, habrían subdiagnosticado más de un tercio de los pacientes con AP confirmado. Sugieren emplear como test confirmatorio la supresión con fludrocortisona [22,27]. Estos autores estudiaron exhaustivamente las diferentes interferencias sobre la RAA y sugirieron tener en cuenta una extensa serie de factores antes de obtener la muestra de sangre [22, 40, 46].

Tras calcular la RAA en todos los pacientes hipertensos referidos a su unidad, Fardella, Mosso y colaboradores encontraron AP en el 8 y 13% de los hipertensos en los estadios 2 y 3, respectivamente, y una prevalencia, en hipertensos estadio 1, sin diferencias significativas con la población no hipertensa (2% vs 1.5% respectivamente) (Figura 5). El valor de corte de la RAA fue ≥ 25 , sin utilizar un nivel mínimo de CAP, aunque refieren que ninguno de los pacientes con AP confirmado presentó una CAP < 10 ng/dl. Sugieren suspender al menos 2 semanas antes del screening la terapia con diuréticos, incluyendo espironolactona, β -bloqueantes, clonidina, α -metildopa y BRA, mantener una dieta normal sin control sobre la ingesta de Na⁺ y tomar la muestra de sangre entre las 8-10 AM después de que el paciente haya permanecido sentado durante 15 minutos [22, 33, 51].

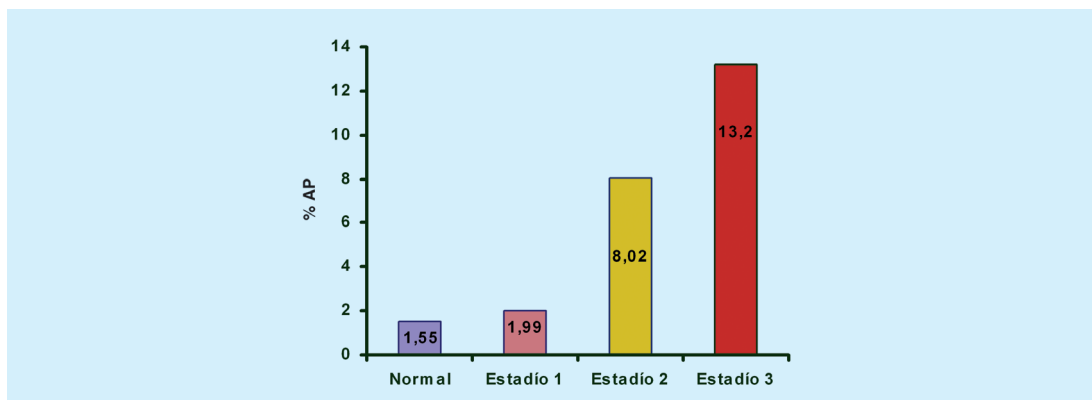


Figura 5 - Prevalencia de Aldosteronismo Primario según el estadio de la HTA (Clasificación de JNC VI). Valores expresados como porcentajes en cada grupo. Mosso L, et al [33].

El grupo de estudio de la Mayo Clinic, por su parte, introdujo el uso de la RAA como screening a partir de 1985. Sin embargo, el test es aplicado sólo en pacientes hipertensos con hipokalemia espontánea o fácilmente provocada, en los resistentes al tratamiento, en afectados por un incidentaloma adrenal y en todo paciente en quien se considere necesario el estudio de HTA secundaria. El valor de corte de la RAA es > 20 junto con un nivel de CAP > 15 ng/dl. Los pacientes deben suspender sólo la espironolactona 6 semanas previas al estudio [22,23, 26].

Finalmente, los pacientes hipertensos con hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos, los refractarios, los individuos hipertensos con familiares de primer grado con antecedentes de HTA o accidente vascular cerebral antes de los 50 años, los sujetos afectados por un incidentaloma adrenal y todos los catalogados de esenciales en estadios 2 y 3 constituyen el grupo de estudio principal de

un conjunto de investigadores italianos [24]. Consideran de gran importancia que cada centro establezca su propio valor de corte de la RAA que para este grupo es ≥ 40 , con una CAP > 15 ng/dl. De acuerdo con sus postulados, el estudio debería efectuarse en normokalemia y tras la suspensión de los antagonistas de la aldosterona por al menos 6 semanas e, idealmente, la de los otros antihipertensivos durante 2 a 3 semanas, fundamentalmente los β bloqueantes; no obstante destacan que el test puede realizarse bajo el tratamiento habitual, cuyo efecto sobre el SRA deberá ser tenido en cuenta al interpretar los resultados, o bien pasar a α -bloqueantes y antagonistas de los canales de Ca^{++} , cuya influencia sobre la RAA es de poca importancia [22, 28, 44, 82]. La muestra de sangre debe ser recolectada y manejada de modo estandarizado, con el individuo descansando, sentado.

Estudios cuantitativos usando análisis con curvas ROC han puesto de manifiesto que la combinación de la RAA con un nivel umbral de CAP podría ser empleado como método no sólo de screening sino también de diagnóstico del AP, aunque destacan que para ello es necesario considerar valores de corte de la RAA más elevados que lo antes expuesto lo que, desde ya, genera un aumento la especificidad pero disminuye la sensibilidad, con lo que se ve incrementado el número de falsos-negativos [41]. Otro estudio clínicamente relevante, no obstante, puso de manifiesto la utilidad del empleo de la RAA en el screening, adjudicándole un valor predictivo negativo $> 95\%$ en cualquier condición, al tiempo que advierte sobre su bajo valor predictivo positivo por lo que la confirmación diagnóstica requiere de estudios adicionales [83].

Cabe destacar, por último, que no ha sido establecido un único valor de corte de la RAA, hecho que implica la conveniencia de establecer en cada sitio de trabajo el límite propio a partir de estudios poblacionales que contemplen diversos aspectos en el modo de conducir el estudio [43]. En nuestro país, ha sido efectuado un estudio ad hoc que permitió obtener un valor de corte de la RAA en 36, aunque su real eficacia debe aún ser validada en el uso diagnóstico cotidiano [84]. No obstante es evidente que el estudio tiene como objetivo demostrar la autonomía de la secreción de aldosterona por lo que, más allá de las dificultades referidas, la detección de niveles de aldosterona por encima de los valores considerados normales junto con bajas concentraciones de ARP resulta altamente sugestiva de la probabilidad de un aldosteronismo primario.

6.2. Tests confirmatorios

Los tests confirmatorios más ampliamente utilizados para el diagnóstico de AP son: la infusión salina intravenosa (TIS), la sobrecarga oral de sal (SOS) y la supresión con fludrocortisona (TSF). El fundamento de dichos tests consiste en la inducción de una sobrecarga de volumen, y como consecuencia un incremento de la presión de perfusión, que en sujetos normales y en hipertensos sin AP inhibe la liberación de renina y consecuentemente la de aldosterona [47]. Otros tests propuestos, utilizables en caso de contraindicaciones para los empleados habitualmente, como son los pacientes añosos, con hipertensión severa y/o con disfunción ventricular, son el de supresión con captopril (TSC) y el de estímulo de la renina (TER) (Tabla 4).

Tabla 4 - Tests de confirmación del Aldosteronismo Primario

Tipo de test	Metodología	Confirmación del AP
Test de infusión salina iv (TIS)	Infusión de 2 lts de ClNa 0.9% en 4 hs (500 ml/h) Dosaje de CAP basal y al finalizar la infusión.	CAP > 5-10 ng/dl.
Test de sobrecarga oral de sal (SOS)	Administración v.o. de 12 g/d de ClNa por 4 días Control diario de Kalemia y suplementación en casos necesarios. Medición de aldosterona y sodio en orina de 24 horas al 4 ^{to} día.	Aldosteronuria > 12 µg/día (natriuria > 200 mEq)
Test de supresión con fludrocortisona (TSF)	Administración de acetato de fludrocortisona 0.1 mg cada 6 hs durante 4 días Aporte de ClNa que asegure una excreción urinaria = 3 mEq Na/kg/día. Control de Kalemia y suplementación en casos necesarios Medición de CAP y ARP a las 10 hs en posición de pie el día 4, cortisol a las 7 y 10 hs, kalemia y natriuria	CAP = 6 ng/dl + ARP < 1 ng/ml/h cortisol menor a las 10 que a las 7 hs
Test de supresión con captopril (TSC)	Administración de 25-50 mg de captopril Dosaje de ARP y CAP antes y 2 hs post captopril	RAA > 12 + CAP >12 ng/dl ó RAA > 30
Test de estimulación de la renina (TER)	Administración v.o. de 40 mg de furosemida cada 8 hs el día previo y en la mañana Muestra de sangre para ARP a las 08 hs y luego de 2 hs de ambulación	ARP suprimida post estímulo

El test de infusión salina intravenosa (TIS) es uno de los más ampliamente utilizados y aceptados, a pesar de no haberse establecido el valor ideal y universal para considerar un resultado como positivo. El mismo consiste en la infusión de 2 litros de solución de ClNa al 0.9% en 4 horas (500 ml/h) con medición de CAP basal y a las 4 hs de su finalización. El estudio puede realizarse de manera ambulatoria en sujetos con una dieta sin restricción de sal y asegurando niveles normales de kalemia [48], todo lo que ofrece ciertas ventajas en comparación con los otros tests. Hay disenso con respecto al nivel al que debe disminuir la CAP para considerar como positivo el test, sin embargo ha sido señalado que es muy poco probable la presencia de un AP con niveles inferiores a 5 ng/dl, en tanto que cifras superiores a 10 ng/dl resultan altamente compatibles con dicho diagnóstico [28]. Estudios recientes encontraron una buena combinación de sensibilidad y especificidad (88%) con un valor de corte de CAP de 5 ng/dl, en tanto que un nivel de 7.5 ng/dl resulta en un importante aumento en los diagnósticos falsos negativos (21 de 67 pacientes, 31.3%) con una leve disminución en los diagnósticos falsos positivos (1 de 31 pacientes, 3.2%) [48]. Con este mismo valor, Mantero y colaboradores señalaron una sensibilidad del 85,4%, una especificidad del 80.4%, un valor predictivo positivo del 79,5% y un valor predictivo negativo del 86,1% [82].

El test de sobrecarga oral de sal (SOS) se basa en la administración de 12 g diarios de ClNa por vía oral durante 4 días y la determinación de la aldosterona urinaria el día 4. Es conveniente medir la na-

triuria que debe ser > 200 mEq/día. El test se considera positivo si la concentración de aldosterona en orina de 24 hs es >12 μg . Debido a que una dieta con alto contenido de sal puede aumentar la kaliuresis y la hipokalemia, es necesario controlar la kalemia y, eventualmente, corregirla.

El test de supresión con fludrocortisona (TSF) ha sido considerado el modo más confiable para la confirmación de un AP, aunque tiene la desventaja de requerir de internación durante 4 días y ser técnicamente más complejo y oneroso que los otros. Consiste en el suministro de 0.1 mg cada 6 hs de acetato de fludrocortisona, durante 4 días, junto con una dieta de alto contenido de Na^+ que asegure una tasa mínima de excreción urinaria de Na^+ de 3 mEq/kg/día. El nivel de K^+ en plasma debe ser estrictamente controlado, con el fin de mantener normokalemia. En ese contexto, la persistencia de una CAP (medida de pie a las 10:00 hs del día 4) > 6 ng/dl confirma el diagnóstico de AP, aunque se sugirió demostrar, además, cifras de ARP de pie suprimidas (< 1 ng/ml/h), niveles de cortisol plasmático menores a las 10:00 hs que a las 7:00 hs, que excluiría un estímulo agudo por ACTH, y kalemias dentro del rango normal. Un estudio multicéntrico que comparó la especificidad del TIS con el TSF para el diagnóstico de AP, encontró que el primero fue negativo en 7 de 67 pacientes (10%) con AP confirmado por el TSF y positivo en 5 de 31 (16%) sujetos catalogados de hipertensos esenciales después del TSF, lo que da un 88% de diagnóstico certero en los pacientes afectados, con un elevado VPP (92%) y con alta sensibilidad (90%) y especificidad (84%) para un valor de corte de CAP de 5 ng/dl. La diferencia entre ambas pruebas puede atribuirse a los distintos modos de obtener la expansión de volumen, aguda en el TIS y subaguda en el TSF, a los diferentes efectos de la postura o al ritmo circadiano de ACTH. No obstante, ninguno de los pacientes con diagnóstico final de APA escapó al TIS, lo cual es de particular importancia ya que este subtipo de AP es el que se beneficia de la adrenalectomía unilateral. Los autores puntualizan, asimismo, que algunos pacientes con HAI pueden no diagnosticarse con el TIS y ser, por lo tanto, considerados como hipertensos esenciales con renina baja, pero resaltan que ambas condiciones, básicamente correspondientes a un mismo proceso fisiopatológico, podrían beneficiarse del tratamiento con espironolactona [48].

Finalmente, conviene destacar que ninguna de estas pruebas está exenta de riesgos, por lo que deben realizarse cuidadosamente, principalmente en sujetos añosos, hipertensos severos y/o con disfunción ventricular izquierda. Para este tipo de pacientes se han propuesto tests alternativos, los cuales no generan sobrecarga de sal ni de volumen.

Entre ellos, cabe mencionar el test de supresión con captopril (TSC), fármaco que actúa como inhibidor de la conversión de Ang I en Ang II con lo que bloquea su efecto estimulador de la producción de aldosterona y conduce al aumento de los niveles de renina en sujetos sanos, independientemente del consumo de sal. La prueba está basada en el cálculo de la RAA 2 hs después de la administración oral de 25-50 mg de captopril. Los valores considerados definitorios de AP son muy variables, así uno de los estudios sustenta que un valor de RAA es >12 junto con niveles de aldosterona > 12 ng/dl [41], otros sugieren cifras >30 [28] y aún >50 [47]. Un estudio comparativo del TSC y el test de SOS publicado en el 2001 sobre 49 sujetos [85], pusieron de manifiesto una sensibilidad comparable entre ambos métodos. No obstante, es necesario llevar a cabo estudios confirmatorios adicionales que permitan validar su empleo en reemplazo de los tests tradicionales, aunque constituye una excelente alternativa en pacientes con riesgo de una sobrecarga de sal [47, 86].

Por último, el test de estimulación de renina (TER) es una prueba poco difundida y aún no convalidada, que consiste en la inducción de un efecto hipovolémico con el suministro de 40 mg de furosemida por vía oral cada 8 hs durante 24 horas. En la mañana siguiente se obtiene una muestra de sangre para ARP tras 2 hs de ambulación. Se considera que un resultado es confirmatorio si la ARP permanece suprimida [41].

En resumen, ninguna de las pruebas confirmatorias reúne condiciones ideales como procedimiento definitivo de diagnóstico por lo que, nuevamente, resulta indispensable que cada centro evalúe y adopte las pruebas que considere más adaptables y adecuadas a su población y construya su propia experiencia a partir de ello. Su aplicación metódica y sistemática permitirá conocer las ventajas y desventajas de su empleo así como la confiabilidad diagnóstica.

7. ETIOLOGÍA

7.1 Diferenciación de los subtipos de AP

Una vez establecido el diagnóstico de AP, el paso siguiente consiste en identificar la causa, hecho que reviste singular importancia ya que de ello dependerá la orientación terapéutica. Algunos autores sugieren descartar, en primer término, el GRA o HF-I [27] antes de comenzar la búsqueda de las formas unilaterales o bilaterales de AP, en tanto que otros proponen considerar esta etiología sólo en pacientes con AP de manifestación juvenil o con historia familiar de AP, hemorragia cerebral o hipertensión de presentación antes de los 30-40 años [21, 24, 47]. Teniendo en cuenta la frecuencia de las diferentes etiologías, parece razonable considerar en primer lugar las de mayor incidencia para luego desarrollar el diagnóstico de las demás (Tabla 5).

Tabla 5 - Etiología del aldosteronismo primario

	FRECUENCIA RELATIVA (%)					
	Young WF (1990) [96]	Volloton M (1996) [89]	Marin M (1997) [93]	Qinkler M (2002) [97]	Mulatero P (2004) [22]	Young WF (2006) [47]
Adenoma Productor de Aldosterona (APA)	54	50-64	38	54-70	28	≈30
Hiperplasia Adrenal Idiopática (HAI)	46	32-44	62	20-30	72	≈65
APA Renino Respondiente	-	2-3	-	6-8	-	-
Hiperplasia Adrenal Primaria (HAP)	-	1-5	-	<5	-	3
Carcinoma adrenal	-	<1	-	1	-	1
Supresible con Glucocorticoides (GRA)	-	<2	-	<5	-	<1
Aldosteronismo Familiar Tipo II	-	-	-	-	-	?

Los subtipos más comunes de AP son la Hiperplasia Adrenal Idiopática (HAI) y el Adenoma Productor de Aldosterona (APA). La HAI es una forma de hiperplasia bilateral difusa, aunque puede exhibir nodularidad, que funcionalmente responde al estímulo con Ang II, y por ende a los cambios de la renina, y no guarda relación con los niveles de ACTH. Por su parte, el APA es una lesión generalmente pequeña, menor a 2 cm, y unilateral que asienta en la corteza adrenal. En contraste con la HAI, la producción de aldosterona en los adenomas no responde a la infusión de Ang II y depende, al menos en parte, del ACTH, aun con ritmo circadiano, hecho atribuido a la expresión de receptores al ACTH. No obstante conviene destacar que se ha identificado una variante especial de adenomas, con capacidad de responder a la Ang II, denominado APA-Renino Respondiente. Asimismo, también ha sido descrita una variante de la hiperplasia denominada Hiperplasia Adrenal Primaria (HAP) que exhibe un comportamiento funcional similar al del APA y puede asentar en una o en ambas adrenales. Estas dos últimas etiologías son mucho menos frecuentes que las anteriores [87-91].

De acuerdo con lo expuesto, el diagnóstico de la etiología debe estar dirigido a diferenciar, en primer término, el APA, de tratamiento quirúrgico, de la HAI, de tratamiento farmacológico, o al menos identificar la fuente de origen del exceso de aldosterona, es decir si es bilateral o unilateral con el propósito de decidir la conducta terapéutica.

- Test de infusión de Ang II y test postural

Teniendo en cuenta el comportamiento de las diferentes causas de AP a distintos estímulos se han implementado estudios posturales o de infusión de Ang II como pruebas de diagnóstico diferencial; así el aumento de los niveles de aldosterona en respuesta a la Ang II o al cambio de postura ha sido considerado compatible con el diagnóstico de HAI, aunque no debiera excluirse el APA Renino-Respondiente que ha sido encontrado en un no despreciable número de adenomas operados [20, 27, 53] y hace que estas pruebas tengan un utilidad limitada. El aumento de más del 50% de la CAP en relación con su nivel basal, luego de la infusión durante 1 hora de 2 ng/kg/min de Ang II, es considerado como demostrativo de la renino dependencia [27]. La prueba postural, por otra parte, apunta a evaluar los cambios en los niveles de aldosterona a la bipedestación. Consiste en la toma de una muestra de sangre basal, tras el reposo de toda la noche, y otra 2 a 4 horas después de permanecer de pie. La renino dependencia, propia de la HAI y del APA Renino-Respondiente, queda establecida con un incremento de más del 30% de los niveles de aldosterona en comparación con el basal. En contraste, la CAP suele declinar en paralelo con el ritmo circadiano en pacientes con APA o HAP [21, 27].

Un estudio sobre 42 pacientes con AP, en el que se halló una disminución de los niveles de aldosterona, luego de permanecer 4 hs de pie, en 22 de 35 pacientes con APA y un aumento en los 13 restantes y en 7 sujetos con HAI, concluyó que el descenso en los niveles de aldosterona con el test postural tiene un VPP de 100% para APA, mientras que una respuesta positiva no permite diferenciar entre HAI y APA Renino-Respondiente (VPN 26%), por lo que la prueba podría tener importancia para definir qué pacientes debieran ser sometidos a estudios más invasivos [53].

- Esteroides híbridos: 18-hidroxicortisol (18-OHF) y 18-oxocortisol (18-oxoF)

Estos esteroides híbridos, oxigenados en C-18, son diferentes a otros productos sintetizados en la corteza adrenal, ya que combinan características estructurales de los productos secretados por la ZF (hidroxilación de C-17) con los de la ZG (oxigenación de C-18) [21]. La excreción urinaria de esteroides híbridos suele estar elevada en el GRA y en menor grado en los pacientes con APA e HAP. Así, habiéndose descartado el GRA, en el que se observan incrementos de hasta 10 veces lo esperable, los aumentos moderados de dichos compuestos avalan el diagnóstico de APA [20,21]. Resultados similares fueron obtenidos determinando 18-OHF en suero por técnica de ELISA [52]. Un estudio recientemente publicado puso de manifiesto la utilidad de la medición de 18-OHF en el diagnóstico diferencial entre APA y HAI y mostró superposición de los valores correspondientes a sujetos con APA y con GRA. El estudio concluyó, además, que la determinación de 18-OHF no permitió diferenciar entre hipertensos esenciales y la HAI [54].

- Tests diagnósticos del GRA o HF-I

Debido a que en el GRA la producción de aldosterona está bajo control de la ACTH, resulta razonable inferir su supresión con el suministro de glucocorticoides de acción prolongada. Por ello, uno de los estudios se basa en la medición de CAP y cortisol basales, en posición supina, y luego de 4 días de suministro de 0.5 mg cada 6 horas de dexametasona. Se considera positivo si la CAP es <4 ng/dl al final del mismo o si el descenso es >80% del basal. Este test puede ser de difícil realización en individuos muy jóvenes y no ha sido recomendado como screening para los demás miembros de una familia; además, a pesar de su buena sensibilidad, se ha demostrado una alta frecuencia de diagnósticos falso-positivos, sobre todo en sujetos con HAP [27, 34, 50-52]. El estudio genético es el modo más directo de confirmar el diagnóstico. Los centros que disponen de la posibilidad de estudiar el gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 recomiendan su empleo, aun en reemplazo del test con dexametasona, al destacar su eficacia diagnóstica, su versatilidad y su utilidad en el screening familiar. Han sido propuestas diferentes técnicas para estudiar el gen híbrido en ADN de sangre periférica, cuya descripción excede los alcances de esta obra pero que han sido empleadas en centros de gran importancia mundial [27, 34, 51].

7.2 Imágenes suprarrenales

El primer estudio por imágenes a realizar, luego de confirmado el diagnóstico de AP, es la tomografía computada (TC) de alta resolución de las glándulas adrenales, con cortes cada 2 a 3 mm, con contraste y sin él. Este procedimiento, ampliamente recomendado y utilizado, ha mostrado una clara sensibilidad para la identificación de nódulos adrenales [22, 24]. La resonancia magnética (RM), por su parte, no ofrece ventajas en términos de sensibilidad para la identificación de pequeños adenomas, por lo que debería ser reservada para aquellos individuos que tengan alguna contraindicación para el uso de contraste iodado (Figura 6) [24]. Como ya fuera mencionado, los adenomas suele ser lesiones pequeñas, con un tamaño medio de alrededor de 2 cm, aunque ha sido reportado que hasta un 20% alcanza menos de 1 cm. Los adenomas, además, tienden a presentar menor densidad que el tejido adrenal normal adyacente en la TC (de -18 a +13 unidades Hounsfield-UH) y no muestran realce significativo con el contraste. En la RM presentan usualmente una señal de baja intensidad con respecto al hígado en la secuencia T1 que no varía en T2. La capacidad de detección de un adenoma, tanto por TC como por RM, está directamente relacionada con el tamaño del adenoma [55]. Así, la sensibilidad de las técnicas de imágenes varía entre un 50-85% [55-58], no obstante, debido a que no es posible diferenciar adenomas funcionantes de no funcionantes, su especificidad es cercana al 50% [59, 60]. La probabilidad de encontrar incidentalmente una masa adrenal es de alrededor del 6 al 10%, no obstante, la mayoría de los nódulos encontrados son benignos y no funcionantes. Por lo tanto, la identificación anatómica de una tumoración adrenal en una TC en un paciente con AP no establece una relación causa efecto [47].

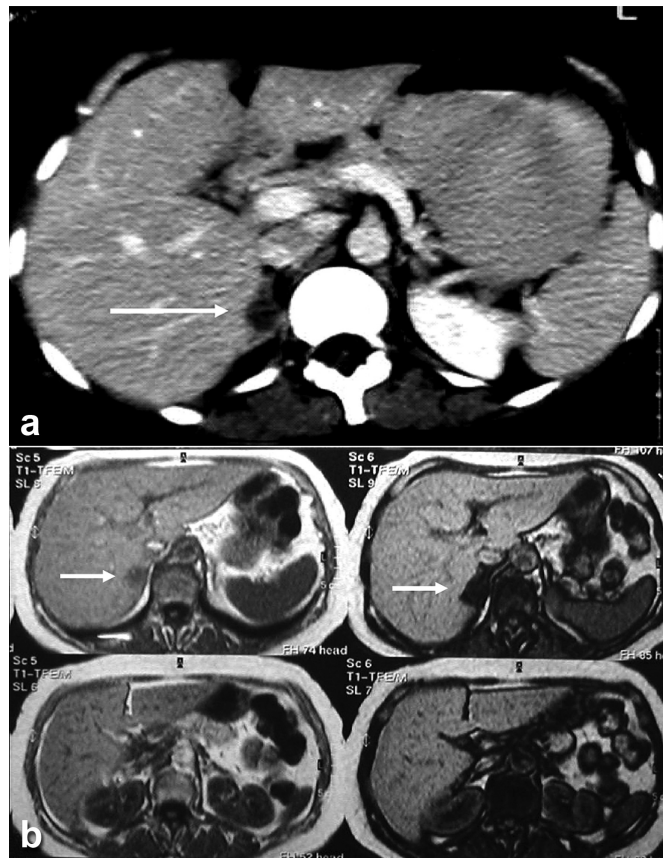


Figura 6 - Adenoma suprarrenal derecho. Imagen en una T.C. (a) y en una R.M.(b). en dos tipos de secuencias (flechas).

Sin embargo, es factible la detección de un nódulo adrenal unilateral solitario (>1 cm), hipodenso (<10 UH) junto con una glándula contralateral de apariencia normal, elementos que algunos autores consideran suficientes para recomendar el abordaje quirúrgico sin más estudios en sujetos <40 años y con un AP netamente definido (p. ej: CAP > 30 ng/dl) [23, 47]. Por el contrario, en algunos casos de AP las imágenes de adrenales puede variar ampliamente y aparentar glándulas normales o mostrar engrosamientos unilaterales mínimos de uno de los brazos de la glándula, pequeños nódulos (< 1cm) o lesiones macronodulares bilaterales. En tales circunstancias se requieren estudios adicionales para determinar la fuente de exceso de secreción de aldosterona, ya que pequeños adenomas pueden no ser correctamente identificados y por el contrario tomar como tales sutiles engrosamientos propios de una HAI, llevándonos en ambos casos a una incorrecta interpretación diagnóstica [23]. Si bien la TC es considerada un método de diagnóstico de gran valor en el estudio del AP, Young y colaboradores pusieron de manifiesto la no muy elevada eficacia de este método para la decisión quirúrgica ya que, de acuerdo con sus estudios, la TC no permitió identificar alrededor de un 20% de lesiones unilaterales pasibles de abordaje quirúrgico [59].

7.3 Cateterismo Venoso Adrenal (CVA)

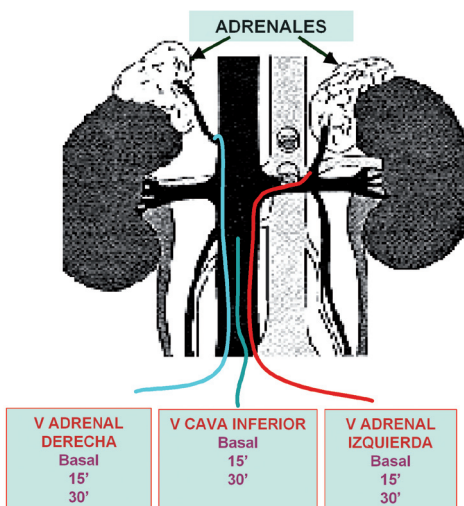
Este procedimiento constituye, en muchos casos, un paso indispensable antes de tomar la decisión quirúrgica, tanto que en algunos centros es empleado en un importante número de casos, sobre todo en sujetos > 40 años o con imágenes no del todo definidas [22, 23, 24, 27]. Ha sido considerado el método de mayor utilidad para la distinción de los subtipos de AP [58], con una sensibilidad para diferenciar entre enfermedad unilateral y bilateral mayor al 80% [22, 56, 61, 62]. El CVA presenta algunas dificultades técnicas, sobre todo en lo concerniente a la canulación de la vena adrenal derecha que, además de ser de pequeño calibre, desemboca directamente en la vena cava. Ello hace que sea indispensable contar con profesionales de experiencia, en cuyas manos la tasa de éxito varía entre el 74 y el 93% [23]. La dificultad en canular las venas adrenales puede inducir errores ya que las muestra de sangre tomadas en las cercanías no representan estrictamente lo liberado por esa glándula.

El CVA consiste en la obtención de muestras de sangre de ambas venas adrenales y de una vena periférica en la que se determina las concentraciones de aldosterona y cortisol y suele realizarse a través de la vena femoral derecha por técnica de Seldinger. Han sido reportadas diversas maneras de llevar a cabo este estudio. Carr y colaboradores no hallaron diferencias en los resultados obtenidos tras comparar el procedimiento secuencial, canulación de una vena adrenal por vez con infusión continua de ACTH, con el simultáneo con suministro de ACTH en bolo [63]. En otros centros el estudio es efectuado sin estímulo con ACTH; el paciente debe permanecer acostado desde la noche previa y hasta la finalización del procedimiento, que se lleva a cabo durante la mañana, para acotar los efectos del ritmo circadiano de ACTH y de los cambios posturales [20, 61]. Los tiempos asignados para la obtención de las muestras de sangre son también variables y dependen del método elegido. Así, algunos centros toman varias muestras simultáneas en 3 sitios, venas adrenal derecha, izquierda y cava inferior, sin estimulación con ACTH [20], otros obtienen sólo una muestra simultánea tras un reposo de 3 hs, sin suministro de ACTH [61], o por infusión de 50 µg/hora durante 30 minutos a 1 hora [59] y, finalmente, otros toman muestras basales y a los 15 y 30 minutos después de la administración de 250 µg ACTH [57]. No obstante, algunos autores postulan que el estímulo con ACTH no proporciona beneficios en la eficacia diagnóstica del CVA [64]. Desafortunadamente, no ha sido determinado fehacientemente un valor de corte que avale completamente el éxito del procedimiento [22], aunque para asegurar que el catéter ha sido correctamente emplazado se ha sugerido medir simultáneamente el nivel de cortisol y calcular la relación entre su nivel en la vena adrenal y en la vena cava inferior (Ca/Cp), pero también en esto existe gran disparidad ya que esta relación varía entre ≥ 1.1 a 5 según distintas estimaciones [20, 30, 58, 59, 61, 64].

El CVA permite mostrar lateralización y establecer la unilateralidad de la producción de aldosterona si la relación aldosterona/cortisol (RAC) en esa adrenal es por lo menos 2 veces superior a la RAC en sangre periférica y la RAC en la adrenal contralateral es inferior a la periférica [20], ya que la secreción de aldosterona del sitio no afectado debiera estar suprimida [24, 59]. Otros investigadores emplean un gradiente ≥ 4 [59] o 5 [30] entre la RAC del sitio afectado y el periférico. El fracaso de la canulación de alguna de las venas adrenales, situación no del todo infrecuente aun en manos experimentadas, plantea un problema adicional para la interpretación de los datos. De acuerdo con un estudio repor-

tado, la ausencia de gradiente entre la vena canulada con éxito y la periférica resulta indicativa de la presencia de un APA en la adrenal contralateral en tanto que la combinación de un gradiente ≥ 1.4 y un descenso de los niveles de aldosterona con el test postural resulta altamente sugestiva de un APA ipsilateral [53]. No obstante, es recomendable evaluar cuidadosamente la situación antes de llegar a una conclusión definitiva y, eventualmente, considerar la posibilidad de efectuar un CVA.

En nuestro servicio consideramos de importancia efectuar un CVA en los pacientes con AP mayores de 45 años o con estudios por imágenes no concluyentes. El mismo se realiza durante la mañana, con obtención simultánea de sangre en ambas venas adrenales y en la vena cava inferior para las determinaciones de aldosterona y de cortisol, basal y a los 15 y 30 minutos del suministro en bolo de 250 μg de ACTH (Synacten) por vía intravenosa (Figura 7). Se considera que la canulación ha sido exitosa cuando el gradiente Ca/Cp es ≥ 3 , y que existe lateralización cuando la RAC de un lado es por lo menos 2 veces superior a la RAC en sangre periférica.



Paciente en DECÚBITO DORSAL desde 3 horas antes, no debe ponerse de pie durante ese tiempo.

PROCEDIMIENTO:

Cánula en vena adrenal derecha
 vena adrenal izquierda
 vena periférica (antecubital o cava inferior)

- 1) Tomar muestra basal simultánea de esas tres áreas
- 2) Administrar la ampolla de ACTH por vía EV
- 3) Tomar nueva muestra de esas tres áreas a los 15 y 30 minutos después de la inyección.
- 4) Mantenerse las muestras a temperatura ambiente hasta que se retraiga el coágulo y separar el suero en 2 alícuotas perfectamente rotuladas para la medición de cortisol y de aldosterona en cada uno de los tubos y de los tiempos.
- 5) Cálculo de la relación Ca/Cp en cada sitio y del RAC en cada tiempo

Figura 7 - Protocolo de Cateterismo Venoso Adrenal (División Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín).

8. TRATAMIENTO DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Ya es ampliamente conocido el efecto nocivo de la aldosterona sobre el aparato circulatorio, tanto a partir de la hipertensión dependiente de su exceso como por su acción directa, a través de los efectos no epiteliales por mecanismos genómicos y no genómicos y, como consecuencia, al aumento de la predisposición a enfermedad vascular prematura que incluye enfermedad cerebrovascular, inflamación y necrosis vascular y fibrosis cardíaca [24], sobre todo si se asocia con una elevada ingestión de sal [12]. Más aún, un estudio conducido por Milliez y colaboradores pudo poner de manifiesto una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con AP en comparación con hipertensos esenciales [65]. Estos datos no hacen más que resaltar la importancia de la búsqueda de los estados de exceso de mineralocorticoides en los sujetos hipertensos lo que permitiría, por ende, implementar un tratamiento específico y racional, tendiente a minimizar los daños potenciales.

Tratamiento quirúrgico

La adrenalectomía unilateral, preferentemente por vía laparoscópica, es en la actualidad el tratamiento de elección en pacientes afectados por APA o HAP que reúnan condiciones de operabilidad. La tasa de curación, considerada en términos de normalización de la TA, varía entre el 30 y el 70%, según diferentes estimaciones, con neta mejoría del control de la presión arterial y normalización de los niveles de K⁺ en casi todos los demás [22, 66, 67,93]. Entre los factores relacionados con el éxito del tratamiento definitivo se incluyen: ausencia de historia familiar de HTA, empleo preoperatorio de no más de 2 drogas antihipertensivas, menor edad, evolución de la HTA menor a 5 años, adecuada respuesta al tratamiento con espironolactona, RAA preoperatoria elevada y una alta excreción urinaria de aldosterona [47].

La CAP, medida a las 24 horas de la intervención, constituye un dato precoz y relevante para confirmar la curación. Debe prestarse especial atención, en ese caso, a la suspensión de suplementación de potasio, con control periódico de la kalemia, y a las dosis de los antihipertensivos. Debido a que la producción de aldosterona de la adrenal contralateral podría estar suprimida durante las primeras semanas posteriores a la cirugía es conveniente controlar la natremia y, eventualmente, indicar una dieta rica en Na⁺. Más aún, es factible verificar, en algunos pacientes, una deficiencia transitoria de aldosterona, con hiperkalemia marcada, que podría implicar la necesidad de una sustitución con fludrocortisona. Estas complicaciones suelen no ocurrir en pacientes previamente tratados con espironolactona [47].

Tratamiento farmacológico

El tratamiento no quirúrgico del AP tiene como objetivo primordial interferir con los mecanismos dependientes del exceso de mineralocorticoides. Así, los pacientes con HAI y los afectados por un APA o una HAP que no reúnan las condiciones o hayan rechazado el tratamiento quirúrgico, son pasibles de tratamiento con antagonistas del receptor de la aldosterona junto con una dieta con bajo contenido de Na⁺. Las drogas incluidas en esta categoría son la espironolactona y la eplerenona, no disponible en nuestro país.

La espironolactona es un antagonista competitivo que, por su homología estructural, suprime la interacción de la aldosterona con su receptor en los túbulos distal y colector, donde promueve la pérdida de agua y sal y la reabsorción de potasio, y bloquea sus efectos en el aparato cardiovascular. Una vez absorbida, la espironolactona es metabolizada en productos con mayor biodisponibilidad como la canrenona y la 7 α metil-espironolactona [94]. Como consecuencia de su alta afinidad por los receptores de andrógenos y progesterona, la espironolactona puede dar lugar a diversos efectos adversos tales como ginecomastia (6.9% con 50 mg/día, 52% con 150 mg/día) y disfunción sexual en el hombre, e irregularidades menstruales en la mujer. Las dosis necesarias para lograr un buen control de los efectos de la aldosterona suelen ser bajas, entre 25 y 50 mg diarios, no obstante el ajuste de las mismas debe ser efectuado individualmente, evitando la sobredosificación [47, 68]. Desde un punto de vista práctico, la dosis adecuada de espironolactona es aquella que permite obtener niveles de kalemia normales, sin requerimiento de suplementos de potasio, y promueve la normalización de los niveles de la renina, cuya sobre elevación debería ser evitada [95].

La eplerenona es otro bloqueante del RM, cuya potencia equivale a casi el 75% de la espironolactona, pero con una afinidad por los receptores de andrógenos y progesterona 500 veces menor, lo que reduce netamente las posibilidades de efectos adversos [47, 68]. No se han reportado, aún, estudios sobre la eficacia de este fármaco en el tratamiento del AP, pese a su empleo corriente en diversas afecciones cardiovasculares. No obstante, se ha anticipado que la dosis inicial es de alrededor de 50 mg 2 veces al día [26].

Otras drogas, consideradas como de segunda elección, son los diuréticos ahorradores de K⁺, como la amilorida y el triamtireno. La amilorida es un bloqueante del ENaC con un moderado efecto sobre la presión arterial lo que implica que la mayoría de los pacientes, hasta un 75%, requiere de un agente antihipertensivo adicional. No se han publicado datos que pongan de manifiesto que la amilorida actúa, también, como protector de los efectos negativos de la aldosterona en tejidos no epiteliales. Las dosis por administrar oscilan entre 5 y 40 mg por día [47, 68].

Otros fármacos que pueden ser útiles en el AP son los bloqueantes de los canales de Ca⁺⁺, los inhibidores de la enzima convertidora de la Ang (IECA) y los bloqueantes del receptor de la Ang II (BRA) [68]. No obstante, cabe destacar que para el tratamiento farmacológico del AP los fármacos de elección son los antagonistas del RM, aún en dosis tan bajas como 12.5 mg por día [47].

9. CONCLUSIÓN

La aldosterona, el principal mineralocorticoide circulante, es un esteroide sintetizado en la ZG de la corteza adrenal, bajo el estímulo principal del SRA y el K⁺ y, en menor medida, de la ACTH. No obstante, se ha demostrado producción de aldosterona en la pared vascular, el corazón y el cerebro, cuya importancia fisiológica y fisiopatológica no ha sido aún completamente dilucidada.

La aldosterona es generada por una serie pasos biosintéticos, uno de los cuales depende de la aldosterona sintetasa, enzima clave que posee las tres actividades necesarias (11 β -hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18 metiloxidasa) para convertir 11-desoxicorticosterona en aldosterona.

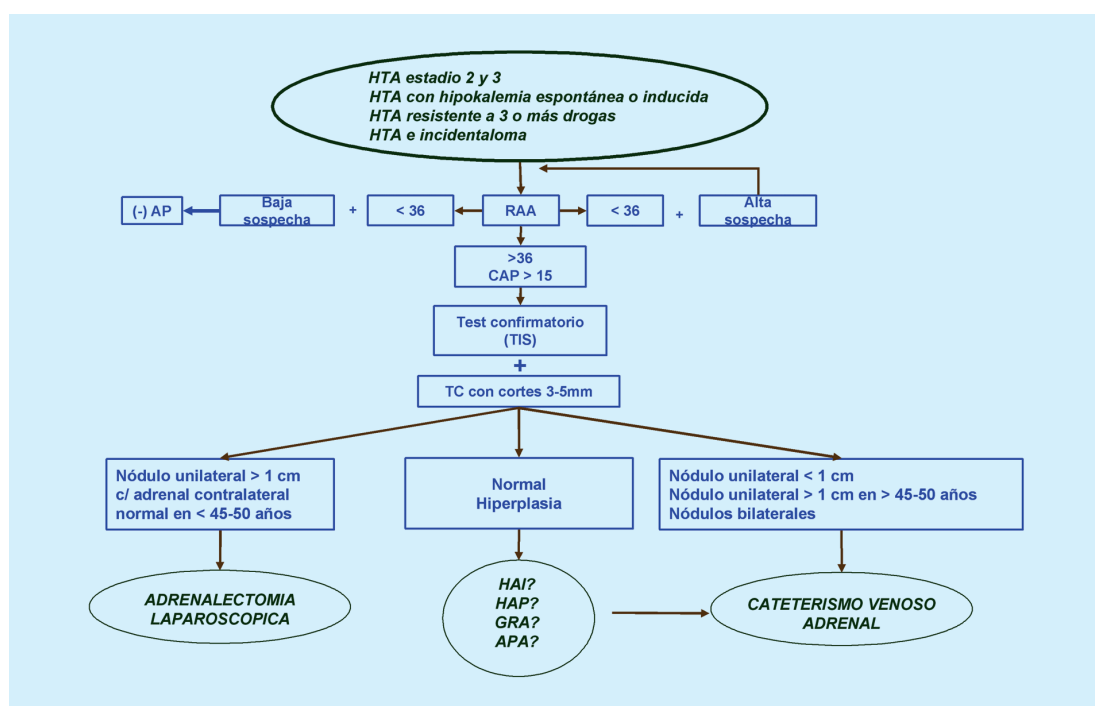


Figura 8 - Algoritmo de diagnóstico en el Aldosteronismo Primario.

La aldosterona actúa clásicamente a través de sus receptores específicos situados en los tejidos epiteliales target (túbulo distal y colector renal, glándulas salivales y sudoríparas y colon) favoreciendo la reabsorción de Na⁺ y agua. Posee, además, acciones no clásicas, particularmente en el sistema cardiovascular promotoras de inflamación y fibrosis con la consiguiente alteración de la función endotelial vascular en determinadas condiciones fisiopatológicas. Dichas acciones se ven primordialmente potenciadas en estados de elevado consumo de sodio.

El Aldosteronismo Primario, por su parte, es el síndrome que deriva de un exceso de producción, relativamente autónomo, de aldosterona. Gran parte de la evidencia bibliográfica actual concuerda con la

noción de que el AP es una entidad mucho más prevalente de lo que había sido estimado previamente. Así, resulta recomendable considerar dicho diagnóstico, como mínimo, en pacientes hipertensos en estadios 2 y 3 o refractarios, sujetos con HTA e hipokalemia o como parte de la valoración de un incidentaloma adrenal. El estudio inicial o de screening para dicha condición es el cálculo de la RAA, cuyo valor de corte debe ser establecido en cada centro. Si ese estudio fuese positivo, se debería confirmar la secreción autónoma de aldosterona por medio de alguna de las pruebas disponibles, la que también debiera ser validada según la práctica y la experiencia de cada uno de los lugares de estudio o de referencia. El paso siguiente consiste en el diagnóstico de etiología con el objeto de instaurar un tratamiento racional, con el que se puede obtener la curación de la HTA en un importante número de pacientes, o una franca mejoría en el resto. Es posible que, para implementar una adecuada estrategia terapéutica, sea necesario echar mano a más un test de estudio (Figura 8); la TC adrenal con cortes finos cada 3 a 5 mm, con contraste y sin él, constituye uno de los primeros procedimientos y puede ser complementario, en casos en donde se plantee la eventualidad quirúrgica, del CVA en aquellos pacientes en los que no haya sido posible definir la unilateralidad del origen del exceso de aldosterona.

Si el diagnóstico definitivo resulta compatible con un APA o una HAP unilateral, el tratamiento sugerido es la adrenalectomía laparoscópica, mientras que si es una HAI es recomendable el tratamiento farmacológico con antagonistas del RM a fin controlar no sólo la HTA sal dependiente sino también para prevenir así los efectos negativos (Figura 9).

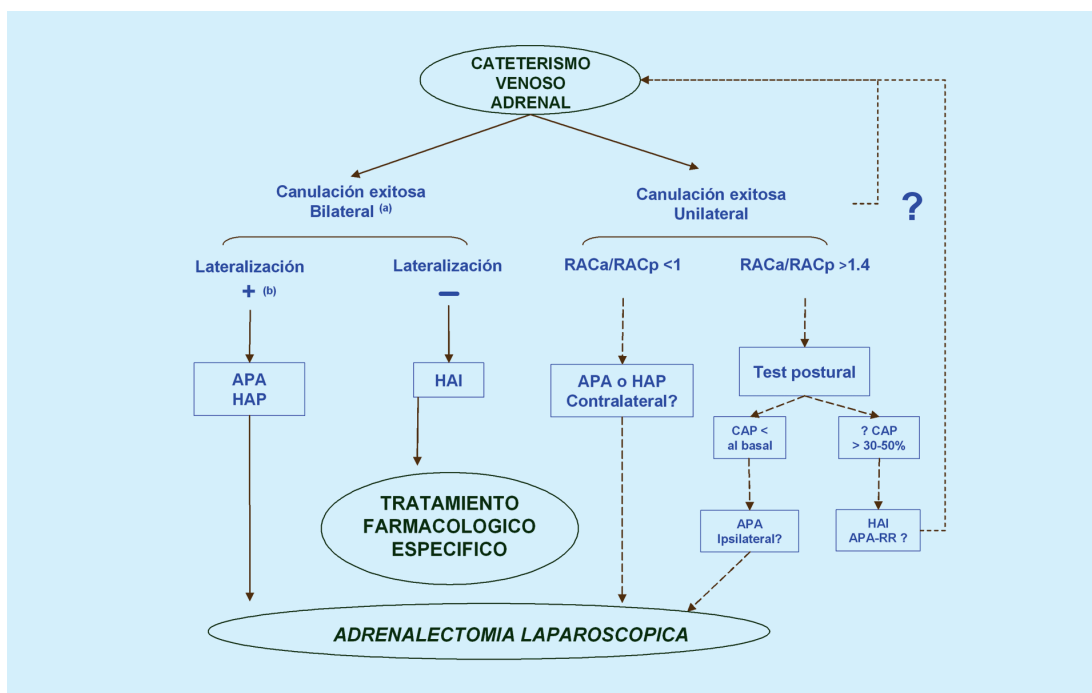


Figura 9 - Algoritmo de diagnóstico en el Aldosteronismo Primario. Interpretación del cateterismo. RACa/RACp, relación aldosterona/cortisol de la vena adrenal sobre la vena periférica. (a) Relación cortisol adrenal/cortisol periférico $\geq 2-3$. ; (b) RACa/RACp $\geq 2-4$, más RAC de la otra adrenal menor que la RAC periférica.

En resumen, más allá del conocimiento cada vez más expandido del sistema renina angiotensina aldosterona, persiste el debate acerca de la real prevalencia del aldosteronismo primario y, más aún, sobre la racionalidad de evaluar extensivamente a todos los sujetos hipertensos. No obstante, resulta imprescindible establecer una metodología de diagnóstico confiable y válida que permita identificar de manera precisa a los pacientes afectados por hipertensión mineralocorticoide dependiente con el fin de implementar una terapéutica racional y con base fisiopatológica que facilite el control eficaz de la presión arterial y contribuya a minimizar el conjunto de efectos adversos vasculares adicionales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Williams JS and Williams GH. 50th Anniversary of Aldosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:2364-2372.
- 2- Schteingart DE. The 50th Anniversary of the Identification of Primary Aldosteronism: A Retrospective of the Work of Jerome W. Conn. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2005; 145:12-16.
- 3- Conn J W. Primary Aldosteronism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1955; 46:661-664.
- 4- Re RN. Tissue Renin Angiotensin Systems. *The Medical Clinics of North America* 2004; 88:19-38.
- 5- Re RN. Mechanisms of Disease: Local Renin-angiotensin-aldosterone Systems and the Pathogenesis and Treatment of Cardiovascular Disease. *Nature Clinical Practice* 2004; 1: 42-47.
- 6- Nichols MG, Robertson JIS and Inagami T. The Renin-Angiotensin System in the Twenty-first Century. *Blood Pressure* 2001; 10:327-343.
- 7- MC Connell JM y Davies E. The New Biology of Aldosterone. *Journal of Endocrinology* 2005; 186: 1-20.
- 8- Boon WC, Coghlan JP, Curnow KM y McDougall JG. Aldosterone Secretion. A Molecular Perspective. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1997; 8:346-354.
- 9- Horton R. Stimulation and Suppression of Aldosterone in Plasma of Normal Man and in Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Investigation* 1969; 48:1230-1236.
- 10- Rose BD y Post TW. Aldosterone. UpToDate 2005.
- 11- Wang XY, Masilamani S, Nielsen J, Kwon TH, Brooks HL, Nielsen S and Knepper MA. The Renal Thiazide-sensitive Na-Cl Cotransporter as Mediator of the Aldosterone-escape Phenomenon. *The Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:215-222.
- 12- Funder JW. The Nongenomic Actions of Aldosterona. *Endocrine Reviews* 2005; 26:313-321.
- 13- Jara Albarran A. *Endocrinología*. Ed Panamericana 2001; pag 16-17.
- 14- Rossi GP, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a Cardiovascular Risk Factor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16:104-107.
- 15- Weber KT. Aldosterone in Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1689-1697.
- 16- Dluhy RG and Williams GH. Aldosterone – Villain or Bystander? *New England Journal of Medicine* 2004; 351:8-10.
- 17- Perrin C White. Aldosterone: Direct Effects on and Production by the Heart. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(6):2376-2383.

- 18- Irita J, Okura T, Manabe S, Kurata M, Miyoshi K, Watanabe S, Fukuoka T and Higaki J. Plasma Osteopontin Levels Are Higher in Patients With Primary Aldosteronism than in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension* 2006; 19:293-297.
- 19- Rocha R and Funder JW. The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 970:89-100.
- 20- Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N and Slater GJ. Diagnosis and Management of primary Aldosteronismo. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2001; 2:156-69.
- 21- Calhoun D. Is There an Unrecognized Epidemic of Primary Aldosteronism? (Pro). *Hypertension* 2007; 50: 447-453.
- 22- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gómez-Sánchez CE, Veglio F and Young WF Jr. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89:1045-1050.
- 23- Young WF. Minireview: Primary Aldosteronism - Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* 2003; 144:2208-2213.
- 24- Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F and Stewart PM. Diagnosis of primary Aldosteronismo: from Screening to Subtype Differentiation. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16:114-119.
- 25- Cortés P, Fardella C, Oestreicher E, Gac H, Mosso L, Soto J, Foradori A, Claverie X, Ahuad J and Montero J. Exceso de Mineralocorticoides en Hipertensos Esenciales: Enfoque Clínico-diagnóstico. *Revista Médica Chilena* 2000; 128:955-961.
- 26- Young WF. Primary Aldosteronism - Treatment Options. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13:S102-S108.
- 27- Stowasser M and Gordon RD. Primary Aldosteronism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 17:591-605.
- 28- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M and Mantero F. Analysis of Screening and Confirmatory Tests in the Diagnosis of Primary Aldosteronismo: Need for a Standardized Protocol. *Journal of Hypertension* 2006; 24:737-745.
- 29- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C and Smithers M. High Rate of Detection of Primary Aldosteronismo, Including Surgically Treatable Forms, after Non-selective Screening of Hypertensive Patients. *Journal of Hypertension* 2003; 21:2149-2157.
- 30- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, and Young WF Jr. Prevalence of Primary Aldosteronism among Asian Hypertensive Patients in Singapore. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:2854-2859.

- 31- Kaplan NM. The Current Epidemic of Primary Aldosteronism: Causes and Consequences. *Journal of Hypertension* 2004; 22:863-869.
- 32- Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN and Conlin PR. Prevalence of Primary Hyperaldosteronism in Mild to Moderate Hypertension without Hypokalaemia. *Journal of Human Hypertension* 2006; 20:129-136.
- 33- Mosso L, Carvajal C, Gonzáles A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A and Fardella CE. Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease. *Hypertension* 2003; 42:161-165.
- 34- Mulatero P, Morello F and Veglio F. Genetics of Primary Aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2004; 22:663-670.
- 35- Stowasser M and Gordon RD. Primary Aldosteronism: from Genesis to Genetics. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14:310-317.
- 36- Pacak K, Koch C and Eisonhofer G. Current Approaches and New Advances in Endocrine Hypertension. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13:96-97.
- 37- Gordon RD, Laragh JH and Funder JW. Low Renin Hypertensive States: Perspectives, Unsolved Problems, Future Research. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16: 108-113.
- 38- New MI, Geller DS, Fallo F and Wilson RC. Monogenic Low Renin Hypertension. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005. 16: 92-97.
- 39- Sealey JE, Gordon RD and Mantero Franco. Plasma Renin and Aldosterone Measurements in Low Renin Hypertensive States. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16:86-91.
- 40- Stowasser M and Gordon RD. The Aldosterone-Renin Ratio in Screening for Primary Aldosteronism. *The Endocrinologist* 2004; 14:267-276.
- 41- Doi SAR, Abalkhail S, Al-Qudhaiby MM, Al-Humood K, Hafez MF and Al-Shoumer KAS. Optimal Use and Interpretation of the Aldosterone Renin Ratio to Detect Aldosterone Excess in Hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2006; 20: 482-489.
- 42- Montori VM and Young WF. Use of Plasma Aldosterone Concentration-to-Plasma Renin Activity Ratio as a Screening Test for Primary Aldosteronism. A Systematic Review of the Literature. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2002; 31:619-632.
- 43- Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FKW, Ng CM and Kong APS. The Use of Aldosterone-Renin Ratio as a Diagnostic Test for Primary Hyperaldosteronism and Its Test Characteristics under Different Conditions of Blood Sampling. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90:72-78.
- 44- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L and Veglio F. Drug Effects on Aldosterone/Plasma Renin Activity Ratio in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897-902.

- 45- Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG and Hensen J. Influence of Antihypertensive Medication on Aldosterone and Renin Concentration in the Differential Diagnosis of Essential Hypertension and Primary Aldosteronism. *Clinical Endocrinology* 2002; 57:457-465.
- 46- Gordon RD. The Challenge of More Robust and Reproducible Methodology in Screening for Primary Aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 251-255.
- 47- Mattsson C and Young WF Jr. Primary Aldosteronism: Diagnostic and Treatment Strategies. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2:198-208.
- 48- Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, Mosso L, Marafetti L, Veglio F and Maccario M. Comparison of Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:2618-2623.
- 49- Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rudiger F, Nickel C, Beuschlein F and Reincke M. Confirmatory Testing in Normokalaemic Primary Aldosteronism: the Value of the Saline Infusion Test and Urinary Aldosterone Metabolites. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154:865-873.
- 50- Mulatero P, Veglio F, Pilon C, Rabbia F, Zocchi C and Limone P. Diagnosis of Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism in Primary Aldosteronism: Aldosterone Response to Dexamethasone and Long Polymerase Chain Reaction for Chimeric Gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 2573-2575.
- 51- Fardella C, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreich E, Foradori A and Montero J. Primary Hyperaldosteronism in Essential Hypertensives: Prevalence, Biochemical Profile, and Molecular Biology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:1863-1867.
- 52- Mosso L, Gómez-Sánchez C, Foecking M and Fardella C. Serum 18-Hydroxycortisol in Primary Aldosteronism, Hypertension, and Normotensives. *Hypertension* 2001; 38: 688-691.
- 53- Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, Richards AM and Hunt PJ. Predicting Surgically Remedial Primary Aldosteronism: Role of Adrenal Scanning, Posture Testing, and Adrenal Vein Sampling. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 3637-3644.
- 54- Reynolds RM, Shakerdi LA, Sandhu K, Wallace AM, Word PJ and Walker BR. The Utility of Three Different Methods for Measuring Urinary 18-hydroxycortisol in the Differential Diagnosis of Suspected Primary Hyperaldosteronism. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152:903-907.
- 55- Rockal AG and Sahdev A. Functioning Adrenal Pathology. *Imaging* 2002; 14:122-136.
- 56- Harper R, Ferrett C, McKnight J, McIlrath E, Russell C, Sheridan B and Atkinson A. Accuracy of CT Scanning and Adrenal Vein Sampling in the Pre-operative Localization of Aldosterone-secreting Adrenal Adenomas. *QJM* 1999; 92: 643-650.

- 57- Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Bernman AA, Linehan WM, Doppman JL and Gill JR. Predictive Value of Preoperative Tests in Discriminating Bilateral Adrenal Hyperplasia from an Aldosterone-Producing Adrenal Adenoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 4526-4533.
- 58- Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME and Findling JW. Comparison of Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography in the Differentiation of Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:1066-1071.
- 59- Young WF Jr, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR and van Heerden JA. Role for Adrenal Venous Sampling in Primary Aldosteronism. *Surgery* 2004; 136:1227-1235.
- 60- Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, Nesbitt S, Vongpatanasin W, Victor R, Wians F, Livingston E and Snyder III WH. Primary Hyperaldosteronism. Effect of Adrenal Vein Sampling on Surgical Outcome. *Archives of Surgery*. 2006; 141: 497-503.
- 61- Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP and Pessina A. Identification of the Etiology of Primary Aldosteronism with Adrenal Vein Sampling in Patients with Equivocal Computed Tomography and Magnetic Resonance Findings: Results in 104 Consecutive Cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:1083-1090.
- 62- Toniato A, Bernante P, Rossi GP and Pelizzo MR. The Role of Adrenal Venous Sampling in the Surgical Management of Primary Aldosteronism. *World Journal of Surgery* 2006; 30: 624-627.
- 63- Carr CE, Cope C, Cohen DL, Fraker DL and Trerotola SO. Comparison of Sequential versus Simultaneous Methods of Adrenal Venous Sampling. *Journal of Vascular Intervention Radiology* 2004; 15:1245-1250.
- 64- Rossi GP, Ganzaroli Ch, Miotto D, De Toni R, Palumbo G, Feltrin GP, Mantero F and Pessina AC. Dynamic Testing with High-dose Adrenocorticotropic Hormone does not Improve Lateralization of Aldosterone Oversecretion in Primary Aldosteronism Patients. *Journal of Hypertension* 2006; 24:371-379.
- 65- Milliez P, Girerd X, Plouin P, Blacher J, Safar M and Mourad J. Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(8):1243-1248.
- 66- Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP and Wheeler MH. Review of Surgical Management of Aldosterone Secreting Tumours of the Adrenal Cortex. *European Journal of Surgical Oncology* 2003; 29: 467-474.
- 67- Tsujihata M, Nonomura N, Tsujimura A, Nishimura K, Yoshimura K and Okuyama A. Laparoscopic Adrenalectomy for Primary Hyperaldosteronism: Clinical Experience with 60 Cases. *Journal of Endourology* 2006; 20: 262-265.
- 68- Lim PO, Young WF and MacDonald TM. A Review of the Medical Treatment of Primary Aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2001; 19: 353-361.

- 69- Melby JC. Clinical Review 1: Endocrine Hypertension. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 69: 697-703.
- 70- Biglieri EG. Spectrum of Mineralocorticoid Hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 251-261.
- 71- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Matarello MJ; Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC and Mantero F. For the PAPY Study Investigation. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 2293-2300.
- 72- Walker BR and Edwards CRW. Licorice-Induced Hypertension and Syndromes of Apparent Mineralocorticoid Excess. *Endocrinology and Metabolic Clinics of North America* 1994; 23: 359-377.
- 73- New MI. The Prismatic Case of Apparent Mineralocorticoid Excess. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79: 1-3.
- 74- Rusvai E, N ray-Fejes-Tóth A. A new isoform of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in aldosterone target cells. *Journal of the Biological Chemistry* 1993; 268: 10717-10720.
- 75- Botero-Vélez M, Curtis JJ and Warnock DG. Brief report: Liddle's Syndrome Revisited-A Disorder of Sodium Reabsorption in the Distal Tubule. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 178-181.
- 76- Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Chamberlan M, Gill JR, Ulick S, Milora RV, Findling JW, Canessa C, Rossier BC and Lifton RP. Liddle's Syndrome: Heritable Human Hypertension Caused by Mutations in the β Subunit of the Epithelial Sodium Channel. *Cell* 1994; 79: 407-414.
- 77- Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, Schild L, Shimkets RA, Lu Y, Canessa C, Iwasaki T, Rossier BC and Lifton RP. Hypertension Caused by Truncated Epithelial Sodium Channel γ Subunit: Genetic Heterogeneity of Liddle Syndrome. *Nature Genetics* 1995; 11: 76-82.
- 78- Dunn PJ and Espiner EA. Outpatient Screening Tests for Primary Aldosteronism. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1976; 6:131-135.
- 79- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura I, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H and Izumiyama T. A Screening Test to Identify Aldosterone-producing Adenoma by Measuring Plasma Renin Activity. Results in Hypertensive Patients. *Archives of Internal Medicine* 1981;141:1589-1593.
- 80- Gordon RD, Klemm SA, Stowasser M, Tunny TJ, Storie WJ and Rutherford JC. How Common Is Primary Aldosteronism? Is the Most Frequent Cause of Curable Hypertension? *Journal of Hypertension* 1993; 11: S310-311.
- 81- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA and Rutherford JC. High Incidence of Primary Aldosteronism in 199 Patients Referred with Hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1994; 21: 315-318.

- 82- Mantero F, Mattarello MJ and Albiger NME. Detecting and Treating Primary Aldosteronism. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2007; 115: 171-174.
- 83- Schwartz GL and Turner ST. Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clinical Chemistry* 2006; 51: 386-394.
- 84- Belli S, Cornaló D, Contreras L, Costa L, Chervin R, Damilano S, Fenili D, Gómez RM, Leal M, Lupi S, Martínez M, Nofal MT, Pardes E, y Ruibal G. Determinación del Valor de Corte de la Relación Aldosterona-Actividad de Renina Plasmática para la Detección del Hiperaldosteronismo Primario en Pacientes con Hipertensión Arterial Esencial: Estudio Multicéntrico. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2007; 44S: 46-48.
- 85- Agharazii M, Douville P, Grose JH and Lebelet M. Captopril Suppression Versus Salt Loading in Confirming Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2001; 37: 1440-1443.
- 86- Mulatero P, Bertello C, Garrone C, Rossato D, Mengozzi G, Verhovez A, Fallo F and Veglio F. Captopril Test Can Give Misleading Results in Patients With Suspect Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50: e26-e27.
- 87- Ganguly A, Melada GA, Luetscher JA and Dowdy AJ. Control of Plasma Aldosterone in Primary Aldosteronism: Distinction between Adenoma and Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1973; 37: 765-775.
- 88- Vallotton MB. Primary Aldosteronism. Part I: Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1996; 45: 47-52.
- 89- Vallotton MB. Primary Aldosteronism. Part II: Differential Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism and Pseudoaldosteronism. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1996; 45: 53-60.
- 90- Biglieri EG, Irony I and Kater CE. Identification and Implications of new Subtypes of Mineralocorticoid Hypertension. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1989; 32: 199-204.
- 91- Banks WA, Kastin AJ, Biglieri EG and Ruiz AE. Primary Adrenal Hyperplasia: A New Subset of Primary Hyperaldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1984; 58: 783-785.
- 92- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich G, Cook S Ulick S and Lalouel JM. A Chimaeric 11 β -Hydroxylase/Aldosterone Synthase Gene Causes Glucocorticoid-remediable Aldosteronism and Human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-265.
- 93- Marín M, Gómez RM, González Boix J, Fábregues G, Baglivo H, Larrat M y Burrieza, O. Mayor incidencia de Hiperaldosteronismo Idiopático en Pacientes con Aldosteronismo Primario. *Revista Argentina de Cardiología* 1997; 65 S: 71-76.
- 94- Sica DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and their Effects on Potassium Homeostasis. *Heart Failure Reviews* 2005; 10: 23-29.

95- Magni P and Motta M. Aldosterone Receptor Antagonists: Biology and Novel Therapeutic Applications. *Current Hypertension Reports* 2005; 7: 206-211.

96- Young WF, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS and van Heerden JA. Primary Aldosteronism: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 1990; 65: 96-110.

97- Quinkler M, Lepenies J and Deiderich S. Primary Aldosteronism. *Experimental and Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 110: 263-271.