

Palabras clave

Aldosterona, Actividad de la Renina Plasmática, Adenoma, hiperplasia, Espironolactona.

Abreviaturas utilizadas

AP: aldosteronismo primario
HAI: hiperaldosteronismo idiopático
APA: adenoma productor de aldosterona
HTA: hipertensión arterial
ACV: accidente cerebrovascular
ARP: actividad de la renina plasmática
RAA: cociente Aldo/ARP
Aldo: aldosterona
IEC: inhibidores de la enzima de conversión
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2
AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Síntesis Inicial

- El Aldosteronismo Primario es una de las causas de hipertensión secundaria potencialmente curables.
- La hipokalemia espontanea no es la única variable para la sospecha diagnóstica. La mayoría de los pacientes presenta normokalemia.
- La prevalencia de Aldosteronismo Primario es mayor conforme aumenta los niveles de la presión arterial, siendo la más alta en hipertensos refractarios.
- El cociente Aldosterona Plasmática/Actividad de la Renina Plasmática elevado es la condición necesaria para continuar con otros estudios y confirmar el diagnóstico.
- El tratamiento específico con cirugía o antagonistas de los receptores mineralocorticoides mejora no solo las alteraciones electrolíticas y la hipertensión, sino previene el daño de órgano blanco y las complicaciones vasculares.

DEFINICIÓN

El AP engloba a una serie de etiologías cuyo factor común es el exceso en la producción de Aldo en forma autónoma e independiente del sistema renina-angiotensina. Esta producción inapropiada de Aldo causa múltiples efectos. A nivel renal, los efectos tradicionales de incremento en la reabsorción de sodio y agua, lo que determina una sobrecarga de volumen, aumento en la presión arterial y disminución de la ARP. A su vez una eliminación de potasio y en los casos más severos y prolongados hipokalemia.

También se han visto los efectos deletéreos no tradicionales de la Aldo en varios órganos, como ocurre en el corazón y vasos sanguíneos, entre ellos fibrosis miocárdica, reducción de la fi-

brinólisis y disfunción endotelial. De tal modo, existen evidencias que los pacientes con AP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares que los esperados para sus niveles de presión arterial, mayor hipertrofia ventricular izquierda, ACV e infarto de miocardio que los pacientes hipertensos esenciales.¹

Los subtipos mas prevalentes de AP son la hiperplasia adrenocortical bilateral o HAI y APA. Otras causas son el hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides, la hiperplasia adrenal primaria y el carcinoma suprarrenal.²

PREVALENCIA

Uno de los temas controvertidos en la actualidad es establecer la verdadera prevalencia de AP, una entidad que desde

que la describió Jeromy Conn en 1954 tuvo dos momentos. Durante los primeros cuarenta años la prevalencia de AP en la población hipertensa era muy baja, entre 0.2 y 1%, siendo una enfermedad muy rara que se sospechaba solamente en los casos de hipokalemia. En los últimos 15 años, desde las publicaciones de Richard Gordon, en Australia, la prevalencia se incrementó en más de 10 veces. En el año 2000 se han publicado varios estudios epidemiológicos en diferentes lugares del mundo sugiriendo una prevalencia que oscila entre 8 y 10%.^{3,4} Luego se demostró que la prevalencia de AP prácticamente se duplicaba, oscilando entre 13 y 20% cuando la población estudiada fueron hipertensos severos o refractarios.^{5,6} (tabla 94-1).

Una de las razones de estas discrepancias radica en el hecho de establecer si el nivel de kalemia debe ser considerado como punto de partida para su diagnóstico. Para algunos la hipokalemia espontánea o fácilmente inducible debería ser el dato de sospecha; para otros este paso debería obviarse totalmente debido a que demostraron normokalemia en más del 60% de los pacientes con AP probado.

Debido a la alta prevalencia de la HTA en la población general, se debe ser cuidadoso con el estudio sistemático de una causa secundaria de HTA debido a los costos que esta decisión conlleva. Hasta el momento no hay ninguna guía o recomendación internacional que justifique el dosaje de Aldo plasmática y ARP como estudio inicial de todo paciente hipertenso.⁷

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

En el estudio inicial de todo hipertenso se debe efectuar un ionograma plasmático, en lo posible con dieta normosódica. La presencia de hipokalemia espontánea o fácilmente inducible por diuréticos obliga a descartar AP.

Debido a la alta prevalencia de AP en hipertensos severos y refractarios al tratamiento convencional es lógico sospechar esta patología en este subgrupo de hipertensos.

En los hipertensos con un nódulo suprarrenal descubierto por técnicas de imagen realizadas por otra indicación, se

debería demostrar si se trata de un adenoma funcionante y no de un incidentaloma.

También se ha recomendado su pesquisa en hipertensos con antecedentes familiares de comienzo temprano de HTA o ACV antes de los 40 años.²

En todas estas circunstancias se debería solicitar: Aldo plasmática, ARP y establecer el RAA.

Una elevación en la Aldo plasmática (>17 ng/ml) y/o urinaria (>14µg/día) es un componente clásico del AP. Sin embargo, las concentraciones de Aldo pueden ser influenciadas por la ingesta de sodio o potasio y drogas como la espironolactona o diuréticos. A pesar de esto, una elevada excreción urinaria de Aldo en un paciente con alta ingesta de sal sugiere confirmar el diagnóstico.

Los pacientes con AP generalmente tienen niveles disminuidos de ARP (<1ng/ml/h) que responden escasamente a cambios posturales y diuréticos, maniobras que habitualmente elevan la ARP. La supresión de ARP es secundaria a la expansión de volumen que acontece en el AP. La administración de AINE, los betabloqueantes o la enfermedad renal pueden disminuir los niveles de renina y dar lugar a un falso positivo.

La determinación aislada de Aldo o ARP no es suficiente para el diagnóstico de AP ya que en ambos casos hay condiciones que pueden inducir a errores en la determinación. Este margen de error puede ser disminuido si se calcula la RAA. Así, en el diagnóstico de AP la pista más importante es demostrar un valor suprimido de ARP, un incremento en Aldo y una RAA elevada. El valor de corte de normalidad de la RAA difiere según diferentes series, aunque un valor promedio podría establecerse en 30. En estos casos se recomienda utilizar como límite inferior de la ARP valores entre 0,3 y 0,5 ng/mL/h.

Para la mejor interpretación de la RAA es recomendable:

1. Corregir previamente la hipokalemia si la hubiera. Evitar extracciones de sangre dificultosas que puedan generar hemólisis. Esperar al menos 5 segundos luego de utilizar el torniquete, centrifugar antes de los 30 minutos de la extracción.

Tabla 94-1 Prevalencia de aldosteronismo primario

EN POBLACIÓN HIPERTENSA				
2000	Fardella CE	<i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i>	(29/305)	9,5%
2000	Rayner BL	<i>S. Afr. Med. J.</i>	(22/216)	10,1%
2000	Loh KC	<i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i>	(24/330)	8,4%
2000	Lim PO	<i>J. Hum. Hypertens.</i>	(43/465)	9,2%
2006	Rossi GP	JACC	(126/1125)	11,2%
EN HIPERTENSOS SEVEROS Y REFRACTARIOS				
2001	Gallay BJ	<i>Am J Kidney Dis</i>	(15/90)	17%
2002	Calhoun	<i>Hypertensión</i>	(18/88)	20%
2003	Strauch B	<i>J. Hum. Hypertens.</i>	(77/402)	19%
2003	Lim PO	<i>Hypertensión</i>	(43/465)	13,2%

2. Fomentar, en lo posible, la ingesta libre de sodio
3. Suspender, de ser factible, la medicación que pudiera afectar el cociente Aldo/ARP: los diuréticos (4 semanas), IEC, ARA2, algunos antagonistas cálcicos, AINE's (2 semanas) y, principalmente, betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides. En las mujeres, evitar los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva.
4. Utilizar como drogas antihipertensivas los alfabloqueantes (prazosina, doxazosina) y verapamilo.
5. Efectuar la extracción a media mañana, luego de que el paciente permanezca 2 horas en posición de pie (parado, caminando) y luego de 5 a 15 minutos en posición sentado.
6. Existen diferentes métodos y unidades para medir Aldo y ARP. Los más utilizados expresan la Aldo en ng/dL y la ARP en ng/mL/hs. Si la Aldo está expresada en pmol/L, se puede convertir a ng/dL dividiendo el valor por un factor de conversión de 27,7.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

La confirmación del diagnóstico consiste en demostrar autonomía de la producción de Aldo a través de un test de supresión y es aplicable a pacientes con RAA >30.

- **Test de fludrocortisona:** los niveles de Aldo son medidos en condiciones basales y después de 4 días de administrar fludrocortisona (0,4 mg/día). El test de fludrocortisona es considerado positivo cuando la Aldo mantiene valores por encima de 5 ng/dL.
- **Test de infusión salina o sobrecarga salina:** consiste en la administración de una solución salina isotónica de 500 mL/hora de 2 a 4 horas. La persistencia de niveles de Aldo sobre 5 ng/dL confirma en diagnóstico de AP.
- **Test de sobrecarga oral de sal en la dieta:** los pacientes incrementan el consumo de sal en la dieta hasta 6 g/día durante 3 días. Se considera positivo si la excreción urinaria de sodio es mayor a 200 mEq en 24 horas y la Aldo urinaria es >12 ó 14 mg en 24 horas.
- Estos tests deberían ser evitados en aquellos pacientes añosos, con HTA severa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o antecedentes cardiovasculares.
- **Test de supresión con captopril:** se miden Aldo y la ARP antes y después de 2 horas de administrar 25 mg de captopril por vía oral, con el paciente en posición sentada. En condiciones normales, el captopril disminuye en un 30% los valores de Aldo. El test es considerado positivo si la Aldo persiste elevada. Los pacientes deben suspender los IEC y ARA2 entre 2 y 4 semanas.^{8,9}

DISTINCIÓN DE SUBTIPOS

Una vez confirmado el diagnóstico de AP es fundamental diferenciar si se trata de APA o de una hiperplasia bilateral o HAI, dado que el enfoque terapéutico es distinto.

Con los tomógrafos computados de última generación, de alta resolución o la resonancia magnética nuclear, se pueden hacer cortes cada 3 mm y sin sustancia de contraste. Sin embargo, tienen en promedio una sensibilidad de 78% y una especificidad del 75% para detectar adenomas.¹⁰ En general se trata de nódulos pequeños, hipodensos y homogéneos. La detección de un nódulo mayor a 6 cm resulta sugestiva de un carcinoma suprarrenal. Las imágenes de resonancia nuclear magnética no parecen ofrecer ventajas sobre la tomografía axial computada para la detección de nódulos, no obstante son de gran valor en el diagnóstico diferencial de patología benigna y maligna.

Por último, el dosaje de Aldo en ambas venas adrenales, sería el patrón oro para demostrar unilateralidad, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%; pero dado que se trata de una técnica invasiva y riesgosa se reserva para casos especiales. En los centros con experiencia en la técnica, las complicaciones son menores al 2,5% y cuando se lo usa en forma sistemática en todos los pacientes con diagnóstico bioquímico confirmado de Aldosteronismo Primario, el subtipo Adenoma es más prevalente.^{2,4} El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera cateterización exitosa si el cortisol es >2 entre vena adrenal/cava y se considera que existe lateralización cuando el gradiente Aldo/cortisol es >4 veces que la vena contralateral bajo infusión de adenocorticotrofina. Este método requiere considerable experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal.

La fig. 94-1 resume esquemáticamente los procedimientos y la secuencia de diagnóstico pasibles de ser empleada para la confirmación y el enfoque terapéutico de los pacientes afectados por AP.

TRATAMIENTO

El tratamiento del AP depende del subtipo etiológico. Así, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los periodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La respuesta favorable al tratamiento médico con espirolactona durante por lo menos 4 semanas previas a la cirugía predice una corrección de la presión arterial y de la kalemia. La resección quirúrgica de la glándula afectada normaliza el medio interno en todos los casos y en un 50% (rango 35-60%) las cifras de presión arterial.¹¹ El resto de los pacientes mejora la presión arterial sin llegar a la curación. La persistencia de la HTA parece relacionarse con la severidad o cronicidad de la enfermedad hipertensiva, la duración de la HTA mayor a 5 años, el valor RAA muy elevado en el preoperatorio o la coexistencia de HTA esencial.¹²

El tratamiento farmacológico es la terapia de elección para pacientes afectados por HAI. La espirolactona, un antagonista de Aldo a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 25-200 mg/

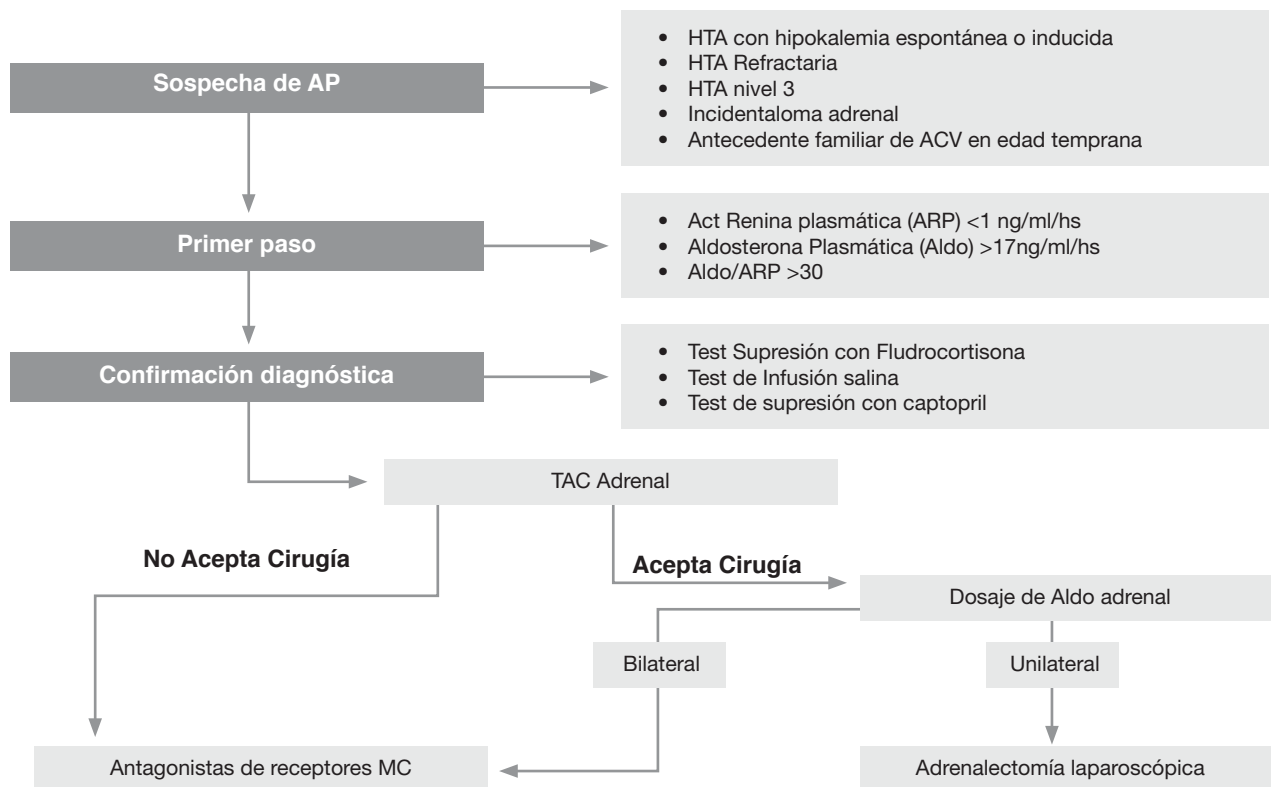


Figura 94-1: Algoritmo diagnóstico de aldosteronismo primario.

día, con lo cual se alcanza un efectivo control de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Sin embargo, su uso puede producir efectos adversos como ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales. Drogas más modernas como la eplerenona actúan en el mismo sitio, sin los efectos progestágenos ni antiandrogénicos de la espironolactona. Este tratamiento permite un abordaje más racional de la situación clínica lo que en general redundará en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes quienes, además se ven beneficiados al requerir de una menor cantidad de medicamentos. Otras alternativas de tratamiento son el amiloride y el triamterene, drogas que impiden la acción de Aldo al inducir un bloqueo del canal de sodio a nivel renal y con ello impiden la retención de sodio y la pérdida de potasio.

Bibliografía sugerida

1. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar E, Mourard JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248
2. Funder J, Carey R, Fardella C y col. Case Detection, Diagnosis and Treatment of patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-3281
3. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C y col. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863-1867
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C y col. A prospective study of the prevalence of primary Aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300
5. Calhoun D, Nishizaka M, Zaman M, Thakkar R, Waismann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40: 892-896
6. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A y col. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-165
7. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: Causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22: 863-869
8. Mulatero P, Rabbia F, Milan A y col. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897-902
9. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High Prevalence of Primary Aldosteronism Using Postcaptopril plasma Aldosterone to rennin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15:896-902
10. Sheaves R, Goldin J, Reznick R y col. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:308-313
11. Marin M, Gomez R, Gonzalez Boix J y col. Mayor incidencia de hiperaldosteronismo idiopático en pacientes con aldosteronismo primario. *Rev. Argent Cardiol* 1997; 65: 71-76
12. Sawka AM, Young WF, Thompson GB y col. Primary Aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 258-261.