

Hiperaldosteronismo primario subclínico

S. Casado Pérez

Unidad de Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España

En los últimos años han aparecido algunos trabajos clínicos que señalan la posibilidad de que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario sea realmente muy superior al 1 % que clásicamente se había señalado. Los argumentos en este sentido serían la elevada frecuencia con que se pueden detectar índices elevados de aldosterona/renina entre los hipertensos (10 %-30 %) y la eficacia que tendría la espironolactona en este grupo de pacientes.

A pesar de todo es preciso señalar que los trabajos que defienden estas tesis son muy heterogéneos en cuanto a la selección de pacientes, métodos de estudio y condiciones en que se obtuvieron las muestras para las determinaciones hormonales. Por tanto, debemos considerar que probablemente estemos ante un alto índice de falsos positivos incluibles en el grupo de hipertensión con renina baja.

Palabras clave: aldosterona, hiperaldosteronismo, potasio, renina.

Subclinical primary aldosteronism

In recent years, there have appeared some clinical studies which point toward the possibility that the prevalence of primary hyperaldosteronism might be greater than the 1 % which had been previously thought. Supporting this notion are greater occurrence of high aldosterone/renin ratios among hypertensive patients (10 %-30 %) and the fact that spironolactone would prove to be effective in such patients.

In any case, it should be stated that the studies which would pretend to advance such a hypothesis are very heterogeneous with regard to patient selection, study method and conditions in which samples for hormonal determination are obtained. Accordingly, there should be expected to be found a high proportion of false positives which could warrant inclusion in the group of low-renin hypertension.

Key words: aldosterone, hyperaldosteronism, potassium, renin.

Concepto

Clásicamente y bajo el término de hiperaldosteronismo o aldosteronismo primario (HAP) incluimos una serie de procesos (tabla 1) que se caracterizan por un aumento de producción de aldosterona (A) que se produce con independencia o semidependencia del sistema renina angiotensina (SRA) y que cursa habitualmente con hipertensión arterial (HTA) e hipocalcemia. Actualmente, sin embargo, se considera que puede haber una proporción mayor de HAP que cursan con cifras de potasio (K) normales, lo cual dificulta el diagnóstico, ya que a priori serían indistinguibles de los que padecen una hipertensión esencial. Se trataría entonces de pacientes con un HAP subclínico y ello hace necesaria una reconsideración de nuestros conceptos.

Correspondencia:
S. Casado Pérez.
Unidad de Hipertensión.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, s/n.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: scasado@fjd.es
Recibido: 14 de mayo de 2004.
Aceptado: 16 de junio de 2004.

Prevalencia

Admitíamos que era realmente escasa, en torno al 1 % de todos los hipertensos, diagnosticándose con mayor frecuencia en mujeres en la edad media de la vida^{1,2}.

En los últimos años se ha vuelto a insistir en la posibilidad de que su prevalencia sea mucho mayor, hasta el 10 %-15 % de toda la población hipertensa³. Las bases para aceptar estos altos índices se sustentan en la alta frecuencia de pacientes hipertensos con reninas bajas⁴ y la introducción en 1990⁵ del índice aldosterona/renina (Aldo/Ren) como nueva prueba para sospechar un aldosteronismo primario. Un índice mayor de 25 se considera significativo.

Clínica

La HTA suele ser la alteración clínica inicial, pero si se detectan unos niveles bajos de K en el plasma nuestra sospecha diagnóstica se dirigirá hacia un aldosteronismo. Por otro lado, en un porcentaje significativo de casos, junto a la hipertensión aparece todo un cortejo sintomático con parestesias, poliuria, debilidad muscular e incluso parálisis, que serían la expresión clínica de un cuadro metabólico y que va más allá

de la hipopotasemia y dependiente del exceso de aldosterona y que resumimos en la tabla 2⁶. Sin embargo, y como comentábamos, en muchos pacientes el cuadro clínico puede ser tan escueto que sólo es reseñable la HTA, que generalmente es de difícil control y sin aparentes alteraciones del metabolismo del K. Algunos autores señalan que sería más habitual en sujetos obesos. En estos casos estaríamos ante un aldosteronismo subclínico.

Fisiopatología

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide de origen suprarrenal que interviene, por tanto, en el metabolismo externo del sodio (Na) y el K como en su metabolismo interno, modulando su distribución entre los compartimentos intraextracelular.

La síntesis de aldosterona por la zona glomerulosa se regula por angiotensina II, niveles de K y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) fundamentalmente (tabla 3).

Desde la perspectiva fisiopatológica la aldosterona elevada condiciona una retención renal de Na con hipervolemia, lo cual suprime la liberación de renina; además a nivel del túbulo contorneado distal se sustancian el resto de alteraciones metabólicas, de las que destacamos hipocalcemia y alcalosis.

Los mecanismos de hipertensión en el hiperaldosteronismo no están bien definidos, pero deben iniciarse a favor del balance positivo de Na, que no llega a ser progresivo gracias al fenómeno conocido como "escape"⁷. No obstante, la hipertensión se perpetúa a partir del aumento de resistencias periféricas, cuyas bases fisiopatológicas son más complejas, pero se especula que la propia aldosterona disminuye la capacidad vasodilatadora del endotelio⁸, aumenta la sensibilidad de la angiotensina II⁹ o incluso puede inducir vasoconstricción directa a nivel de las células lisas vasculares¹⁰.

El término primario implica que la síntesis de aldosterona se verifica de forma autónoma. Sin embargo, en el hiperaldosteronismo primario asociado a hiperplasia suprarrenal sabemos que la secreción de aldosterona es, en alguna medi-

TABLA 1
Formas de aldosteronismo primario

Adenoma productor de aldosterona
Cáncer productor de aldosterona
Hiperplasias
Aldosteronismo sensible a dexametasona
Aldosteronismo idiopático
Hiperplasia suprarrenal primaria

TABLA 2
Aldosteronismo-sintomatología

Síntomas dependientes de hipertensión

Hipertensión arterial
Cefalea
Trastornos visuales
Disnea de esfuerzo
Mareos
Palpitaciones

Síntomas dependientes de alteraciones metabólicas

Polidipsia
Parestesias
Parálisis y paresia

da, dependiente de angiotensina II (AII)¹¹. En los procesos adenomatosos, e incluso en los procesos malignos, también se citan otros posibles estímulos tróficos a partir de derivados de la pro-opio-melanocortina¹². En estos casos, y aunque no suelen responder a la AII, sí son en alguna medida dependientes de ACTH. Estos datos ponen en cuestión el carácter idiopático y su homogeneidad como proceso, y más si el criterio de sospecha diagnóstica los sustentamos sobre un índice AP/ARP mayor de 25.

Estos datos nos retrotraen a los años ochenta cuando Laragh publicó que el 30 % de la población hipertensa tenía niveles bajos de renina³. Esto ocurría sobre todo en los sujetos de mayor edad¹³ y se atribuía a que su hipertensión era dependiente de hipervolemia, alteración hemodinámica característica del hiperaldosteronismo al menos en los primeros estadios. Actualmente, sin embargo, no hay datos que certifiquen que estas hipótesis sean ciertas y está más extendida la opinión de que la renina suprimida puede ser el simple exponente de involución del aparato yuxtaglomerular.

Los estudios de metaanálisis confirman un alto porcentaje de pacientes hipertensos, en torno al

TABLA 3
Regulación de aldosterona

Factores estimulantes

Angiotensina II
ACTH
Niveles elevados de K
Péptidos derivados de pro-opio-melanocortina
Serotonina
Factor estimulador de aldosterona

Factores frenadores

Actividad dopaminérgica
Somatostatina
Péptido natriurético atrial (PNA)

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; K: potasio.

10%-15%, con índice AP/ARP elevado superior a 25¹⁴. Si ello es expresión de hiperaldosteronismo cabe la posibilidad de que éste se haya generado o bien por una hipersensibilidad de la AII o al K, ya que la inmensa mayoría cursan con cifras normales de K. También puede ocurrir que otros factores sean los responsables de esta situación, a la que se puede llegar como estadio evolutivo en algunos hipertensos esenciales y no como proceso primario. Algunos autores sugieren que a lo largo del tiempo se produce una desviación de la esteroidogénesis hacia la producción de mineralocorticoídes porque la enzima 11 beta hidroxilasa (CYP 11B1) pierde actividad y por tanto se vería afectada la síntesis de cortisol y, en consecuencia, reforzada la de aldosterona por medio de la aldosterona sintasa (CYP 11B2)¹⁵. Diferentes estudios han detectado polimorfismo de la CYP 11B1 con sutiles alteraciones en la producción de cortisol¹⁶, como se expresa en el siguiente esquema sugerido por Cohell et al¹⁷ (fig. 1). También se ha señalado que los pacientes hipertensos con obesidad abdominal presentan niveles de aldosterona más elevados¹⁸. Y en este sentido se especula que ácidos grasos oxidados podrían estimular la secreción de aldosterona¹⁹. Estudios experimentales detectan un factor no especificado que liberan los adipocitos en cultivo que sería trófico para la aldosterona²⁰. Estos datos están esquematizados en la figura 2²¹. En cualquier caso, y analizando los estudios de metaanálisis¹⁴ basados en el índice AP/ARP, podemos observar que los criterios de selección de los pacientes, los tratamientos antihipertensivos que mantienen durante las pruebas hormonales señaladas y la metodología empleada para el propio estudio y para la realización de las pruebas hormonales son tan diversos y heterogéneos que es difícil sacar conclusiones. También podemos cuestionar la validez del propio índice AP/ARP que muchas veces estaría más basado en la cifra baja de renina que en la tasa elevada de aldosterona. En este sentido tanto el contenido de Na de la dieta como la posición en que se obtuvo la

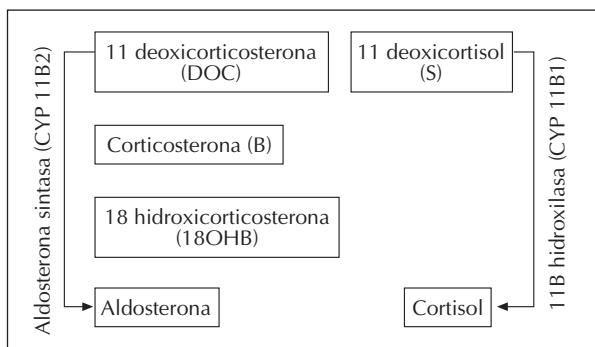


Fig. 1. Aldosteronismo. Esquema de Conell.

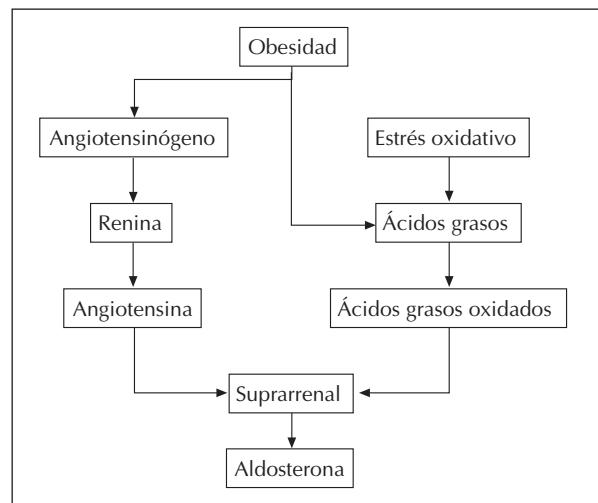


Fig. 2. Estimulación de aldosterona a partir de obesidad.

muestra de sangre no fue la misma entre los distintos estudios, por lo que no podemos discriminar si realmente una cifra de renina es baja cuando la sangre se obtiene en un paciente con dieta salada y en decúbito.

Diagnóstico

Admitiendo los criterios clásicos, el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario es más claro en presencia de hipertensión de difícil control con cifras de K bajas, niveles de renina bajos y no estimulables y altos de aldosterona.

Podemos hacer algunas puntuaciones sobre el metabolismo del potasio y las determinaciones de actividad de renina plasmática y aldosterona. En este proceso son las pérdidas urinarias de K las condicionantes de la hipocalemia. Para demostrar este hecho nos bastará con hacer una determinación del K eliminado en orina de 24 horas, de tal forma que si la tasa es superior a 40 mEq se puede certificar que es el riñón la vía por donde se pierde este catión; si las pérdidas son escasas, inferiores a 20 mEq, lo más probable es que la hipocalemia sea de origen extrarenal. Cuando las pérdidas de K están entre 20 y 40 mEq y los niveles de K en plasma son límitrofes se puede hacer una prueba de provocación con una sobrecarga de sal, ya que en presencia de hiperaldosteronismo se facilita la pérdida renal de K y éste descendería en el plasma.

En el campo de la HTA la causa más frecuente de hipocalemia suele estar asociada al uso de diuréticos tiazídicos o del asa. En estos casos, al suprimir esta medicación la recuperación del K ocurre en pocos días, hecho que no sucede si estamos en presencia de hiperaldosteronismo. Con respecto al SRA, en presencia de un aldosteronismo los niveles de actividad de la renina

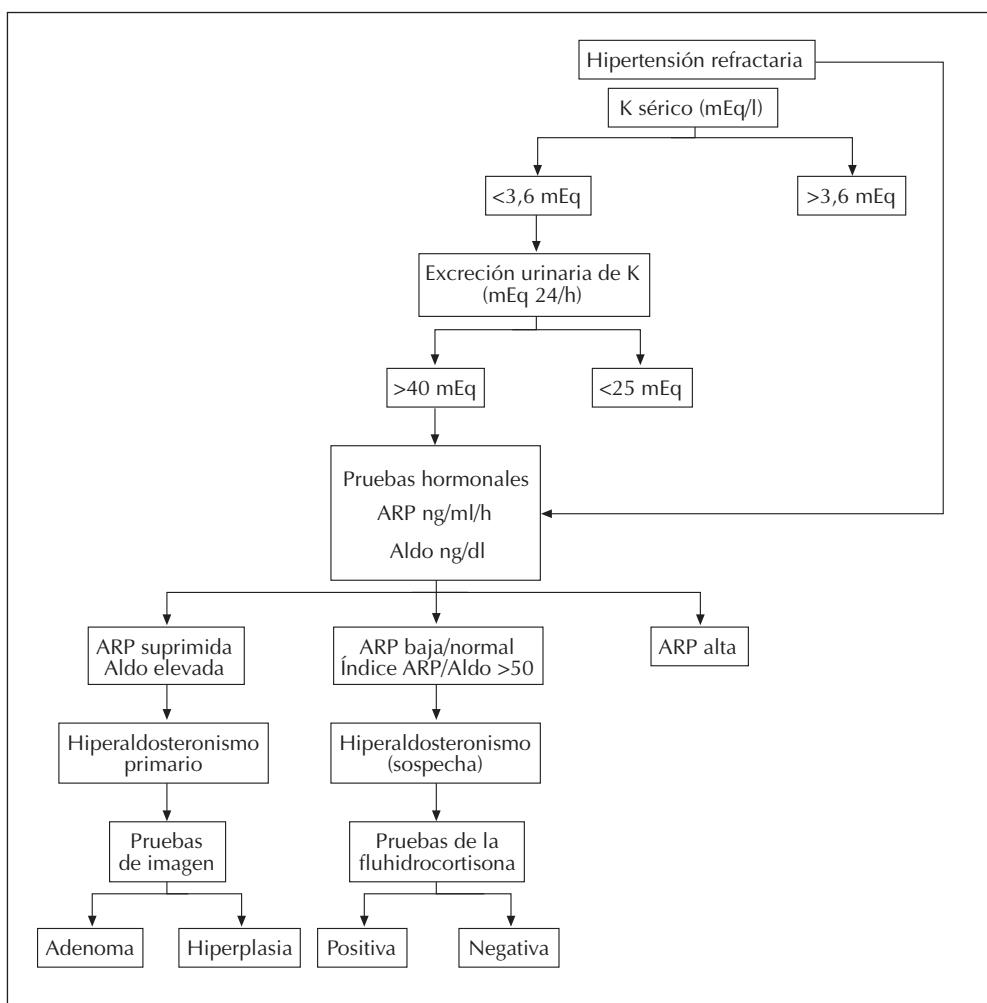


Fig. 3. Algoritmo del hiperaldosteronismo primario. K: potasio. ARP: actividad de la renina plasmática; Aldo: aldosterona.

plasmática (ARP) serán bajos y poco o nada estimulables, junto con tasas de aldosterona elevadas o relativamente elevadas.

Los problemas de interpretación surgen porque en sujetos sanos en dieta con sal y en decúbito las determinaciones de ARP no discriminan entre cifras bajas y normales²¹.

Por otro lado, en presencia de hipocalemia puede ocurrir que las cifras de aldosterona estén en rangos normales, pero en realidad serían relativamente altos. Todo esto complica el diagnóstico, sobre todo cuando las cifras de K son normales y no hay aparentes anomalías metabólicas. En este sentido se propone sospechar el diagnóstico en función de un índice elevado de Aldo/Ren que algunos autores elevan hasta 50.

Recientemente se señala que si un individuo ingiere 200 mEq de Na al día y su ARP está por debajo del 1 ng/ml/h con índice de 25 estaríamos ante una secreción de aldosterona alta²², pero una simple determinación no debe bastar, se deben hacer determinaciones en días dife-

rentes y aceptar el índice como válido sólo si la aldosterona plasmática es superior a 15 ng/dl. Si finalmente tenemos dudas puede ser útil una prueba de fludrocortisona²³, que se considera positiva cuando los niveles plasmáticos de aldosterona no descienden por debajo de 5 ng/dl. En la figura 3 representamos un nomograma de diagnóstico, considerando que sólo se deben incluir en un protocolo de estudio los hipertensos con alteraciones, aunque sean sutiles, del metabolismo del K o aquellos que presentan una hipertensión refractoria.

Bibliografía

1. Ferriss JB, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Robertson JI. Primary hyperaldosteronism. *Clin End Metab* 1981;10:419-52.
2. Casado S. Aldosteronismos. En: Patología médica. Fundación Jiménez Díaz. Barcelona: Salvat, 1986; p. 2057-60.
3. Gordon RD, Zlesak MD, Tunney J, Stawaser M, Klem SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among hypertensive. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:296-8.
4. Niarchos AP, Weinstein DL, Laragh JH. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake isolated hypertension. *Am J Med* 1984;77:1061.8.

5. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y. A screening test to identify aldosterone producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981;144:1589-93.
6. Mombiela MT, Casado S, Lozano L, Hernando L. Aldosteronismo primario historia natural y evolución a largo plazo. *Nefrología* 1982;2:1-6.
7. Knox FG, Burnett JC, Kohan DE, Spillman WS, Strand JC. Scope from sodium retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int* 1980;17:263-76.
8. Schmidt BMW, Oehmer S, Celles Ch, Bratke R, Sneider MP, Klingbeil A, et al. Rapid nongenomic effects of aldosterone on human forearm vasculature. *Hypertension* 2003;42:156-60.
9. Schmidt RM, Montealegre A, Janson CP, Martin N, Scherhag A, Feuring M, et al. Short term cardiovascular effects of aldosterone in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3528-32.
10. Arami S, Kihagura H, Xu HL, Abe T, Takeuchi K, Ito S. Direct vasoconstrictor action of aldostane in glomerular microcirculation. *J Hypertens* 2002;20:5198.
11. Gordon RD, Ziesak MD, Tunney TJ, Klemp SA. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. En: Swales JD, editor. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell SP, 1994; p. 865-92.
12. Valloton MB. Primary aldosteronism. Differential diagnosis of primary aldosteronism and pseudoaldosteronism and pseudoaldosteronism. *Clin Endocrinol* 1996;45:53-60.
13. Gutiérrez V, Casado S, Ruilope LM, Hernando L. Estudios de actividad de renina plasmática en la hipertensión esencial. *Rev Clin Esp* 1975;137:106-11.
14. Montori VM, Young WF. Use of plasma aldosterone concentration to plasma rennin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin Orth Am* 2002;31:619-32.
15. White PC, Slustker L. Haplotype analysis of CYP 11B2. *Endocrinol Res* 1995;21:437-42.
16. Cornell JM, Jamilson A, Davies E, Ingram MC, Soro A, Frasser R. 11 beta hydroxylase activity in glucocorticoid suppressible hyperaldosteronism. *Endocrinol Res* 1996;22:691-700.
17. Conell JM, Frasser R, MacKenzie S, Davies E. Is altered adrenal steroid biosynthesis a key intermediate phenotype in hypertension? *Hypertension* 2003;41:993-9.
18. Goodfren TL, Kelley DE, Goodpaster BH, Winters SJ. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone level in women. *Obesity Res* 1999;7:355-62.
19. Goodfriend TL, Egan BN, Kelly DE. Aldosterone in obesity. *Endocrinol Res* 1998;24:789-90.
20. Goodfriend TL, Ball DL, Gadsden HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cell in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67: 163-7.
21. Goodfriend TL, Calhoun DA. Obesity, aldosterone and resistant hypertension. *Hypertension* 2004;43:518-24.
22. Casado S, Gutiérrez V, Hernando L. Aplicación del radioinmunoanálisis de angiotensina I a la determinación de actividad de renina plasmática en humanos. *Rev Clin Esp* 1973;131:195-8.
23. Gordon RD, Stowasser M, Tunney TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:2315-8.