

L.A. CUÉLLAR, D.A. DE LUIS Y C. TERROBA

*Hospital Universitario del Río Hortega. Instituto de Endocrinología y Nutrición. Valladolid. España.*

El hiperaldosteronismo primario es la causa principal de hipertensión secundaria. Su presentación inicial ha cambiado y presenta normopotasemia como expresión de formas hormonales más leves (hiperplasia adrenal idiopática bilateral).

Presentamos un caso de hiperaldosteronismo primario en un hombre de 71 años de edad, sin hipertensión, que presentó debilidad muscular y una concentración de potasio plasmático de 2,6 mEq/l.

El diagnóstico requiere ser confirmado mediante una sobrecarga salina o una prueba con fludrocortisona. La caracterización de los subtipos se realiza con pruebas de imagen y una prueba postural, valoradas conjuntamente.

La espironolactona es la base del tratamiento médico cuando la intervención quirúrgica no está indicada o cuando el paciente la rechaza. Próximamente, el tratamiento del hiperaldosteronismo primario puede modificarse con un nuevo antagonista selectivo de los receptores de la aldosterona, la eplerenona.

## PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

**Primary hyperaldosteronism is the primary cause of secondary hypertension. Its initial presentation has changed so that is usually manifests with normokalemia as reflection of a milder hormonal forms of the disease (idiopathic bilateral adrenal hyperplasia).**

**We report a case of primary hyperaldosteronism in a 71-year-old man without hypertension who presented with muscular weakness. The kalemia was 2.6 mEq/l.**

**The diagnosis requires confirmation by a salt loading or fludrocortisone test. Characterization of subtypes is achieved by joint assessment of imaging and postural stimulation tests.**

**Spironolactone is still the basis of medical treatment when surgery is not indicated or is refused by the patient. In the near future, the treatment of primary hyperaldosteronism may be modified by a new selective aldosterone receptor antagonist, eplerenone.**

*Key words: Hypokalemia. Aldosterone. Hyperaldosteronism.*

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 71 años de edad, estudiado en consulta de neurología por debilidad progresiva en las extremidades inferiores con tendencia a las caídas e inestabilidad. Como síntomas asociados, la familia refería torpeza mental y tendencia al sueño. Ingresó desde el servicio de urgencias por empeoramiento de los síntomas y caídas. Entre sus antecedentes personales cabe destacar que había sido prostatectomizado 5 años antes, presentaba nefrolitiasis, era ex fumador y estaba en tratamiento crónico con omeprazol.

En la exploración física se encontraron los siguientes datos: peso de 71 kg, talla de 1,65 m, índice de masa corporal de 26,3 kg/m<sup>2</sup> y presión arterial de 147/76 mmHg. El paciente estaba consciente y normohidratado. No se palpaba bocio. La auscultación cardiopulmonar no presentó alteraciones. La exploración del abdomen fue normal, sin soplos ni megalias. Las extremidades conservaban los pulsos distales sin edemas periféricos.

Correspondencia: Dr. L.A. Cuéllar.  
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario del Río Hortega.  
Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid. España.  
Correo electrónico: cuellarolmedo@yahoo.es

*Palabras clave: Hipopotasemia. Aldosterona. Hiperaldosteronismo.*

Manuscrito recibido el 3-2-2004; aceptado para su publicación el 16-2-2004.

En cuanto a los análisis y exploraciones complementarias realizados, en los primeros se hallaron los siguientes datos: potasio plasmático, 2,6 mEq/l, y sodio, 150 mEq/l. El pH era de 7,47, con bicarbonato de 30 mEq/l y un exceso de bases de 5 mEq/l. En orina de 24 h el potasio fue de 54,2 mEq con un sodio de 168 mEq. El resto de la bioquímica y el hemograma fueron normales. Hormonalmente la función tiroidea y el cortisol era normales. Se practicó un electrocardiograma que fue normal. En la radiografía de tórax la silueta cardíaca se encontraba dentro de la normalidad.

Se realizó un estudio del sistema renina-aldosterona, en el que se observaron aldosterona basal de 17 ng/dl, renina basal inferior a 0,15 ng/ml/h y cociente aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática de 113. En la sobrecarga salina intravenosa la aldosterona basal era de 16 ng/dl, que pasó a 13 ng/dl. En la prueba de ortostatismo, la aldosterona basal era de 18 ng/dl y la actividad de renina plasmática inferior a 0,15 ng/ml/h; tras 4 h de ortostatismo, la aldosterona era de 27,3 ng/dl y la actividad de renina plasmática, de 0,2 ng/ml/h.

En la tomografía computarizada abdominal se observaron glándulas suprarrenales de tamaño y morfología normales.

## APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HIPOPOTASEMIA

La aldosterona, producida por la glomerulosa suprarrenal, es el mineralocorticoide más importante y su función principal es la homeostasis del sodio. Su producción excesiva origina retención de sodio y pérdida de potasio.

El síndrome de hiperaldosteronismo primario (HAP), descrito en 1955 por Conn<sup>1</sup>, se caracteriza por hipertensión arterial (HTA), hipopotasemia, aumento de la secreción de aldosterona plasmática (AP) y supresión de la actividad de la renina plasmática (ARP). La prevalencia de HAP, valorando la presencia de hipopotasemia en pacientes hipertensos no seleccionados, no supera el 1%<sup>2,3</sup>. Sin embargo, con los métodos actuales de cribado (cociente AP/ARP) se han hallado prevalencias 10-15 veces más altas<sup>4</sup>, dado que muchos pacientes con HAP no presentan hipopotasemia<sup>5</sup>, que es la forma más frecuente de HTA secundaria y se detecta en aproximadamente el 10% de los pacientes hipertensos<sup>6</sup>. Las otras 2 causas de HTA e hipopotasemia son la HTA vascularrenal y el tratamiento con diuréticos de la HTA esencial.

Cabe destacar la baja incidencia de hipopotasemia, lo que está de acuerdo con una mayor proporción de casos de hiperplasia, no detectados antes, con expresiones metabólicas y hormonales menos extremas y que han aflorado con el uso de los actuales métodos de cribado.

La ausencia de HTA en el HAP se ha comunicado ocasionalmente. La detección de los casos de HAP normotensivo se ha realizado por los síntomas relacio-

nados con la hipopotasemia<sup>7</sup>. Existen varias teorías que han intentado aclarar la patogenia de la normotensión (hipotensión previa, corto período de evolución del HAP, diabetes insípida nefrogénica secundaria a la hipopotasemia o la existencia de un mecanismo hipotensor), sin que exista acuerdo entre los diversos autores.

El caso presentado acudió a consulta por clínica causada por la hipopotasemia en ausencia de HTA.

## PROCESO DIAGNÓSTICO

### Sospecha o cribado

La sospecha diagnóstica inicial de HAP, históricamente, se ha basado en la presencia de hipopotasemia (potasio plasmático < 3,6 mEq/l) con una eliminación aumentada de potasio en orina (> 30 mEq/24 h), en un paciente hipertenso no tratado. Si el paciente sigue una dieta baja en sodio (sodio en orina < 100 mEq/24 h) puede encontrarse normopotasemia. Últimamente, varios estudios señalan una prevalencia de normopotasemia en el HAP, en pacientes con una adecuada ingesta de sodio, que oscila entre el 7 y el 38%<sup>4,6</sup>.

El caso presentado mostraba una inadecuada eliminación de potasio en orina (54 mEq/24 h), a juzgar por la baja concentración de potasio plasmático (2,6 mEq/l), con una adecuada ingesta de sodio (168 mEq/24 h).

Se discute si el cribado del HAP en pacientes hipertensos se debe realizar en todos los hipertensos o restringirlo a grupos muy concretos<sup>8,9</sup>. Hasta que el uso del cociente AP/ARP se universalice en función de su coste-eficiencia, está justificada esta prueba en las siguientes situaciones: a) hipertensos con hipopotasemia no inducida o extrema en cualquier circunstancia; b) hipertensos refractarios<sup>2,8</sup>; c) hipertensos con mal control con 2 o más fármacos cuyo control mejora al añadir espironolactona<sup>10</sup>; d) normotensos con hipopotasemia y pérdidas aumentadas de potasio en orina, no provocadas por diuréticos subrepticios o ingesta de sustancias con efecto mineralocorticoide (licoride); e) hallazgo incidental de una masa adrenal, y f) pacientes jóvenes (menores de 21 años) con HTA, antecedentes familiares de HTA y accidente cerebrovascular agudo hemorrágico.

El cribado de los grupos anteriormente referidos puede realizarse mediante la determinación de la ARP, que está suprimida en casi todos los pacientes con HAP, lo que sin embargo también puede ocurrir en sujetos con: HTA esencial, producción de mineralocorticoides distintos de la aldosterona, exceso de otros mineralocorticoides distintos de la aldosterona e ingesta crónica de regaliz. El síndrome de Liddle es un trastorno autosómico dominante caracterizado por un aumento de la reabsorción de sodio y de la excreción de potasio en el túbulo contorneado distal, no mediada por mineralocorticoides, que responde al tratamiento con fármacos que inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo distal.

Por consiguiente, la confirmación diagnóstica se fundamentará en la coexistencia de un aumento de la concentración de AP con ARP suprimida. Estas determinaciones se deben realizar en ausencia de medicación antihipertensiva, o después de haberla suspendido 2 semanas antes (6 semanas en el caso de la espironolactona), y tras haber replecionado los depósitos de potasio. Si se considera peligroso retirar la medicación antihipertensiva por hipertensión grave, deben utilizarse fármacos con menor probabilidad de alterar las determinaciones de renina y aldosterona, como el prazosín, la doxazosina o la guanetidina<sup>3</sup>.

Para mejorar la exactitud diagnóstica de las determinaciones aisladas de la concentración de AP y de ARP, se ha propuesto la relación entre ambas medidas. La determinación se realiza por la mañana de forma ambulatoria y simultánea de las 2 medidas. Establecer un corte en la relación AP/ARP apropiado para el diagnóstico entraña un dilema entre la sensibilidad y la especificidad. Se recomienda confirmar el diagnóstico en todos los pacientes con una relación superior a 25, o superior a 20 si la concentración simultánea de AP es mayor de 15 ng/dl. Cocientes superiores a 30 junto con una concentración de AP superior a 20 ng/dl aportan una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91%<sup>11</sup>. Una relación mayor de 100 con ARP inferior a 1 ng/ml/h sería suficiente para el diagnóstico y no precisaría confirmación<sup>12</sup>.

El paciente descrito presentaba un cociente AP/ARP mayor de 100, por lo que podría tratarse, con una elevada probabilidad, de un HAP.

Pueden verse valores falsos positivos en nefrópatas al tener estimulada la aldosterona por la hipercalemia y ser hiperreninémicos<sup>2</sup>.

Últimamente se ha demostrado la superioridad del cociente AP/ARP como prueba de cribado frente al estímulo con furosemida o la posición erecta<sup>12</sup>.

### Pruebas de confirmación del hiperaldosteronismo primario

Para la confirmación diagnóstica del HAP no es suficiente un cociente AP/ARP elevado. Debe objetivarse una secreción inapropiada de aldosterona a través de pruebas de supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Son varios los fármacos que pueden modificar dicho eje. Entre ellos debemos considerar el uso de diuréticos o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, que aumentan las concentraciones de ARP y deben suspenderse 2 semanas antes de la prueba. Los bloqueadores beta también deben suspenderse por producir falsos positivos al disminuir los valores de ARP. La espironolactona no debe utilizarse hasta que el estudio haya finalizado, o ha de suspenderse 6 semanas antes, ya que produce aumento de la ARP. En pacientes con hipertensión grave los fármacos de elección son los bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos y la guanetidina<sup>3</sup>.

La evaluación de la secreción inapropiada de aldosterona debe realizarse, si es posible, en régimen de ingreso hospitalario, en condiciones controladas de ingesta y excreción urinaria de sodio y potasio. El paciente debe tener una ingesta de sodio adecuada, puesto que su disminución puede reducir la excreción urinaria de potasio, con lo que quedaría enmascarada la hipopotasemia. La fiabilidad de las pruebas diagnósticas aumenta con una dieta rica en sodio, ya que maximiza las pérdidas de potasio.

La hipopotasemia se debe a un aumento de la excreción urinaria de potasio. Debe evaluarse en orina de 24 h, en presencia de hipopotasemia, y si es mayor de 30 mEq/día en caso de hiperaldosteronismo. Cifras inferiores apuntan a pérdidas extrarrenales (vómitos, diarrea).

La confirmación del diagnóstico de HAP (secreción inadecuada de aldosterona) se realiza por una de las siguientes pruebas:

1. *Sobrecarga salina oral.* Durante 3 días, la dieta se suplementa con 250 mEq de sodio/día. Durante el tercer día se recoge la orina de 24 h para determinar el sodio, el potasio y la aldosterona. Una aldosterona urinaria mayor de 15 µg/24 h junto con una eliminación de sodio superior a 200 mEq/24 h confirma el HAP<sup>3</sup>. Requiere ingreso hospitalario para la evaluación diaria de la presión arterial, concentraciones de sodio y potasio sérico y recogida adecuada de la orina.

2. *Sobrecarga salina intravenosa.* Se administran 2.000 ml de suero salino isotónico durante 4 h (entre las 8.00 y las 12.00 h), al cabo de las cuales concentraciones de aldosterona superiores a 10 ng/dl confirman el HAP<sup>3,13</sup>. Durante la prueba, el paciente debe estar tumbado y no deben administrarse suplementos de potasio inmediatamente antes.

3. *Prueba de fludrocortisona.* Consiste en la administración durante 4 días de 0,1 mg cada 6 h de este preparado junto con una dieta con 6-9 g/día de cloruro sódico. El hallazgo al quinto día de una concentración sérica de aldosterona mayor de 5 ng/dl a las 8 h o en orina superior a 14 µg/día confirma el diagnóstico<sup>8,9</sup>.

4. *Test del captopril.* Tras 2 h de ortostatismo se toma una muestra basal de sangre para determinación de AP y ARP, tras lo cual se administran 25 mg de captopril y se realiza una nueva administración para AP y ARP a las 2 h. El diagnóstico de HAP se confirma si la AP es mayor de 15 ng/dl o la relación AP/ARP es superior a 50.

No existen buenos estudios comparativos de las pruebas más usadas<sup>14</sup>, y tampoco hay un acuerdo general sobre los cortes de discriminación.

Al paciente referido se le realizó una sobrecarga salina intravenosa, en la que presentó una AP de 13 ng/dl, lo cual confirmó el diagnóstico de HAP como causa de la hipopotasemia. A continuación se pasó al estudio del posible subtipo.

## SUBTIPOS DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Tras el proceso diagnóstico de HAP, lo realmente importante es el diagnóstico de los diferentes subtipos, porque la simple distinción entre adenomas e hiperplasia ya no es suficiente.

El interés del adenoma radica en la curación de la HTA con la exéresis de la glándula.

La proporción de adenomas:hiperplasias, antes en torno a 65:30, se ha invertido y pudiera estar en 28:72<sup>15</sup>, quedando un porcentaje bajo para casos raros. Esta modificación en el porcentaje se debe, al igual que el aumento de la prevalencia, al cribado de HAP en pacientes hipertensos con normopotasemia, lo que es acorde con una mayor proporción de casos de hiperplasia no detectados antes, con expresiones metabólicas y hormonales menos extremas, que han aflorado con el uso del cribado (cociente AP/ARP).

Hoy se distinguen hasta 8 subtipos de HAP<sup>16</sup>. Su diferenciación es importante, aunque lo realmente definitivo es definir la localización de la hiperproducción hormonal. Con este objetivo, algunos autores pasan directamente a realizar muestreo venoso adrenal (MVA) tras el diagnóstico de HAP<sup>5</sup> con vistas a tomar decisiones terapéuticas prácticas.

### Adenoma productor de aldosterona (APA) "dependiente de la corticotropina (ACTH)"

Es el más frecuente de los adenomas (el 55-60% de todos HAP), es el clásico adenoma. Son más frecuentes en mujeres<sup>17</sup> y a edades más jóvenes que la hiperplasia. Se trata de nódulos, casi siempre unilaterales, de 0,5 a 2,5 cm por técnicas de imagen, y predominan en la suprarrenal izquierda<sup>18</sup>. Histológicamente son nódulos bien delimitados, de color amarillo. La población celular puede ser similar a la de la glomerulosa, pero a menudo contienen una mezcla de células que remedan la zona glomerulosa y fasciculada; no existe prácticamente fibrosis. La glomerulosa peritumoral no presenta signos de atrofia. La localización ectópica (ovárica o suprarrenal) es excepcional (0,4%)<sup>18</sup>. El metabolito 18-OH corticosterona suele ser mayor de 100 ng/dl.

### Adenoma productor de aldosterona "dependiente de la renina"

Morfológicamente es similar al APA clásico, pero en las pruebas de diagnóstico diferencial (prueba postural) se comporta como la hiperplasia bilateral<sup>19</sup>. Histológicamente se diferencia del APA clásico en que las células del tipo de la zona fascicular son escasas (< 15%, mientras que el clásico tiene más del 50%)<sup>20</sup>. La 18-OH corticosterona no está elevada.

### Hiperplasia adrenal idiopática bilateral

Es más frecuente en varones<sup>17</sup> a edades superiores que el APA. Su frecuencia ha aumentado tras el criba-

do de pacientes hipertensos. Característicamente la hiperplasia es bilateral y puede ser difusa o nodular. Histológicamente presenta una hiperplasia de la zona glomerulosa, o con micronódulos y a veces micro y macronódulos.

### Hiperplasia adrenal primaria

Es una causa rara de HAP con hiperproducción unilateral de aldosterona<sup>19</sup>. Su morfología es como la de la hiperplasia adrenal idiopática bilateral y tiene un comportamiento bioquímico tras la deambulación, así como un aumento de la 18-OH corticosterona como el de los APA clásicos. El tratamiento es quirúrgico tras determinar el lado de la hiperproducción y es necesario un MVA.

### Carcinomas secretores de aldosterona

Son una causa poco frecuente de HAP (1%). Histológicamente pueden ser difíciles de distinguir de los adenomas. Suelen ser de mayor tamaño (> 3 cm) y presentan zonas de necrosis y calcificación con hemorragia, pleomorfismo nuclear y amplias zonas de fibrosis.

### Hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides

También conocido como hiperaldosteronismo familiar tipo I<sup>2,21</sup>, es un cuadro raro de HAP (< 1%). Debe sospecharse en pacientes jóvenes con HTA, HTA refractaria y antecedentes familiares de HTA y accidente cerebrovascular agudo hemorrágico. Es un trastorno familiar congénito con herencia autosómica dominante. Se debe a la expresión en la zona fascicular de la corteza suprarrenal de la enzima específica de la zona glomerulosa aldosterona sintetasa. La zona fascicular, bajo control de la ACTH, puede sintetizar aldosterona en respuesta a ésta. Por la exposición del cortisol a la aldosterona sintetasa se producen esteroides anómalos (18-OH y 18 oxocortisol).

Se debe a un entrecruzamiento quimérico de los genes que codifican la 11-β-hidroxilasa y aldosterona sintetasa en el cromosoma 8. Morfológicamente las glándulas son similares a la hiperplasia adrenal idiopática bilateral y la prueba postural es similar a la de los APA.

El diagnóstico consiste en la presencia del gen híbrido *CYP-11 B1-CYP-11 B2*<sup>21</sup>.

La hipersecreción de aldosterona puede frenarse con glucocorticoides<sup>22</sup>. El tratamiento es médico con dosis bajas de dexametasona o diuréticos ahorradores de potasio.

Estos pacientes tienen una elevada prevalencia de accidente cerebrovascular agudo, debido principalmente a hemorragias por rotura de aneurismas intracraneales<sup>23</sup>.

## Hiperaldosteronismo familiar tipo II

También familiar<sup>24</sup>, el HAP no depende de la ACTH y no es suprimible con dexametasona. No se conoce el gen responsable. Morfológicamente puede ser variado: nódulos como APA o engrosamiento como la hiperplasia adrenal idiopática.

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

El diagnóstico diferencial entre los distintos subtipos es necesario ya que el tratamiento del APA es quirúrgico –al igual que el de la hiperplasia adrenal primaria–, en tanto que el de las otras entidades etiológicas es médico. Esta labor requiere una sistemática orientada a buscar coherencia entre las pruebas escogidas, cuyo fin último es el diagnóstico de localización de la hiperproducción hormonal.

Clínicamente los pacientes con APA presentan una hipertensión más grave, tienen hipopotasemia más frecuentemente, son más jóvenes (menores de 50 años) y presentan concentraciones de AP y en orina mayores (mayores de 25 ng/dl y 30 µg/24 h, respectivamente) que los afectados de hiperplasia adrenal idiopática bilateral<sup>25</sup>.

Los resultados de las pruebas funcionales tienen un valor sinérgico si se valoran junto a las pruebas de imagen.

Las primeras pruebas que deben realizarse son de imagen: tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear para el diagnóstico morfológico de las glándulas adrenales. La definición de la TC helicoidal y de la resonancia magnética es similar<sup>9</sup>. Recientemente varios trabajos han reducido su fiabilidad<sup>5,26,27</sup>, con una especificidad y un valor predictivo positivo del 58 y el 72%, respectivamente<sup>27</sup>. Pueden pasar inadvertidos nódulos menores de 0,5 cm, casos de pequeños adenomas se pueden diagnosticar equivocadamente como hiperplasia y los nódulos bilaterales como hiperplasia bilateral. La mayor utilidad de las pruebas de imagen radica en la identificación de masas adrenales con potencial maligno.

Otro estudio que orienta sobre el subtipo es la respuesta de la aldosterona a la deambulación, que es, de entre varios tests, el único con rentabilidad diagnóstica. Para su interpretación correcta deben cumplirse unas condiciones: *a*) retirar 3-4 semanas antes el uso de diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta y antagonistas del calcio dihidropiridínicos. El paciente puede controlarse con doxazosina, verapamilo o diltiazem, además de con suplementos orales de potasio para mantener una caliemia próxima a la normalidad, y *b*) el paciente no se debe levantar durante la noche previa.

La prueba consiste en obtener una muestra de sangre para determinación de AP, ARP y cortisol a las 08.00 h (antes de la incorporación de la cama). Posteriormente debe levantarse y permanecer de pie hasta las 12.00 h,

en que se realiza una nueva extracción. En condiciones normales la AP se incrementa más del 30% en respuesta al ortostatismo<sup>28</sup>, sin que haya elevación simultánea del cortisol. Esta respuesta fisiológica se ve en las hiperplasias adrenales idiopáticas bilaterales y el APA “dependiente de renina”, mientras que en el resto de los subtipos la AP descende o a lo sumo experimenta un aumento menor del 30%, por no estar influidos por sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Con la asociación de la TC abdominal al test de ortostatismo pueden darse 4 posibilidades: *a*) TC con tumor adrenal unilateral, con respuesta de AP menor del 30% al ortostatismo, que orienta hacia un APA “dependiente de ACTH”; *b*) TC con tumor adrenal unilateral y aldosterona mayor del 30% sobre la basal, que hace pensar en un APA “dependiente de renina”; *c*) TC sin tumor adrenal con respuesta de AP mayor del 30%, que podría tratarse de una hiperplasia adrenal idiopática bilateral, y *d*) TC sin tumor adrenal unilateral y AP tras el ortostatismo menor del 30%, que podría deberse a un HAP suprimible por glucocorticoides o a una hiperplasia adrenal primaria.

En el caso clínico aquí expuesto estaríamos en el supuesto *c* de los anteriores, que nos orientaría hacia el diagnóstico de HAP por hiperplasia adrenal idiopática bilateral.

La determinación de otros esteroides, además de la aldosterona, puede orientar en el diagnóstico diferencial. La mayoría de los APA clásicos, pero no las hiperplasias, segrega 18-OH corticosterona, que suele ser mayor de 100 ng/dl en estos casos. En el aldosteronismo suprimible por glucocorticoides están muy elevados en sangre metabolitos como el 18 oxo y el 18 hidrocortisol, pero el diagnóstico consiste en demostrar la presencia del gen quimérico.

El estudio del gen híbrido estaría indicado en pacientes hipertensos, con antecedentes familiares de HTA, hipopotasemia y accidente cerebrovascular agudo hemorrágico; HAP con 18 hidrocortisol elevado; glándulas normales o engrosadas con una respuesta postural de la AP menor del 30%.

La gammagrafía suprarrenal con <sup>131</sup>I-colesterol pareció una ayuda prometedora para un diagnóstico final, tras supresión durante 7 días con dexametasona, pero el valor de discriminación no ha sido bueno<sup>25</sup> cuando el tamaño de los adenomas es pequeño<sup>29</sup>. Sigue siendo una herramienta morfofuncional útil, a considerar cuando su resultado concuerda con el estudio de imagen previo y una prueba postural coherente.

Para asegurar un diagnóstico final, y sobre todo aclarar si la producción es uni o bilateral, se puede recurrir a la medida de la aldosterona en las venas suprarrenales, que supone la prueba de referencia de todas las técnicas de localización<sup>25,30</sup>. Este procedimiento no está disponible en todos los centros y requiere un radiólogo intervencionista experimentado. Las complicaciones se han reducido, y en manos experimentadas el riesgo de hemorragia adrenal actualmente se sitúa en el 1%<sup>31</sup>.

Las indicaciones absolutas de realizar MVA son: *a*) discordancia entre pruebas de imagen y de función: nódulos unilaterales con respuesta de la AP al ortostatismo mayor del 30%, glándulas engrosadas con incremento postural de la aldosterona menor del 30% (excluyendo HAP corregible por glucocorticoides), y *b*) pruebas de imagen de resultado equívoco: glándulas normales o levemente engrosadas y nódulos bilaterales mayores de 1 cm.

Gordon<sup>9</sup> considera que, excepto en el aldosteronismo relacionado con glucocorticoides, es conveniente realizar MVA siempre, mientras que otros autores tienen posturas más cautelosas. Harper et al<sup>32</sup> afirman haber modificado el diagnóstico inicial tras practicar un MVA en un tercio de los casos y recomiendan que el MVA forme parte del estudio habitual de los pacientes con HAP<sup>32</sup>.

La fiabilidad del MVA en cada vena la dan las concentraciones de cortisol<sup>26</sup>. Se aconseja tomar muestras basales y a los 30-45 min de la infusión en bolo de 250 µg de ACTH, ajustando el resultado como el cociente de AP (ng/dl)/cortisol (µg/dl)<sup>26,30</sup>.

La interpretación de los cocientes es la siguiente<sup>26</sup>:

1. Criterio de validez del muestreo: cociente cortisol en vena adrenal/cortisol en vena cava inferior superior a 2 basalmente o a 5 tras ACTH.

2. Criterios de unilateralidad: *a*) relación AP/cortisol en vena dominante/AP/cortisol en vena cava inferior superior a 1, siendo inferior a 1 en la vena contralateral, y *b*) relación AP/cortisol en vena dominante/AP/cortisol en vena contralateral, tras ACTH mayor de 4.

Young et al<sup>13</sup> aconsejan realizar el MVA si existen glándulas normales o engrosadas por métodos de imagen, con datos de alta probabilidad de APA (AP > 25 ng/dl o aldosterona urinaria > 30 µg/24 h, pacientes menores de 50 años y caliemia < 3 mEq/l), o cuando existen adenomas unilaterales de tamaño superior a 1 cm en mayores de 40 años.

## TRATAMIENTO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Uno de los objetivos del tratamiento es prevenir la morbimortalidad asociada a la HTA, a la hipopotasemia y a la lesión cardiovascular.

La normalización de la presión arterial no debe ser el único objetivo en el tratamiento de los pacientes con HAP. Varios estudios apuntan a la producción de efectos nocivos por la propia aldosterona cuando las concentraciones plasmáticas son inadecuadas para la cifra de sodio<sup>33,34</sup>. La aldosterona produce fibrosis miocárdica por estimulación de los fibroblastos cardíacos y/o necrosis fibrinoide vascular<sup>35</sup>. Clínicamente estos efectos disminuyen con el tratamiento con espironolactona, que llega a reducir un 30% la mortalidad

en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en estadio IV<sup>36</sup>.

Las concentraciones de aldosterona también se asocian a un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno<sup>37</sup>. Por lo tanto, la normalización de la aldosterona circulante o el bloqueo de los receptores de la aldosterona debe formar parte del plan terapéutico de todos los pacientes con HAP.

La forma más práctica de abordar el tratamiento del HAP se basa en asegurar si la hiperproducción hormonal es uni o bilateral. Los adenomas, carcinomas productores de aldosterona y la hiperplasia adrenal primaria unilateral tienen una producción unilateral y, en principio, son subsidiarios de tratamiento radical. La adrenalectomía laparoscópica es la cirugía preferida por asociarse a una menor estancia hospitalaria y menor morbilidad<sup>38</sup>. Para reducir el riesgo quirúrgico se debe corregir la hipopotasemia preoperatoriamente con espironolactona.

Tras la cirugía el control de la presión arterial mejora en todos los casos, aunque los índices de curación de la HTA tras la adrenalectomía unilateral oscilan del 30 al 60%<sup>39</sup>. Los siguientes factores están relacionados con la persistencia de hipertensión tras cirugía: uso de más de 2 agentes antihipertensivos preoperatoriamente, edad avanzada, elevación de la creatinina sérica, duración de la hipertensión y respuesta preoperatoria a la espironolactona<sup>38-40</sup>.

Otras formas no quirúrgicas de destrucción del adenoma son la embolización arterial con etanol y la destrucción percutánea guiada por TC<sup>41</sup>.

El tratamiento farmacológico se utiliza en el HAP por hiperplasia suprarrenal idiopática bilateral (hoy día, la causa más frecuente) y en el aldosteronismo familiar tipo I, aunque con particularidades.

La espironolactona (100-200 mg/día) ha sido durante muchos años el fármaco de elección en el tratamiento del HAP. Sin embargo, al no ser el bloqueo selectivo para la aldosterona, acarrea efectos secundarios al antagonizar el receptor de la testosterona (ginecomastia e impotencia). La incidencia de ginecomastia es dependiente de la dosis<sup>42</sup>. En los pacientes que no toleran este fármaco puede usarse amiloride (10-40 mg/día), aunque éste carece de los beneficios del bloqueo del receptor mineralocorticoideo.

La eplerenona es un nuevo esteroide antagonista competitivo y selectivo del receptor de la aldosterona, lo que lleva a una reducción significativa de la acción antiandrogénica y antiprogesterónica de la espironolactona (el 0,1 y el 1%, respectivamente, de afinidad por esos receptores hormonales, comparados con la espironolactona<sup>43</sup>).

Si persiste la HTA, es necesario añadir un segundo fármaco que aumente la eficacia de los retenedores de potasio (tiazidas o diuréticos de asa). Si se precisase un tercer fármaco, podría usarse el nifedipino, que asocia una disminución de las resistencias periféricas a una disminución de la biosíntesis de aldosterona. Los inhibidores de la enzima de conversión de la an-

giotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden usarse en los casos de HAP “dependiente de renina” (HAP por hiperplasia suprarrenal idiopática bilateral y APA “dependientes de renina”).

La dexametasona y la prednisolona serían los fármacos adecuados en el tratamiento del HAP suprimible por glucocorticoides. La dosis sería la mínima para frenar la aldosterona y otros esteroides híbridos implicados en el control de la presión arterial y las consecuencias cardíacas sin provocar efectos secundarios cushingoides<sup>44</sup>. En niños se prefiere usar amiloride.

## BIBLIOGRAFÍA

- Conn JW. Presidential address. Part I, painting background: part II, primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1995;45:3.
- Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001;357:953-4.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828-34.
- Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome [editorial]. *J Hypertens* 2001;19:363-6.
- Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1994;23:240-3.
- Edwards Christopher RW. Primary mineralocorticoid excess syndromes. En: Degroot LJ, Jamenson JL, editors. *Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001; p. 1820-44.
- Matsunaga M, Hara A, Song TS, Hashimoto M, Tamori S, Ogawa K, et al. Asymptomatic normotensive primary aldosteronism. Case report. *Hypertension* 1983;5:240-3.
- Fardella CE, Mosso L, Gómez Sánchez CE, Cortes P, Soto J, Gómez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863-7.
- Gordon RD. Primary aldosteronism (views). *J Endocrinol Invest* 1995;18:495-511.
- Lim PO, Young WF, McDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001;19:353-61.
- Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993;153:2125-30.
- Hirohara D, Nomura K, Kamoto T, Ujihara M, Takano K. Performance of the basal aldosterone to renin action and the of renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4292-8.
- Young WF, Kaplan NM, Roese BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. *Up To Date* [revista electrónica] 2001;9(3). Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Ganguly A. Prevalence of primary aldosteronism in unselected hypertensive populations: screening and definitive diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4002-3.
- Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism. Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208-13.
- Pérez Pérez AJ. Hiperaldosteronismo primario: subtipos y diagnóstico de localización [editorial]. *Hipertensión* 2001;18:257-62.
- Ferriss JB, Beevers DG, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Lever AF, et al. Clinical, biochemical and pathological features of low-renin (“primary”) hyperaldosteronism. *Am Heart J* 1978;95:375-88.
- Abdelhamid S, Müller-Lobeck H, Pahl S, Remberger K, Bönhoff JA, Walb D, et al. Prevalence of adrenal and extra-adrenal Conn syndrome in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1996;56:1190-5.
- Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CHL. Correctable subsets of primary aldosteronism: primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens* 1990;3:576-82.
- Tunny TJ, Gordon RD, Klem SA, Cohn D. Histological and biochemical distinctiveness of atypical aldosterone-producing adenomas responsive to upright posture and angiotensin. *Clin Endocr* 1991;34:363-9.
- Lurbe E, Chaves FJ, Torró I, Armengod ME, Álvarez V, Redón J. Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides: diagnóstico genético. *Med Clin (Barc)* 1999;113:579-82.
- Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:285-97.
- Lichfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998;31:445-50.
- Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, Huggard PR, Taymans SE, Stowasser M, et al. Familial hyperaldosteronism type II: description a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3214-8.
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1994;121:877-85.
- Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1066-71.
- McAlister FA, Lewanczuk RZ. Primary hyperaldosteronism and adrenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. *Can J Surg* 1998;41:299-305.
- Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1991;4:786-91.
- Nomura K, Kusakabe K, Maki M, Ito Y, Aiba M, Demura H. Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:825-30.
- Doppman JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins (how I do it). *Radiology* 1996;198:309-12.
- Rossi GP, Sachetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1083-90.
- Harper R, Ferret CG, McKnight JA, McIlrath EM, Russell CF, Sheridan B, et al. Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. *QJM* 1999;92:643-50.
- Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* 2002;970:89-100.
- Stier CT Jr, Chander PN, Rocha R. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002;10:97-107.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355-64.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

37. Brown NJ, Agirbasli MA, Willians GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin angiotensin system on plasma PAI 1. *Hypertension* 1998;32:965-71.
38. Meria P, Kempf BF, Heermieu JF, Plouin PF, Duclos JM. Laparoscopic management of primary aldosteronism: clinical experience with 212 cases. *J Urol* 2003;169:32-5.
39. Sawka AM, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258-61.
40. Fukudome Y, Fujii K, Arima H, Ohya Y, Tsuchihashi T, Abe I, et al. Discriminating factors for recurrent hypertension in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy. *Hypertens Res* 2002;25:11-8.
41. Almeida PA, Costa Alves F, Pinto PO, Diniz MM, Pego G, Providencia LA. First results in 34 patients with primary aldosteronism treated by CT-guided percutaneous ethanol [resumen]. *Am J Hipertens* 2001;14 (4 pt2):251A.
42. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, De Vries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:820-5.
43. De Gasparo M, Joss U, Ramjouw HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, et al. Three new epoxy-spironolactone derivatives: characterization *in vivo* and *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:650-6.
44. Stowasser M, Bachman AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3313-8.