

Hiperaldosteronismo primario: ¿debemos plantearnos su detección sistemática en los centros de salud?

C. Maciá-Bobes^a, A. Ronzón-Fernández^b, G. Castaño-Fernández^a y P. Botas-Cervero^a

Introducción

El hiperaldosteronismo primario (HAP), síndrome derivado de una producción crónica excesiva de aldosterona de forma al menos parcialmente autónoma de la renina, se caracterizaba clásicamente por la coexistencia de hipertensión arterial (HTA), hipopotasemia (< 3,6 mEq/l) y una concentración plasmática de aldosterona alta o normal, pero inapropiada para los valores (bajos o indetectables) de renina. En estos términos, la prevalencia del síndrome no era superior al 1% en población hipertensa no seleccionada¹.

En los últimos 10 años, el diagnóstico de HAP se ha multiplicado por 10 en estudios procedentes de los 5 continentes, tras la introducción del cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (aldosterona-renina ratio [ARR]) como test de detección sistemática^{2,3}. Fue propuesto por un grupo australiano en 1976 y se difundió a partir de un estudio japonés de 1981, en el que se identificaron tumores productores de aldosterona en una serie de 348 hipertensos no tratados⁴.

Al menos el 5% de los hipertensos visitados en atención primaria y al menos el 10% de los que acuden a las consultas especializadas son diagnosticados de HAP mediante pruebas de confirmación cuando se investiga sistemáticamente esta enfermedad. Menos de la tercera parte de ellos presenta hipopotasemia^{5,6}.

La mayoría de estos «nuevos diagnósticos» corresponde a hiperplasias bilaterales de la corteza suprarrenal, que se han convertido en más del 80 % de los casos de HAP^{5,7}. Como en el pasado la proporción respecto al adenoma productor de aldosterona era la inversa (4 adenomas por 1 hiperplasia)⁸, y puesto que es poco probable que los adenomas se estén diagnosticando menos que hace unos años, parece clara la explicación de los nuevos datos epidemiológicos:

Puntos clave

- En estudios procedentes de los 5 continentes el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se ha multiplicado por 10 en los últimos 10 años y la prevalencia del síndrome supera el 5% en población hipertensa no seleccionada.
- El hiperaldosteronismo primario tiene tratamiento curativo en algunos casos (los remediables quirúrgicamente) y específico con fármacos antialdosterona en el resto.
- No hay datos clínicos-guía que sugieran el diagnóstico, excepto la hipopotasemia (muy específica en ausencia de fármacos, pero muy poco sensible) y la refractariedad al tratamiento antihipertensivo (poco sensible y poco específica).
- Parece, pues, razonable plantearse la posibilidad de una investigación sistemática del síndrome en el ámbito de la atención primaria entre la población hipertensa de nuevo diagnóstico. Varios grupos de expertos preconizan esta actitud.
- La prueba de detección más recomendable es el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (ARR: aldosterona/renina ratio). El paciente hipertenso no tratado (todavía) farmacológicamente es el candidato idóneo para la realización de la prueba.

gicos: un 1% de los hipertensos es (y era) portador de un aldosteronoma, pero del 5% portador de una hiperplasia antes se identificaba sólo una mínima parte y la estimación de prevalencia era del 0,2%.

De hecho, las formas leves de hiperplasia constituyen un «continuo» respecto a la hipertensión esencial dependiente de sodio-volumen (un 30% del total frente al 70% de la dependiente de renina), y el diagnóstico de HAP en estos casos es similar al diagnóstico de la hipercolesterolemia o la propia HTA (y diferente al de la malaria o la tuberculosis, que se tienen o no). Por supuesto, todos «tenemos» aldosterona y, además, no hay una distribución bimodal de este parámetro en la población, es decir, no hay un hiato

^aSección de Endocrinología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

^bCentro de Salud La Magdalena. Avilés. Asturias. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en este artículo.

Correspondencia:

C. Maciá Bobes.

Pablo Laloux, 13, esc. sur, 6.º A. 33405 Salinas. Asturias. España.

Correo electrónico: cmacb@arrakis.es

Manuscrito recibido el 14 de febrero de 2003.

Manuscrito aceptado para su publicación el 18 de abril de 2005.

Palabras clave: Hiperaldosteronismo primario. Prueba de cribado. Hipertensión secundaria. Atención primaria.

entre la población normoproductora y la hiperproductora. Por tanto, las categorías diagnósticas de «normalidad» y de HAP quedan separadas convencionalmente por un límite que puede variar y, con ello, dar lugar a una muy diferente prevalencia del síndrome⁹.

¿Detección sistemática? Puntos a favor del cribado

Así las cosas, podría plantearse la conveniencia de una detección sistemática del HAP entre los hipertensos, tema en discusión en los foros nefrológicos y de atención primaria en los últimos 5 años^{10,11}. La posición más conservadora⁸⁻¹⁰ recomienda la investigación del síndrome al menos en los siguientes casos:

1. Hipertensos con hipopotasemia no inducida (o inducida con facilidad).
2. Hipertensos refractarios: mal control con dos o más fármacos, y especialmente si se produce clara mejoría al tratar con espironolactona.
3. Incidentaloma suprarrenal asociado a HTA.
4. Pacientes < 21 años con HTA y antecedentes familiares de HTA y/o ictus hemorrágicos.

Algunos autores¹¹ recomiendan un examen colectivo en la población de hipertensos para descartar HAP, y la mayoría restante admite que muy probablemente en pocos años el uso de la ARR se generalice sin restricciones^{5,12}, tal como ha sucedido con la tirotropina sérica. En la actualidad, la determinación de esta hormona forma parte de los análisis elementales, casi al mismo nivel que la glucosa, la urea y la creatinina, y por encima del sistemático de orina.

Analicemos los argumentos en pro de la investigación generalizada. La prevalencia del síndrome iría a favor. Es más, la constatación de una ARR elevada en ausencia de HAP, esperable en 1 de cada 3-5 hipertensos, permitiría ofrecer un tratamiento «diferenciado» a este subgrupo, consistente en diuréticos como primera elección y no en fármacos modificadores del eje renina-aldosterona o neutros (bloqueadores alfa o beta y antagonistas del calcio)^{11,13}.

También iría a favor de la detección un tratamiento específico para los diagnosticados de HAP. En principio muy ventajoso en los casos de HAP remediable quirúrgicamente (se han demostrado tasas de curación de la HTA > 50% habitual si el diagnóstico es precoz)^{14,15} y algo menos en el resto de los casos (la mayoría), pero también con el sello de calidad del tratamiento «etiológico». Conviene recordar que el exceso de aldosterona tiene efectos nocivos que trascienden la HTA (fibrosis miocárdica, disfunción endotelial, efectos protrombóticos e inflamatorios, etc.), que revertirían con el bloqueo de los receptores de la hormona¹⁶.

Nuevas opciones terapéuticas

Recientemente, el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)¹⁷ y el estudio EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and

Survival Study)¹⁸ han demostrado el beneficio cardiovascular del tratamiento con antagonistas del receptor de aldosterona, al lograr reducciones de la morbimortalidad independientes, al menos en parte, del descenso de las cifras tensionales.

Hasta ahora, en España sólo disponemos de la espironolactona (Aldactone®) como representante de este grupo farmacológico, pero está prevista la próxima comercialización de la eplerenona, un nuevo antagonista muy selectivo, con una potencia hipotensora del 75% respecto a la espironolactona y cuya gran ventaja es la tolerabilidad. Prácticamente carece de acción antiandrogénica, por lo que se eliminan los molestos efectos secundarios sobre la esfera sexual (ginecomastia, mastodinia, disminución de la libido, disfunción eréctil) que el Aldactone® ocasiona en los pacientes varones de modo dosis-dependiente: hasta en un 50% de los tratados con 150 mg/día frente a un 7% de los tratados con 50 mg/día¹². La dosis de eplerenona utilizada para el tratamiento de la HTA oscila entre 50 y 400 mg/día, en una sola toma, y la media es de 100 mg/día¹⁹. Las indicaciones actuales aprobadas por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el fármaco son el tratamiento de la HTA esencial (septiembre de 2002) y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (octubre de 2003), a raíz de la publicación del estudio EPHEsus, realizado sobre más de 6.000 pacientes con fallo ventricular izquierdo tras infarto de miocardio¹⁸. Cabe insistir en que éstas son también indicaciones terapéuticas de la espironolactona, y que este fármaco es considerablemente más barato.

Por lo que se refiere al HAP, no hay estudios controlados con placebo y aleatorizados que evalúen la eficacia terapéutica de distintos fármacos (antagonistas de los receptores de aldosterona u otros hipotensores) y, por el momento, no se ha publicado ningún estudio comparativo entre espironolactona y eplerenona²⁰, aunque hay uno multicéntrico, con más de 200 pacientes, en marcha⁶.

Una nueva «vuelta de tuerca» la constituye el hecho de que la proporción de HAP corregibles mediante cirugía está aumentando en los centros que aplican sistemáticamente el muestreo venoso adrenal respecto a los que basan el diagnóstico diferencial en pruebas de imagen y de ortostatismo (25-50 frente a 10%)². Un tratamiento quirúrgico que produzca curación, o simplemente mejoría del control tensional, permite un ahorro notable en concepto de fármacos, seguimiento médico y discapacidad originada por las complicaciones de la HTA.

Puntos en contra del cribado

El punto «flaco» (pero no tanto) del examen colectivo poblacional sería el test de cribado, idealmente no invasivo, barato, fácil de realizar y fiable. La determinación de la ARR viene a costar lo mismo que un perfil lipídico y no es molesta para el paciente. Pero la prueba está sujeta a ciertas condiciones deseables de realización, cuya no-observancia interfiere en mayor o menor medida con los resultados²¹. Las menos incómodas de cumplir son la hora del

día (antes de las 9.00-10.00), la posición de sedestación u ortostatismo (15 min son suficientes), la evitación de estasis o hemólisis y la corrección de la hipopotasemia, si hay. La extracción de varias muestras de sangre para el análisis, incluso el mismo día, paliaría el efecto de confusión debido a la secreción episódica (minutos) de la aldosterona en condiciones de normalidad o por los aldosteronomas. La condición más difícil de observar en la práctica es la ausencia de medicación hipotensora (y con AINE) en las 4 semanas anteriores –si se administran inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos o bloqueadores beta– u 8 semanas –si se emplea espironolactona–. Los bloqueadores alfa y los antagonistas del calcio no modifican los resultados. Puede resultar complicado cambiar ambulatoriamente la pauta terapéutica de los pacientes hipertensos, en especial la de los de difícil control.

Sin embargo, cada vez se acepta más la validez (relativa) de un test con medicación, sea ésta cual sea, a excepción de la espironolactona^{22,23}. Los bloqueadores beta y los AINE producen falsos positivos, es decir, no afectan a la sensibilidad del test –que es crucial para el cribado–. Eso sí, un falso positivo encarece y alarga el proceso diagnóstico. Respecto a los diuréticos y los hipotensores que modifican el eje de la renina, aumentando sus valores plasmáticos, podrían producir falsos negativos (aunque no suelen modificar el cociente) y esta circunstancia debe de tenerse en cuenta. Pero si, a pesar de la medicación, el test resulta positivo, su rendimiento se incrementa: el diagnóstico de HAP es muy probable y, de hecho, éste es el fundamento del test de captopril que se utiliza como prueba diagnóstica²⁴. El resumen es que muchos expertos abogan actualmente por una prueba de ARR «sin preparación» como método de identificación inicial del HAP^{5,6}.

Una limitación común a las pruebas analíticas es su fiabilidad: su precisión y su exactitud. No merece la pena extenderse sobre este punto. Únicamente debe reseñarse que en los últimos tiempos cobra fuerza la medición directa de la renina plasmática inmunorreactiva en vez de la «actividad» de la enzima^{21,25}. El rango de normalidad de la renina y la aldosterona plasmáticas para un determinado ensayo debería establecerse en cada población e incluso para cada sexo. De este rango dependerá lo que se pueda considerar una renina baja (en principio, el cuartil inferior de la distribución, o a menudo $< 0,65$ ng/ml/h), y lo que se pueda considerar una aldosterona «inapropiada» para un valor dado de renina (que, en principio, será el cuartil superior de esta otra distribución, que precisa el cálculo de la regresión lineal de la aldosterona sobre la renina)²⁶.

Supuesto un nivel de calidad aceptable en las determinaciones individuales de renina y aldosterona, la ARR como cociente presenta también ciertas limitaciones como prueba de cribado del HAP, y no está bien estandarizada^{8,9}.

En primer lugar, unos valores indetectables de actividad de renina plasmática (ARP), hallazgo no infrecuente con los

métodos actuales en hipertensos esenciales sodio-volumen-dependientes –especialmente en > 65 años–, dispara el cociente al infinito incluso en presencia de aldosteronas bajas, incompatibles con un HAP² (y con la proposición de Gallay et al²³ de que un cociente > 100 se considere «diagnóstico» del síndrome en sí mismo). También la insuficiencia renal ocasiona disminución de los valores de renina y aumento de los de aldosterona vía hiperpotasemia. Fardella et al³, de la Universidad de Santiago de Chile, proponen que cada laboratorio establezca la sensibilidad funcional de su método de análisis y, con carácter general, que no se consideren valorables concentraciones de ARP $< 0,3$ ng/ml/h.

En segundo lugar, los estudios prospectivos en los que se valora la idoneidad del cociente como test de detección del HAP son metodológicamente incorrectos, en su mayoría, según los postulados de la medicina basada en la evidencia²⁷; por ejemplo, no observan las salvaguardas necesarias respecto al sesgo, el punto de corte de la prueba es variable y habitualmente no se justifica de forma explícita, y los casos negativos no se estudian mediante pruebas de confirmación. Por tanto, aunque suele atribuirse a la prueba una sensibilidad y especificidad en torno al 90% (para cocientes > 30 junto con valores plasmáticos de aldosterona > 20 ng/dl)²⁸, los fallos metodológicos podrían estar magnificando estas estimaciones^{26,27}. En tercer lugar, no están bien definidos los puntos de corte de la prueba para la negatividad (habitualmente $< 15-20-25$ o incluso < 30). El grupo de Martínez-Debén et al²⁹ (Ferrol) ha establecido un rango de normalidad en la población española no hipertensa que oscila entre 4 y 10 ng/dl y un valor de corte de 30 para el test. La positividad que precisa confirmación suele situarse (según autores) entre 25-30 y 50, la positividad casi-diagnóstica entre 50 y 100 (siempre que la aldosterona sea $> 15-20$ ng/dl), y como positividad diagnóstica se acepta la > 100 (con ARP < 1 ng/ml/h)^{5,12}. Algunos autores varían los puntos de corte del cociente según sea la concentración plasmática de la aldosterona⁶. Al menos teóricamente, en un test de cribado debería favorecerse la sensibilidad muy por encima de la especificidad, a diferencia de los métodos diagnósticos (o pruebas de supresión de la aldosterona), en que mediante curvas ROC debe llegarse a un compromiso entre ambas. Lo que sí parece claro es que no disponemos actualmente de una alternativa mejor a la valoración del cociente, junto con la concentración plasmática de aldosterona, para la investigación del HAP; la hipopotasemia espontánea o fácilmente inducida⁸, el test de furosemida o de la posición erecta no pueden mantenerse como pruebas de identificación sistemática para el síndrome³⁰.

Conclusiones

Analizados los tres aspectos esenciales por los que se valora la conveniencia de un cribado sistemático de HAP en pacientes hipertensos (prevalencia del síndrome, factibilidad del proceso diagnóstico y utilidad del diagnóstico), consideramos que hay argumentos sólidos para propug-

narlo, si bien es cierto que no disponemos de estudios de costes comparativos. Nos encontramos actualmente en un momento de transición, pero parece probable que en un futuro próximo, salvadas algunas limitaciones técnicas, la ARR acabe formando parte de las pruebas complementarias que las sociedades científicas recomiendan en todo hipertenso de nuevo diagnóstico. Por tanto, tendrá que estar plenamente disponible para su solicitud desde los centros de salud. Nuestra opinión coincide con la que manifiestan Pérez et al⁵: «... conocer el valor real de la ARP y de la aldosterona sérica sería una información útil y de relevancia clínica en un nuevo escenario en el que aproximadamente 1 de cada 10 hipertensos se verá beneficiado de un manejo diagnóstico-terapéutico diferenciado».

Los médicos de atención primaria, que diagnostican y evalúan inicialmente a la mayoría de la población hipertensa, deben ser plenamente conscientes de esta «moderna» epidemia en que se ha convertido el HAP. Ni los endocrinólogos (salvo en el caso de los incidentalomas suprarrenales) ni los nefrólogos son los agentes identificadores naturales de esta forma de HTA secundaria que afecta a 1 de cada 10 o 20 pacientes hipertensos.

Nota

Con posterioridad a la redacción de este trabajo, se ha comercializado en España la eplerenona con el nombre de Inspira® (Laboratorios Pfizer) en presentaciones de 25 y 50 mg.

Bibliografía

- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med.* 1998;339:1828-34.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers for five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1045-50.
- Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés 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.
- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 1981;141:1589-93.
- Pérez Pérez AJ, Casal Rivas M, Courel Barrio MA, Andrade Olivé MA. Hiperaldosteronismo primario: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Hipertensión.* 2002;19:70-9.
- Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism. Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2003;144:2208-13.
- Uwaifo GI, Sarlis NJ. Hyperaldosteronism, primary [accedido 17 Mar 2004]. Disponible en: eMedicine.com
- Young WF Jr, Kaplan NM, Rose BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. *UpToDate.* 2004;12.3. Last Updated: May 13, 2004.
- Plouin P, Jeunemaitre X. Would wider screening for primary aldosteronism give any health benefits? *Eur J Endocrinol.* 2004;151:305-8.
- Armario P. No es necesario el despistaje del hiperaldosteronismo primario en la gran mayoría de los pacientes hipertensos. *Hipertensión.* 2004;21:114-8.
- Martínez Debén FS. Es conveniente el despistaje del hiperaldosteronismo en el paciente hipertenso. *Hipertensión.* 2004;21:119-26.
- Cuéllar LA, De Luis LA, Terroba C. Hiperaldosteronismo primario. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:295-302.
- Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:491-503.
- Fukudome Y, Fujii K, Arima H, Ohya Y, Tsuchihashi T, Abe Y, et al. Discriminating factors for recurrent hypertension in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy. *Hypertens Res.* 2002;25:11-8.
- Sawka AM, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, Farkey DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:258-61.
- Stier CT Jr, Chander PN, Rocha R. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev.* 2002;10:97-107.
- Pitt B, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, Palensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme WJ, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
- Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:709-16.
- Lim PO, Young WF Jr, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2001;19:353-61.
- Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2004;22:251-5.
- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chian-dusi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40:897-902.
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:699-705.
- Rossi E, Regolisti G, Negro, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens.* 2002;15:896-902.
- Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2003;22:377-81.
- Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Kisabeth RM, Turner ST. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Chem.* 2002;48:1919-23.
- Montori VM, Young WF Jr. Uso del cociente concentración plasmática de aldosterona: actividad plasmática de la renina como prueba de detección para el aldosteronismo primario. Una revisión sistemática de la bibliografía. *Clin Endocrinol Metabol N Am (ed. esp.).* 2002;3:601-15.
- Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med.* 1993;153:2125-30.
- Martínez-Debén FS, Touceda DS, Fernández F, Castro R, Paredes ML. Valores de normalidad del cociente aldosterona/actividad de renina plasmática en población española normotensa. *Hipertensión.* 2002;19 Supl 2:21.
- Hirohara D, Nombra 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 Endocrinol Metab.* 2001;86:4292-8.