

## CASO CLÍNICO

### Diagnóstico diferencial del hiperaldosteronismo primario



María del Mar Rodríguez Rodríguez\*, Lucía Jiménez Mendiguchía, Marta Rosillo Coronado y Ana García Cano

*Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Recibido el 4 de junio de 2016; aceptado el 1 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 4 de abril de 2017

#### PALABRAS CLAVE

Hiperaldosteronismo primario;  
Cateterismo bilateral de venas suprarrenales;  
Hipertensión

**Resumen** El aldosteronismo primario se considera una de las causas más comunes de hipertensión secundaria. Los datos indican que puede ocurrir en hasta el 5-15% de los pacientes con hipertensión. Aunque esta enfermedad sigue siendo un reto diagnóstico considerable, el reconocimiento de la condición es crítica, debido a que la hipertensión asociada al aldosteronismo primario a menudo se puede curar con la intervención quirúrgica o médica adecuada. El diagnóstico se realiza en 3 etapas, que implican un cribado inicial, una confirmación del diagnóstico, y una clasificación del subtipo específico de aldosteronismo primario.

Se describe el caso de un paciente con hipertensión resistente e hipopotasemia. La prueba inicial incluye la cuantificación de las concentraciones de aldosterona y actividad de renina en plasma. En nuestro laboratorio la medida de estos 2 parámetros se realizó por radioinmunoanálisis. En este caso, el paciente tenía elevado el cociente aldosterona/renina y la producción de aldosterona de forma autónoma se confirmó con una prueba de supresión con sobrecarga intravenosa de sodio. Una vez confirmado el aldosteronismo primario, se determinó el subtipo para guiar el tratamiento. La prueba inicial en la evaluación del subtipo es la tomografía axial computarizada (TAC) de las glándulas suprarrenales. Además, si se considera el tratamiento quirúrgico, el muestreo de la vena adrenal es el método más preciso para distinguir entre la producción de aldosterona adrenal unilateral o bilateral.

En este caso se muestra como el laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico del aldosteronismo primario, con el fin de lograr el tratamiento óptimo.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mar\\_rodrirrodri@hotmail.com](mailto:mar_rodrirrodri@hotmail.com) (M.d.M. Rodríguez Rodríguez).

**KEYWORDS**

Primary aldosteronism;  
Adrenal vein bilateral catheterization;  
Hypertension

**Differential diagnosis of primary aldosteronism**

**Abstract** Primary aldosteronism is considered one of the most common causes of secondary hypertension. Data indicate that it may occur in as many as 5-15% of patients with hypertension. Although it is still a considerable diagnostic challenge, recognising the condition is critical as primary aldosteronism associated hypertension can often be cured with the proper surgical or medical intervention. The diagnosis is generally 3-tiered, involving an initial screening, a confirmation of the diagnosis, and a determination of the specific subtype of primary aldosteronism.

The case is described of a patient with resistant hypertension and hypokalaemia. The initial tests included the measurement of plasma aldosterone levels and plasma renin activity, which is by Radioimmunoassay in our laboratory. In this case, the patient had an increased aldosterone/renin ratio, and the free aldosterone production was confirmed with an aldosterone suppression test (intravenous salt loading test). Once primary aldosteronism was confirmed, the subtype was determined to guide treatment. The initial test in subtype evaluation is computed axial tomography imaging (CAT) of the adrenal glands. Furthermore, if surgical treatment is considered, adrenal vein sampling is the most accurate method for distinguishing between unilateral and bilateral adrenal aldosterone production.

In this case is shown as the laboratory plays a fundamental role in the diagnosis of primary aldosteronism, in order to achieve the optimal treatment.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Presentación del caso**

*Motivo de consulta.* El paciente es derivado desde atención primaria a la consulta de Endocrinología para el estudio de hipopotasemia mantenida (K de 3,2 mM/l desde hace 7 años) con hipertensión refractaria.

*Antecedentes personales.* Varón de 55 años que presenta: diabetes tipo II controlada con tratamiento dietético, hipercolesterolemia, exfumador, sobrepeso de grado 2 y esteatosis hepática.

Como *antecedentes familiares*, el padre presenta diabetes mellitus tipo II.

El *tratamiento actual* que toma es: amlodipino, ramipril, atenolol, potasio y simvastatina.

En la *exploración física* el paciente se encuentra consciente, orientado y bien hidratado. PA: 150/80 mmHg; FC: 80 lpm; T.<sup>a</sup>: 36 °C. Murmullo vesicular conservado, sin soplos, sin masas ni megalias, ni signos de irritación peritoneal.

Respecto al *informe del laboratorio*, la bioquímica general y el hemograma son normales. El único resultado a reseñar es el K en suero, que es de 3,2 mM/l. La orina, tanto la bioquímica como el sedimento, resultan normales.

En la *tabla 1* se muestran una serie de pruebas bioquímicas que se determinan para el cribado de la hipertensión y que permiten descartar algunas causas endocrinas que causan hipertensión secundaria:

- Los valores normales de metanefrinas descartan el feocromocitoma.
- La determinación de la cortisoluria descarta el síndrome de Cushing.
- La determinación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de la tiroxina libre (T4) descartan una causa tiroidea.

- Los resultados de la concentración plasmática de aldosterona (Ald) (25,6 ng/dl) y de la actividad de renina plasmática (ARP) (< 0,31 ng/ml/h) hacen sospechar de un hiperaldosteronismo primario (HAP). Ambos parámetros se determinan mediante radioinmunoanálisis. La ARP se expresa en ng/ml/h (angiotensina generada por ml de plasma y por unidad de tiempo).

El cociente Ald/ARP es en la actualidad la prueba de primera línea para el cribado del HAP, presentando una sensibilidad y una especificidad del 100 y del 84,4%, respectivamente<sup>1,2</sup>. Los especímenes para la prueba deben obtenerse por la mañana, al menos 2 h después de que el paciente se haya levantado de la cama y tras 5-15 min de sedestación. Se recomienda realizar las pruebas de cribado a los siguientes pacientes<sup>3,4</sup>:

- Hipertensión moderada/severa.
- Hipertensión resistente (PA > 140/90 mmHg a pesar de tratamiento con 3 fármacos antihipertensivos).
- Hipertensión e hipopotasemia.
- Hipertensión e incidentaloma suprarrenal.
- Hipertensión en menores de 20 años.
- Familiares de primer grado de pacientes con HAP.

El cociente Ald/ARP se considerará positivo cuando sea Ald ng/dl/ARP ng/ml/h > 30 con Ald > 15 ng/dl, teniendo en cuenta que los intervalos de referencia dependen del método utilizado y que los resultados dependen de una serie de factores preanalíticos que es preciso conocer y estandarizar, como son<sup>4</sup>:

- La ingesta de sal.

**Tabla 1** Pruebas bioquímicas para el cribado de la hipertensión

Parámetro <sup>a</sup>	Concentración	Valores de referencia
Adrenalina ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	13,60	4-25
Noradrenalina ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	79,86	25-125
Dopamina ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	263,98	190-490
TSH ( $\mu\text{UI}/\text{ml}$ )	0,74	0,35-4,95
T4 ( $\text{ng}/\text{dl}$ )	0,89	0,7-1,6
Cortisol orina ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	42,5	0-140
Aldosterona ( $\text{ng}/\text{dl}$ ) <sup>b</sup>	25,6	1,30-14,5
Actividad de renina ( $\text{ng}/\text{ml}/\text{h}$ ) <sup>c</sup>	< 0,31	0,32-1,84
(Aldosterona $\text{ng}/\text{dl}$ )/(ARP $\text{ng}/\text{ml}/\text{h}$ )	> 30	

ARP: actividad renina plasmática; T4: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante tiroidea.

<sup>a</sup> Las metanefrinas se determinan en orina de 24h por HPLC con detector electroquímico. La actividad de la renina en plasma y la aldosterona en suero se determinan por radioinmunoanálisis. La TSH y la T4 determinadas en suero, y el cortisol en orina de 24h se miden por inmunoanálisis quimioluminiscente con micropartículas.

<sup>b</sup> Las unidades internacionales de la concentración de aldosterona son pmol/l. Factor de conversión:  $\text{ng}/\text{dl} \times 27,75 = \text{pmol}/\text{l}$ .

<sup>c</sup> Las unidades internacionales de la actividad de la renina son pmol/l/min. Factor de conversión:  $\text{pmol}/\text{l}/\text{min} \times 12,4 = \text{ng}/\text{ml}/\text{h}$ .

- La hora de la extracción, puesto que tanto la renina como la aldosterona presentan un ritmo circadiano.
- La postura, pues la bipedestación aumenta ambas concentraciones.
- La insuficiencia renal puede producir falsos positivos y el embarazo o la hipertensión renovascular, falsos negativos.
- Fármacos: si el paciente requiere antihipertensivos debe emplear alfabloqueantes que no interfieren en las determinaciones.

En este caso, al estar elevado el cociente Ald/ARP, se debe confirmar el diagnóstico demostrando una secreción inapropiada de aldosterona<sup>3</sup>. Para ello existen 4 pruebas distintas:

1. Sobrecarga oral de sodio.
2. Sobrecarga intravenosa de sodio. En esta prueba, considerada de elección para la confirmación del diagnóstico de HAP, se le administran 2l de suero salino fisiológico al 0,9% durante 4h (con el paciente en decúbito) y preferiblemente se inicia la prueba entre las 8:00 y las 9:30h. La expansión rápida de volumen tras la infusión de una solución salina frena la secreción de aldosterona en individuos sanos, pero no en pacientes con HAP. Los resultados obtenidos en este paciente son:

- Aldosterona:
  - o Basal: 23,2 ng/dl (643,8 pmol/l).
  - o 240 min: 17,5 ng/dl (485,63 pmol/l).
- Actividad de renina:
  - o Basal: < 0,31 ng/ml/h (< 0,025 pmol/l/min).
  - o 240 min: < 0,31 ng/ml/h (< 0,025 pmol/l/min).

Una concentración de Ald > 10 ng/dl (277,5 pmol/l) tras el estímulo indica que la aldosterona no se ha suprimido y, por lo tanto, se confirma el diagnóstico de HAP (fig. 1).

No se debe emplear este test en pacientes con hipertensión severa no controlada, insuficiencia renal, hipopotasemia severa, arritmias o insuficiencia cardiaca.

3. Supresión con fludrocortisona.
4. Supresión con captopril.

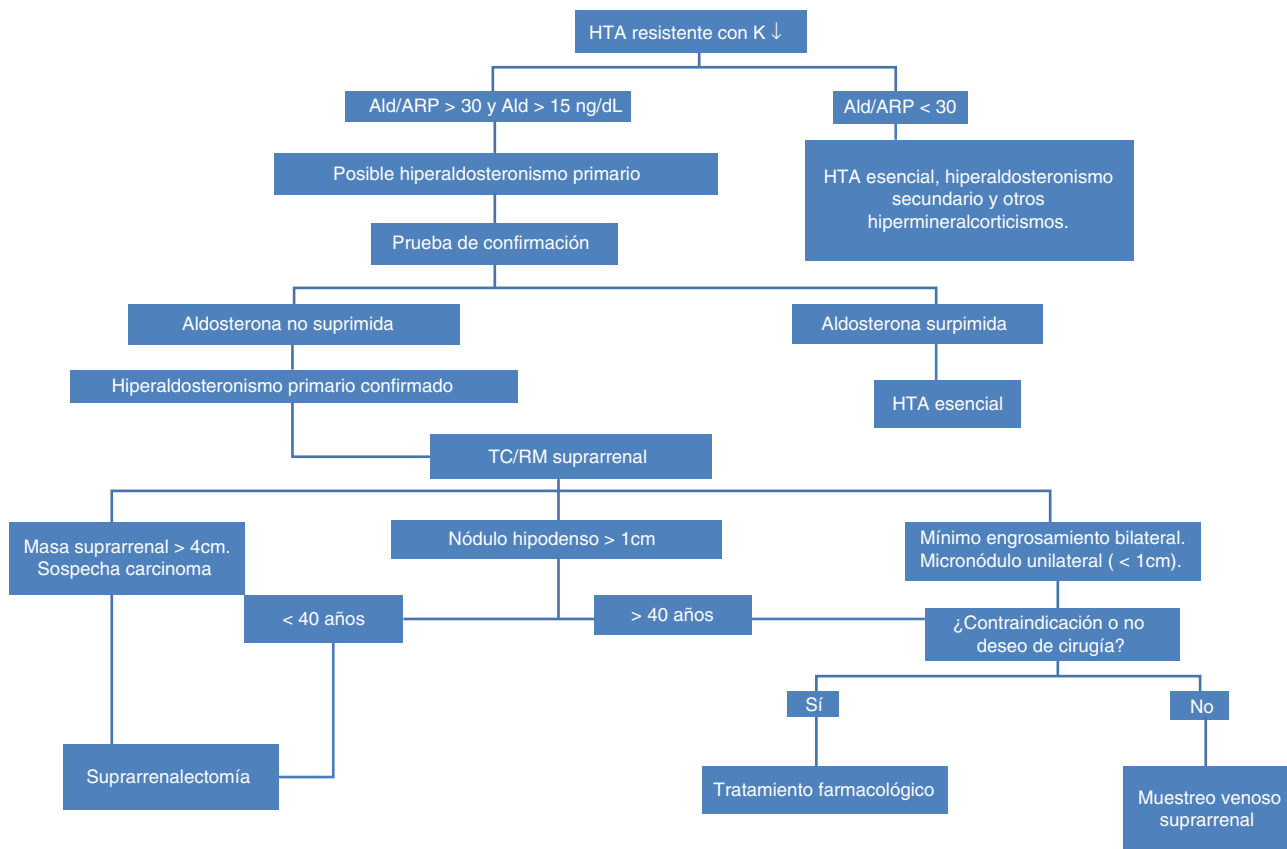
Para evaluar el subtipo de aldosteronismo primario se le realizan los siguientes *estudios de imágenes* de las glándulas suprarrenales:

- Eco abdominal: se observa una esteatosis hepática grado I, litiasis renal izquierda y el resto, normal.
- TAC abdominal: se observa una imagen nodular de 1 cm en suprarrenal derecha e imagen nodular suprarrenal izquierda subcentrímtrica. Por lo tanto, se trata de una hiperplasia nodular bilateral con nódulos menores de 1 cm en suprarrenales.

Siguiendo el algoritmo diagnóstico (fig. 1) y las recomendaciones de las guías clínicas<sup>3</sup>, el siguiente paso consiste en determinar si el hiperaldosteronismo es unilateral o bilateral. Para ello, se realiza el *cateterismo bilateral de venas suprarrenales*, siempre y cuando no exista contraindicación de cirugía, puesto que si no el tratamiento sería farmacológico<sup>5,6</sup>. El procedimiento consiste en cateterizar las venas suprarrenales mediante la vía de acceso percutánea por la vena femoral. Se obtiene sangre a partir de ambas venas y de la vena cava inferior (VCI), para analizar la aldosterona y el cortisol. Durante el procedimiento se inyecta una solución de 1-24 de corticotropina (ACTH) (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) con el fin de: a) minimizar las fluctuaciones inducidas por estrés; b) maximizar el gradiente de cortisol, y c) maximizar la secreción de aldosterona a partir de un adenoma productor de aldosterona.

Se recomienda utilizar los siguientes índices para la interpretación del cateterismo de venas suprarrenales:

1. Índice de selectividad: cociente de las concentraciones de cortisol (en ng/ml) de las venas suprarrenales y la VCI,



**Figura 1** Algoritmo diagnóstico y tratamiento del HAP. Ald: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; HAP: hiperaldosteronismo primario; HTA: hipertensión arterial; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

e indica si el cateterismo ha sido exitoso. Los puntos de corte son los siguientes:

$$\frac{[\text{cortisol}]_{\text{suprarrenal}}}{[\text{cortisol}]_{\text{cava inferior}}} > 2 \text{ sin estímulo de ACTH}$$

$$\frac{[\text{cortisol}]_{\text{suprarrenal}}}{[\text{cortisol}]_{\text{cava inferior}}} > 3 \text{ con estímulo de ACTH}$$

- Índice de lateralización: nos permite conocer si el exceso de aldosterona es unilateral o bilateral. Los puntos de corte de la proporción de aldosterona corregida para cortisol de la suprarrenal dominante respecto a la contralateral son los siguientes, expresando la aldosterona en ng/dl y el cortisol en ng/ml:

$$\frac{[\text{ald}]/[\text{cort}]_{\text{suprarrenal dominante}}}{[\text{ald}]/[\text{cort}]_{\text{suprarrenal contralateral}}} > 2 \text{ sin ACTH}$$

$$\frac{[\text{ald}]/[\text{cort}]_{\text{suprarrenal dominante}}}{[\text{ald}]/[\text{cort}]_{\text{suprarrenal contralateral}}} > 3 - 4 \text{ con ACTH}$$

Los valores obtenidos de cortisol y aldosterona en las distintas localizaciones y a distintos tiempos se muestran en la [tabla 2](#). Los índices obtenidos son:

- Índice de selectividad  $\approx 40$ , lo que indica que el cateterismo se ha realizado de forma exitosa.
- Índice de lateralización = 3,8, que indica una lateralización de la secreción de aldosterona y, por lo tanto, se trata de un HAP debido a un adenoma suprarrenal derecho.

El paciente muestra una lateralización inequívoca, tratándose de un adenoma suprarrenal derecho, por lo que se

interviene mediante una suprarrenalectomía derecha laparoscópica.

En el *estudio anatomopatológico* de la glándula suprarrenal derecha se identifica al corte un nódulo de 15 × 15 mm. Se trata de un adenoma suprarrenal con expresión focal de enolasa, CD56 positivo y un índice de proliferación del 2%.

Tras 2 meses con retirada de la medicación antih Hipertensiva y de potasio, el paciente presenta una bioquímica normal, con un K de 3,8 mM/l. Además, la aldosterona después de 3 meses es de 8 ng/dl y presenta una PA normal de 130/70 mmHg.

### Discusión

La hipertensión afecta a uno de cada 4 adultos en el mundo desarrollado, y en el 15% de los pacientes puede detectarse

**Tabla 2** Determinaciones de cortisol y aldosterona en las venas suprarrenales y en la vena cava inferior a distintos tiempos mediante CVS

Vena	Tiempo (min)	Aldosterona (ng/dl)	Cortisol (ng/ml)	Ald/Cor
VCI	0	77,6	19,4	4,00
	5	55,8	18,5	3,02
	10	74,8	20,9	3,58
VSD	0	3.482,6	830	4,20
	5	4.118,4	835	4,93
	10	2.667,2	765	3,49
VSI	0	942,1	705	1,34
	5	957,4	950	1,01
	10	919,8	925	0,99

La determinación de aldosterona se realizó en suero mediante radioinmunoanálisis, mientras que el cortisol en suero se determinó por inmunoanálisis quimioluminiscente con micropartículas.

CVS: cateterismo de venas suprarrenales; VCI: vena cava inferior; VSD: vena suprarrenal derecha; VSI: vena suprarrenal izquierda.

su causa, mientras que en el resto se trata de una hipertensión esencial o idiopática. Las causas de hipertensión pueden agruparse en 2 grandes grupos:

- Renales: enfermedad vascular o parenquimatosa renal.
- Endocrinas: existen 14 trastornos endocrinos cuya presentación clínica inicial es la hipertensión.

El HAP es altamente prevalente entre los pacientes con hipertensión resistente a fármacos y puede ser diagnosticada en más del 11% de los pacientes remitidos a centros especializados en hipertensión. Un estudio prospectivo reciente con 1.180 pacientes con diagnóstico de hipertensión encontró una prevalencia de HAP del 4,8%<sup>7</sup>.

Las causas más comunes de HAP son:

- Adenomas productores de aldosterona (APA) o síndrome de Conn (30% aproximadamente) cuyo tratamiento más recomendado es la adrenalectomía unilateral<sup>8</sup>.
- Hiperaldosteronismo idiopático bilateral o hiperplasia suprarrenal bilateral: es la causa más frecuente (70%) y responde a antagonistas de aldosterona<sup>8</sup>.

Las formas menos comunes incluyen:

- Hiperaldosteronismo familiar de tipos I (suprimible con glucocorticoides), II y III (asociado con la mutación en el canal de potasio KCNJ5).
- Hiperplasia suprarrenal unilateral.
- Carcinomas adrenocorticales productores de aldosterona.
- Tumores ectópicos productores de aldosterona.

En lo que respecta a la presentación clínica del HAP, los pacientes con hipopotasemia notoria pueden presentar debilidad y calambres musculares, cefaleas, palpitaciones, polidipsia y poliuria, sin embargo, cabe destacar que solo del 9-37% de los pacientes presentan hipopotasemia<sup>3</sup>. La hipertensión es de moderada a grave, y puede ser resistente a los tratamientos farmacológicos habituales. El exceso de aldosterona también lleva a una alcalosis metabólica leve debido al incremento de la excreción urinaria de hidrógeno, mediado tanto por hipopotasemia como por el efecto

estimulador directo de la aldosterona sobre la acidificación en el túbulo renal distal<sup>5</sup>.

El método diagnóstico para el aldosteronismo primario puede considerarse en 3 partes, como queda reflejado en el algoritmo de la figura 1 y durante toda la descripción del caso. Cuando en el cribado el cociente Ald ng/dL/ARP ng/ml/h está aumentado, el HAP debe confirmarse demostrando la falta de supresión de la secreción de aldosterona en respuesta a diferentes estímulos. Tanto la prueba inicial de detección como las de confirmación requieren una adecuada preparación del paciente, así como una estandarización en las condiciones de la toma de muestras, con el fin de minimizar las variables que influyen en la interpretación de los resultados del laboratorio<sup>3,4</sup>. Además, hay que tener en cuenta que el cociente Ald/ARP puede presentar falsos positivos y falsos negativos, puesto que solo es una prueba de detección y debe repetirse si los resultados son dudosos o difíciles de interpretar. Por ello, el laboratorio debe informar los resultados de aldosterona, renina y el cociente. Para poder conocer la causa del HAP y proceder al correcto tratamiento, se realizan las pruebas de imagen y si es necesario el muestreo venoso adrenal<sup>1,3</sup>.

El objetivo general del tratamiento en pacientes con HAP es prevenir la morbimortalidad asociada con la hipertensión, hipocalemia, toxicidad renal y daño cardiovascular. La secreción excesiva de aldosterona se asocia con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>8,9</sup> que se resuelven después de un tratamiento adecuado del exceso de mineralocorticoides.

Una vez que se confirma el diagnóstico del subtipo correcto, el enfoque de la gestión incluye lo siguiente<sup>3,10</sup>:

- Para los pacientes con enfermedad unilateral se sugiere la adrenalectomía laparoscópica frente a la adrenalectomía abierta, ya que se asocia con menores estancias en el hospital y menor número de complicaciones<sup>11</sup>.
- Para los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático bilateral, se sugiere la terapia con antagonistas de mineralocorticoides. El tratamiento consiste en el bloqueo del receptor con espironolactona o eplerenona, que representa una nueva alternativa, más cara pero con menos efectos secundarios<sup>11</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: Diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:198–208.
2. Young WF, Kaplan NM. Pathophysiology and clinical features of primary aldosteronism. *UpToDate.* 2016.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889–916.
4. Serrano J, García-Lacalle C. Pruebas del eje angiotensina-renina-aldosterona. En: Alfayate R, Fajardo C, González-Clemente JM, editors. *Diagnóstico de laboratorio en Endocrinología.*, 11. Nature Publishing Group Iberoamérica SL; 2015. p. 152–70.
5. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview of the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5:14–27.
6. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lensers WM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:151–60.
7. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri B, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2293–300.
8. Young WF. Primary aldosteronism: Renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:607–18.
9. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: A controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2013;62:331–6.
10. Young WF, Kaplan NM. Treatment of primary aldosteronism. *UpToDate.* 2016.
11. Bulus H, Uslu HY, Karakoyun R, Kozak S. Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. *Acta Chir Belg.* 2013;113:203–7.