



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ALDOSTERONISMO PRIMARIO: UNA ENFERMEDAD
SUBDIAGNOSTICADA

TACURI MEDINA ROXANA ZULAY
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ALDOSTERONISMO PRIMARIO: UNA ENFERMEDAD
SUBDIAGNOSTICADA

TACURI MEDINA ROXANA ZULAY
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ALDOSTERONISMO PRIMARIO: UNA ENFERMEDAD SUBDIAGNOSTICADA

TACURI MEDINA ROXANA ZULAY
MÉDICA

SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA

MACHALA, 02 DE JULIO DE 2024

MACHALA
02 de julio de 2024

aldosteronismo primario: una enfermedad subdiagnosticada

por Roxana Zulay Tacuri Medina

Fecha de entrega: 19-jun-2024 11:06p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2405610641

Nombre del archivo: ,_una_enfermedad_subdiagnosticada_Roxana_Zulay_Tacuri_Medina.pdf (253.5K)

Total de palabras: 5627

Total de caracteres: 30507

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, TACURI MEDINA ROXANA ZULAY, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Aldosteronismo primario: una enfermedad subdiagnosticada, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 02 de julio de 2024

Roxana Tacuri M.

TACURI MEDINA ROXANA ZULAY
0706393014

RESUMEN

Introducción: El aldosteronismo primario es una entidad clínica de creciente interés en la endocrinología y cardiología, por ser la causa más importante y curable de hipertensión arterial resistente. Se estima que su prevalencia a nivel mundial oscila entre 3 y 14% en la población general, y puede ascender hasta un 22 y 29% en pacientes con hipertensión e hipertensión resistente, respectivamente.

Desarrollo: En la actualidad, estudios demuestran que la detección del aldosteronismo primario en la comunidad está por debajo de su tasa de prevalencia. Un investigación evidenció una tasa de detección del 1,6% frente a una prevalencia de 12% en veteranos estadounidenses con hipertensión resistente. Este subdiagnóstico se atribuye a varios factores, como la ausencia de características específicas fácilmente identificables, la falta de conocimiento sobre la patología y, la escasa información sobre recomendaciones en la detección de la misma en individuos normotensos e hipertensos, ya sea dentro de los entornos de atención primaria o secundaria.

Conclusión: El enmascaramiento de esta entidad se debe a la falta de experticia de los profesionales de la salud en la identificación de pacientes con aldosteronismo primario, ya sea por la complejidad de su presentación clínica y la falta de síntomas específicos o por el conocimiento insuficiente sobre la misma. Además la escasa evidencia científica sobre protocolos estandarizados y/o internacionalizados en el manejo diagnóstico de la enfermedad también puede retrasar su reconocimiento en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: aldosteronismo primario, subdiagnóstico, hipertensión resistente, hipopotasemia.

ABSTRACT

Introduction: Primary aldosteronism is a clinical entity of growing interest in endocrinology and cardiology, as it is the most important and curable cause of resistant arterial hypertension. It is estimated that its prevalence worldwide ranges between 3 and 14% in the general population and can rise to 22 and 29% in patients with hypertension and resistant hypertension, respectively.

Development: Currently, studies show that the detection of primary aldosteronism in the community is below its prevalence rate. One study showed a detection rate of 1.6% compared to a prevalence of 12% in American veterans with resistant hypertension. This underdiagnosis is attributed to several factors, such as the absence of easily identifiable specific characteristics, the lack of knowledge about the pathology, and the scarce information on recommendations for its detection in normotensive and hypertensive individuals, either within primary or secondary care settings.

Conclusion: The masking of this entity is due to the lack of expertise of health professionals in identifying patients with primary aldosteronism, either due to the complexity of its clinical presentation and the lack of specific symptoms or due to insufficient knowledge about it. In addition, the scarce scientific evidence on standardized and/or internationalized protocols in the diagnostic management of the disease can also delay its recognition in daily clinical practice.

Keywords: Primary aldosteronism, underdiagnosis, resistant hypertension, hypokalemia.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
DESARROLLO	6
CONCLUSIÓN	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

INTRODUCCIÓN

El aldosteronismo primario es considerado como una entidad clínica de creciente interés en la endocrinología y la cardiología, por ser la causa más importante y curable de hipertensión arterial resistente. Jerome Conn la describió por primera vez en 1955, al observar hipertensión resistente e hipopotasemia grave en un paciente (1).

Pese a que por mucho tiempo fue definida una enfermedad rara, la evidencia científica actual muestra que es más común de lo que se creía en un principio. Se estima que su prevalencia a nivel mundial oscila entre 3 y 14% en la población general (2), y puede ascender hasta un 22 y 29% en pacientes con hipertensión e hipertensión resistente, respectivamente, aunque estas cifras pueden variar en relación a los criterios diagnósticos utilizados (3).

En Latinoamérica, específicamente en Argentina, se ha observado una prevalencia del 3,2% de aldosteronismo primario en pacientes hipertensos entre 45 y 67 años. Por otra parte, no se ha encontrado información que exponga su prevalencia en Ecuador, en gran medida el escaso conocimiento sobre esta afección que provoca su subregistro (4).

Debido a su presentación clínica variable, que puede oscilar desde formas asintomáticas hasta casos graves, y su asociación con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, cerebrovascular y síndrome metabólico, en la actualidad se han implementado nuevos métodos y técnicas diagnósticas, como la medición de la renina y la aldosterona plasmáticas y diferentes pruebas de imagen para localizar lesiones suprarrenales (5).

A pesar de estos avances, persisten desafíos significativos en el diagnóstico y manejo del aldosteronismo primario, algo que se evidencia sobretodo en el primer nivel de atención de salud, pues en ocasiones la limitación y/o falta de recursos y las dificultades en el reconocimiento temprano de la enfermedad pueden retrasar su aproximación diagnóstica y por tanto su terapéutica, lo que empeora su pronóstico entre los pacientes que la padecen.

Por tanto, el presente trabajo tiene como objetivo describir las opciones diagnósticas utilizadas en el aldosteronismo primario, mediante la revisión de literatura científica actualizada, que facilite a los profesionales de la salud el diagnóstico oportuno de esta patología.

DESARROLLO

El Aldosteronismo Primario (AP), también conocido como hiperaldosteronismo primario o Síndrome de Conn es una patología caracterizada por la secreción autónoma y excesiva de aldosterona por las glándulas suprarrenales, que se expresa clínicamente con hipertensión arterial (HTA) resistente, hipocalcemia inexplicada y alcalosis metabólica, aunque estas dos últimas alteraciones no siempre están presentes (6).

Fue descrito por primera vez por Jerome W. Conn, quien expuso el caso de una paciente con espasmos musculares, debilidad y parálisis de siete años de evolución. Observó hipertensión, hipocalcemia y alcalosis que lo asoció a una hipersecreción de aldosterona comprobada por un análisis de orina. La paciente fue intervenida quirúrgicamente encontrándose un tumor adrenal unilateral, que tras su resección, cedieron las alteraciones clínicas y metabólicas (7).

La aldosterona es una hormona que se produce en la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal (8). El efecto principal de esta es estimular directa e indirectamente la expresión en la superficie y la actividad de varios canales/transportadores en el túbulo colector del riñón, mediante la unión al receptor mineralocorticoide en el nefrón distal sensible a la aldosterona (1).

La angiotensina II, el potasio sérico elevado y en menor medida, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) estimulan la secreción de aldosterona, lo que a su vez provoca una mayor reabsorción de sodio, y por la electronegatividad de la luz, una secreción de potasio celular, con el consiguiente aumento de la retención de agua (9).

En este contexto, en el aldosteronismo primario existe una sobreproducción de aldosterona. Las causas más frecuentes son los adenomas productores de aldosterona (APA) unilaterales (≥ 10 mm) o micronodulares (< 10 mm) y la hiperplasia cortical suprarrenal bilateral (IHA). Otras causas incluyen el hiperaldosteronismo familiar, aldosteronismo primario con convulsiones y anomalías neurológicas, hiperplasia unilateral o hiperplasia suprarrenal primaria, carcinomas adrenocorticales productores de aldosterona puros y tumores ectópicos productores de aldosterona (3).

Más del 90% de los casos de pacientes con APA, parecen experimentar hipersecreción de aldosterona debido a variantes genéticas y en el 40% de los casos,

la variante *KCNJ5* está involucrada. Otras variantes menos comunes son *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D* y *CTNNB1* (9).

Independientemente de la causa, el exceso de aldosterona en el organismo provoca una hipervolemia persistente por la acumulación de agua y sodio y la supresión del sistema renina-angiotensina; así como también, produce excreción exagerada de potasio, aumento en la actividad simpática, disfunción del endotelio, vasoconstricción y disfunción de las células beta en el páncreas, promoviendo incluso la resistencia a la insulina (10).

Así pues, Conn describió tres características fisiopatológicas del AP. La primera que involucra la supresión de la producción de renina, debido a la expansión de volumen sanguíneo arterial efectivo por acción de la aldosterona. La segunda acerca de la incapacidad para estimular la producción de renina de forma habitual, que se cuantifica al existir un incremento inapropiado o nulo de la renina en respuesta a estímulos fisiológicos (postura vertical, restricción de sodio en la dieta o el efecto de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)) (11).

Por último, la tercera característica fundamental de esta patología es la producción de aldosterona inapropiada e insuprimible, debido a que al ser independiente de la renina, la expansión del volumen sanguíneo, la supresión de la angiotensina II y la hipocalemia no conducen a su descenso (11).

Según Lee y Elaraj, el hiperaldosteronismo primario puede afectar a pacientes de cualquier edad. Sin embargo, la edad promedio al momento del diagnóstico es alrededor de los 50 años, lo que implica cierto grado de reconocimiento tardío de la enfermedad. E incluso, pueden pasar hasta 10 años hasta que los pacientes hipertensos sean referidos para su evaluación, un retraso con impacto significativamente negativo en sus resultados (7).

Esta enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres con igual prevalencia, aunque se ha demostrado que el APA tiene una mayor prevalencia en mujeres (7). Esto se sustenta en un estudio que realizó Lorenzo y colaboradores, donde el 55,7% de los pacientes con aldosteronismo primario eran mujeres (4).

El aldosteronismo primario debe sospecharse en todo paciente que clínicamente se manifieste con la triada de HTA resistente al tratamiento, hipocalemia inexplicada y alcalosis metabólica. Aunque la mayoría de los pacientes puede cursar con

normocalemia, y en raros casos, hipocalemia con normotensión (principalmente mujeres adultas jóvenes) (3).

A menudo los pacientes suelen ser asintomáticos, y cuando los síntomas están presentes suelen ser inespecíficos y se atribuyen al exceso de aldosterona en sangre e hipopotasemia. Entre ellos, se incluyen espamos musculoesqueléticos, debilidad, fatiga, cefalea, poliuria y polidipsia. Otras alteraciones metabólicas como la hipernatremia y la hipomagnesemia en ocasiones están presentes (7).

Según Nieman, la hipertensión es el principal hallazgo clínico de esta enfermedad. Esto, como ya se ha mencionado, debido al incremento de volumen que se produce y de la resistencia vascular sistémica (9). Lo característico es que el paciente mantiene cifras tensionales altas a pesar de adherirse a un régimen apropiado con 3 o más fármacos, entre ellos un diurético (12).

De acuerdo a Zennaro, el AP es el causa más frecuente de hipertensión secundaria (13). En varios estudios se ha notificado aldosteronismo primario en aproximadamente el 5% de los pacientes con HTA en atención primaria y hasta el 10–20% de los pacientes con hipertensión remitidos a atención especializada. En una investigación publicada por Townsend, de 1.616 pacientes con hipertensión resistente, el 11% de ellos cumplió los criterios para el aldosteronismo primario (12).

En el estudio de Aldosteronismo Primario en Torino (Italia), denominado "PATO" se demostró que la prevalencia de aldosteronismo primario aumentaba conforme los grados de HTA. De un total de 1.672 hipertensos de atención primaria, el AP tuvo una prevalencia global del 5,9%. En pacientes con HTA grado 1, la prevalencia fue de 2%, y en pacientes con HTA grado 2, 3 e hipertensión resistente, las cifras ascendieron a 8%, 13% y 23%, respectivamente (5,14).

Un hallazgo algo inconsistente es la hipopotasemia. Aunque antes era considerada parte fundamental de la triada diagnóstica, en la actualidad estudios corroboraron que sólo del 9 al 37% de los pacientes la posee. Inclusive, los niveles de potasio sérico suelen estar disminuidos y la hipopotasemia sólo empeora cuando se agregan factores externos, como un aumento repentino de la producción de aldosterona o el uso de diuréticos (9,1).

La alcalosis metabólica suele acompañar a la hipocalemia. Esto se explica porque la hipopotasemia coexistente y la depleción de potasio tienden a aumentar la

reabsorción de bicarbonato de sodio en el túbulo proximal, a pesar de la expansión de volumen existente, que provocaría un aumento en la excreción urinaria del mismo. No obstante, hasta el momento hay información limitada que respalden esta aseveración (15).

Cabe recalcar que la hipertensión y la hipopotasemia son manifestaciones dependientes, más no fundamentales en el aldosteronismo primario, que se presentan cuando se excede la capacidad del organismo para mantener una presión arterial adecuada y/o cuando el intercambio iónico de sodio y potasio a nivel renal, excede el límite de absorción de potasio. Por lo tanto, cuanto más graves y prolongados sean los niveles de aldosterona sérica, mayor será el riesgo de HTA e hipopotasemia grave (11).

En la actualidad, estudios de diferentes partes del mundo han demostrado que la detección de AP en la comunidad está muy por debajo de su tasa de prevalencia. Cohen y colegas estudiaron a 269.000 veteranos estadounidenses con hipertensión resistente, a los que las directrices sugieren realizar cribado de AP mediante pruebas de laboratorio; sin embargo, solo el 1,6% se hizo la prueba. De las 4277 personas que se sometieron a la prueba en esta cohorte, el 12% tenía evidencia de AP en las pruebas iniciales (16).

Hundemer y colaboradores realizaron un estudio sobre la detección del aldosteronismo primario entre individuos con hipertensión más hipopotasemia, donde se incluyeron 26.533 adultos mayores de 18 años en Ontario, Canadá. Del total de participantes, sólo el 1,6% fueron sometidos a pruebas de detección primarias de aldosteronismo. Entre las personas con hipopotasemia grave (potasio <3,0 mEq/L), solo se examinó el 3,9% y entre los adultos mayores en tratamiento con ≥ 4 medicamentos antihipertensivos, solo se examinó el 1% (17).

De la misma forma, también se han reportado bajos registros de pruebas de aldosteronismo primario en clínicas especializadas. Tan y colaboradores estudiaron a 272 pacientes con diabetes vistos en un centro terciario, el 23% tenía indicaciones para la detección de AP de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Endocrina, pero solo el 6 % fue examinado (18).

Asimismo, Chauhan y colegas revisaron las historias clínicas de 1.627 adultos que acudieron a las clínicas de nefrología de 2 hospitales terciarios en Melbourne,

Australia, entre 2014 y 2019. Este estudio evidenció que a pesar de que el 39% de los pacientes tenían una indicación para la detección de la AP, sólo el 6% se sometieron a pruebas. Estos estudios destacaron la inercia diagnóstica como un problema global al que se enfrentan los pacientes con AP que no son diagnosticados o que lo fueron tardíamente (19).

Otro trastorno asociado al AP es la apnea obstructiva del sueño (AOS). A pesar de que la relación entre estas dos entidades sigue sin estar clara, Loh y Sukor analizaron una cohorte de 207 pacientes con PA confirmada; se encontró que el 67,6% tenía AOS, de los cuales el 27,1% eran leves, el 21,7% moderadas y el 18,8% graves. Sin embargo, entre 203 cohortes multiétnicas de pacientes diagnosticados con AOS e hipertensión, se informó que la prevalencia de la PA era del 8,9% (20).

La evidente falta de detección oportuna y diagnóstico de la enfermedad son los principales desafíos que limitan su manejo efectivo. Esto podría atribuirse a varios factores, entre ellos, la ausencia de características específicas fácilmente identificables, la falta de conocimiento sobre la patología y sobretodo, a la escasa información sobre recomendaciones en la detección de la enfermedad en individuos normotensos e hipertensos, ya sea dentro de los entornos de atención primaria o secundaria (21).

En un estudio realizado por Jaffe y colegas que abarcó a 4.660 personas entre 18 a <90 años de los años 2008 a 2014 con hipertensión resistente y pruebas de laboratorio disponibles en los siguientes 24 meses, se obtuvo que la tasa de detección del aldosteronismo primario en personas con hipertensión resistente fue del 2,1%. Es decir, descubrieron que era más probable que se realizara la detección en pacientes que eran más jóvenes, más hipertensos y tenían un nivel de potasio sérico más bajo (22).

Ananda y colaboradores, por su parte, estudiaron el retraso diagnóstico (definido como ≥ 5 años entre el diagnóstico de HTA y aldosteronismo primario) en un grupo de pacientes hipertensos entre marzo y junio del 2022. Del total de 684 encuestados se informó un retraso en un 35,6% de estos. En este estudio también se evidenció que el 74,4% experimentaron una mejoría en la sintomatología y la calidad de vida mejoró en el 62,3% de los pacientes (23).

En general, las pruebas de detección primaria deben considerarse firmemente en enfermedades cuya prevalencia sea alta, con una morbilidad o mortalidad significativa si se dejan sin tratar, y con tratamientos disponibles para mejorar o curar. Por todas estas razones, el aldosteronismo primario califica para la detección (1).

Estas pruebas de tamizaje deben ir encaminadas en la búsqueda de las características fisiopatológicas más importantes de la enfermedad, que en la práctica diaria se simplifica en la combinación única de sobreproducción de aldosterona y la actividad suprimida de la renina en plasma (11).

Por lo tanto, conocer a quienes realizar el tamizaje de AP es parte fundamental de la atención primaria. Se deben incluir aquellos con hipertensión arterial severa o resistente y pacientes con HTA e hipocalcemia inexplicada o inducida por diuréticos tiazídicos, masas suprarrenales, fibrilación auricular sin causa aparente, apnea del sueño, antecedentes familiares de eventos cerebrovasculares o HTA en menores de 40 años (21,6). Sin embargo, cada vez más autores sugieren investigar esta enfermedad en todo paciente hipertenso, independientemente de su estadio (10,1,24).

El diagnóstico actualmente recomendado del hiperaldosteronismo primario consta de tres pasos: detección del caso mediante una relación aldosterona-renina (ARR) de cribado, pruebas confirmatorias y clasificación del subtipo (1).

La Sociedad de Endocrinología, La Sociedad Japonesa de Endocrinología, la Sociedad Francesa de Endocrinología, la Asociación Estadounidense del Corazón, el Colegio Estadounidense de Cardiología, la Sociedad Europea de Hipertensión, la Sociedad Francesa de Hipertensión y la "Hypertension Canada" recomiendan el cribado para el aldosteronismo primario mediante una relación entre la concentración de aldosterona plasmática (PAC) y la actividad de renina plasmática (PRA) (1,21).

Para obtener esta relación aldosterona-renina, se debe medir la renina plasmática, de manera indirecta mediante la actividad de renina plasmática o, menos comúnmente, mediante la concentración directa de renina en sangre. En el aldosteronismo primario, los niveles de PRA suelen ser bajos, generalmente por debajo de 1 ng/mL/hora (1). Mientras que la PAC suele ser mayor a 10 ng/dL (3).

La ARR tiene sus limitaciones debido a la falta de un estándar de oro disponible, porque en diversos estudios se ajustan a sus propias poblaciones, métodos de

laboratorio y pruebas confirmatorias. Funes y Bhalia establecieron que valor de corte más comúnmente utilizado es de > 30 ng/dL por ng/mL/hora (1).

Por otra parte, Nieman menciona que diversas investigaciones proponen que la sospecha de aldosteronismo primario se debe establecer con cifras de ARR > 20 ng/dL por ng/mL/hora. Aunque, la combinación de la aldosterona plasmática por > 20 ng/dL y una ARR > 30 tuvo una sensibilidad y especificidad del 90% en el diagnóstico de APA (3).

Bioletto y colegas estudiaron un grupo de 129 pacientes diagnosticados con hipertensión resistente sin otra causa atribuible. Utilizaron la ARR para predecir el diagnóstico de aldosteronismo primario, y se logró identificar al 26,9%. Se separó a los normocalémicos de los hipocalémicos, y se observó una mejor capacidad discriminatoria en presencia de hipopotasemia (sensibilidad de 100% y especificidad del 83% versus sensibilidad del 100% y especificidad del 67% en pacientes normocalémicos) (25).

Por otro lado, la investigación de Ha y colaboradores mencionan que la ARR podría producir un resultado falso positivo en presencia de niveles de renina muy bajos, incluso cuando la aldosterona plasmática también es baja. Para evitar esta falsa positividad, algunos investigadores han incluido una PAC mínimo de >15 ng/dL dentro de los criterios de detección. Sin embargo, varios estudios han informado que el PAC fue <15 ng/dL en el 30 % al 40 % de los pacientes con aldosteronismo primario que dieron positivo con el ARR (6).

Asimismo, se debe tener en cuenta que, múltiples factores pueden influir en la relación renina-aldosterona. Ciertas drogas como los IECA, diuréticos ahorradores y de desperción de potasio, calcioantagonistas, y situaciones como la restricción de sodio, hipopotasemia, embarazo y HTA maligna o renovascular pueden disminuir la ARR. Por lo que se debe considerar antes de su medición (1,6).

En pacientes con hipertensión, una PAC ≥ 10 ng/dL y PRA < 1 ng/mL/hora (o concentración plasmática de renina inferior al límite de la normalidad) puede reflejar aldosteronismo primario, aldosteronismo secundario, o exceso de mineralocorticoide no aldosterona. Los hallazgos bioquímicos en estas entidades pueden superponerse, y cada uno puede ser causado por una variedad de trastornos. Por lo tanto, se necesitan

pruebas de confirmación posteriores para demostrar la secreción inadecuada de aldosterona (3,24).

Las únicas excepciones al requisito de pruebas de confirmación son aquellos pacientes con hipopotasemia espontánea, PRA o renina plasmática baja, y una PAC ≥ 20 ng/dL, y pacientes con PRA o renina sérica baja y un PAC > 30 ng/dL. En un estudio de 252 pacientes con hipertensión y renina suprimida, se confirmó que los 61 pacientes con PAC > 30 ng/dL tenían aldosteronismo primario. Además, se confirmó que los 26 pacientes con hipopotasemia espontánea y PAC entre 20 y 30 ng/dL también tenían AP (3).

Después del cribado, el objetivo es la confirmación bioquímica. Las pruebas confirmatorias para el aldosteronismo primario son la prueba con carga oral de sodio, la prueba de infusión con solución salina, la prueba de estímulo con captopril y la prueba de supresión con fludrocortisona (1,24).

La prueba de carga oral de sal requiere un aumento en la ingesta de sodio de > 200 mmol/día durante 3 días (primero, se debe normalizar el potasio sérico y controlar la presión arterial). Se mide la producción continua de aldosterona en orina de 24 horas en los días 3 o 4, y se excluye el diagnóstico con valores inferiores a 10 ng (1).

Brown y colegas realizaron un estudio en cuatro centros médicos académicos de Estados Unidos, que incluía a 1.015 pacientes (de los cuales 289 eran normotensos) donde se midió la aldosterona urinaria tras un aumento oral de sodio. Se diagnosticó aldosteronismo primario en el 11,3% de los pacientes normotensos, y en el 15,7%, 21,6% y 22% de los pacientes con HTA estadio 1, 2 y resistente, respectivamente; por lo que una mayor gravedad de la producción se asoció con una presión arterial más alta (26).

Otra manera de inhibir la secreción de aldosterona es mediante la administración intravenosa continua de cloruro de sodio al 0,9% por cuatro horas (dos litros). En personas sanas, la PAC se situará por debajo de 5 ng/dL, mientras que las cifras por encima de 10 ng/dL se asocian al AP. Valores entre 5 y 10 ng/dL se considerarán como indeterminados (24,3).

Las tasas de falsos negativos pueden llegar al 30%, pero pueden disminuir si se administra de 8 a.m. a 12 p.m., idealmente mientras el paciente está sentado. Tal como lo indican Funes y Bhalia, quienes reportaron una sensibilidad aumentada y una

especificidad similar para la prueba de infusión de solución salina en posición sentada versus recostada (1).

Otra opción confirmatoria es la prueba de estímulo con captopril. Se basa en la administración oral entre 25 y 50 mg de captopril después de estar sentados o de pie durante al menos 1 hora. Se debe medir la PRA y la PAC basal, a la 1 y 2 horas. Es positiva para aldosteronismo primario cuando la PAC disminuye en menos del 30%, la PRA permanece suprimida y la ARR elevada. El corte de de la aldosterona plasmática es por encima de 11 ng/dL (6,3).

Liu y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo con 204 pacientes hipertensos con sospecha de aldosteronismo primario entre 48 y 61 años. Se les administró 50 mg de captopril (25 mg si la tensión arterial sistólica era <120 mmHg). Se diagnosticó aldosteronismo primario en 94 de ellos (46%). En pacientes con HTA esencial, la PAC fue de 8,40 ng/dL a la 1h y 7,65 ng/dL a las 2h, mientras que en pacientes con aldosteronismo primario, la PAC fue de 16,8 ng/dL a la 1h y 15,55 ng/dL a las 2h. En un corte de 11 ng/dl, la sensibilidad y la especificidad fueron del 87,2 % y el 78,2 %, respectivamente (27).

Por otro lado, Chen, Luo y Yu realizaron un estudio comparativo de las pruebas diagnósticas en aldosteronismo primario en un grupo 184 pacientes con hipertensión en el Hospital de China Occidental (125 con sospecha de aldosteronismo primario y 59 con HTA esencial). Concluyeron que tanto ARR como PAC tienen un valor de diagnóstico más alto que la PAC post-prueba de estímulo con captopril, pero esta es especialmente adecuada como criterio de prueba de confirmación de aldosteronismo primario (28).

La prueba de supresión con fludrocortisona (FST) es otra manera de confirmar el diagnóstico de aldosteronismo primario. Requiere la administración de fludrocortisona 0.1 mg de cada 6 horas por 4 días, además de suplementación con cloruro de sodio mediante tabletas y/o suficiente sal en la dieta para mantener una excreción urinaria de sodio de mínimo 3 mmol/kg de peso. Se confirma el diagnóstico con una actividad plasmática suprimida de renina y una aldosterona plasmática >6 ng/dL medida a las 10 de la mañana del día 4 (1).

Esta prueba puede resultar complicada debido a que requiere monitoreo frecuente en un entorno hospitalario. Carasel y colegas realizaron un estudio en cuatro hospitales

de Estocolmo, Suecia, durante 2005-2019 e incluyeron 156 casos de FST ambulatoria y 15 casos de FST hospitalaria. Concluyeron que la FST ambulatoria es igualmente segura y precisa y se puede realizar con costos de atención médica significativamente menores en comparación con el FSt hospitalaria (\$ 2.400 frente a \$5.200 por paciente) (29).

Leung y colegas compararon las diferentes pruebas de confirmación para diagnosticar el aldosteronismo. Incluyeron 55 estudios: 2 para la prueba de carga oral de sal, 4 para la prueba de infusión salina sentada y 26 para la reclinada, 25 para la prueba de estímulo con captopril y 7 para la prueba de supresión de fludrocortisona. Evidenciaron que el riesgo de sesgo fue alto, lo que afectó a más de la mitad de los estudios y en todos los dominios (30).

Además hubo grandes variaciones por la manera en que se efectuaron, interpretaron y verificaron las pruebas de confirmación. Por tanto, las recomendaciones para las pruebas de confirmación en pacientes con pruebas de detección anormales y características de alta probabilidad de aldosteronismo primario se basan en evidencia de muy baja calidad y se debe reconsiderar su uso rutinario (30).

Al momento, no hay suficiente evidencia para recomendar una prueba sobre la otra. Las pruebas de confirmación, como medida de detección, requieren condiciones estandarizadas. Se debe tener que cuenta que para realizarlas es importante corregir la hipopotasemia, y cualquier medicamento antihipertensivo que pueda interferir con la prueba debe ser reemplazado por medicamentos que tengan un impacto mínimo en los niveles de aldosterona y renina (6).

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de aldosteronismo primario, se debe distinguir el subtipo del mismo. El objetivo de la subclasificación del AP es identificar pacientes con enfermedad unilateral o bilateral, para diferenciar a aquellos que pueden beneficiarse de la cirugía frente al tratamiento médico, respectivamente (31).

La tomografía computarizada (TC) debería ser el primer paso después de que se confirme que un paciente tiene aldosteronismo primario. La TC permite determinar el subtipo (adenoma versus hiperplasia) y excluir el carcinoma suprarrenal (sospechado en presencia de una masa unilateral y grande >4 cm) (1,3).

Una investigación realizada por Lee y colaboradores, demostró que la TC tuvo una precisión general del 64,4 % (300/466 pacientes). Aquellos con lesión unilateral, los

pacientes con hipopotasemia tenían una mayor concordancia que aquellos sin hipopotasemia (85,0 % vs. 43,6 %). En el grupo con AP marcada (hipopotasemia y PAC >15,9 ng/dL) y lesión unilateral, su precisión fue del 84,6% en pacientes de <35 años; 100,0%, de 35 a 39 años; 89,4%, de 40 a 49 años; y 79,8%, ≥50 años. Es decir, los pacientes con hipopotasemia, PAC >30,0 ng/dL y lesión unilateral tenían un alto riesgo de AP unilateral, independientemente de la edad (32).

La medición de aldosterona en el muestreo de sangre venosa suprarrenal (AVS) es el criterio de prueba recomendada para diferenciar entre adenoma unilateral e hiperplasia bilateral, previo al tratamiento quirúrgico. La enfermedad unilateral se asocia con un aumento marcado (generalmente 4 veces mayor que el suprarrenal contralateral) en la PAC en el lado del tumor, mientras que hay poca diferencia entre los dos lados en pacientes con hiperplasia bilateral (3).

Rathod y colegas revisaron los registros retrospectivos de 2018 a 2020 de pacientes con AP confirmado por TC de un centro médico de la India Occidental. Se incluyeron 15 pacientes entre 41 y 58 años y una duración de la hipertensión entre 3 y 17 años. La concordancia general de TC y AVS fue del 33,3%. Concluyeron que el AVS realizado por un solo radiólogo con protocolos definidos tiene una buena tasa de éxito. El AVS tiene un valor adicional sobre la tomografía computarizada en la lateralización, especialmente cuando la TC muestra una enfermedad bilateral (33).

Esta prueba puede llevarse a cabo con infusión continua de la hormona adrenocorticotropa 1-24 (ACTH), con el objetivo de minimizar la variabilidad en la producción de aldosterona debida a la estimulación por ACTH inducida por estrés, y maximizar la secreción de aldosterona y cortisol (1).

Qiu y colaboradores realizaron un estudio comparativo de las dosis de ACTH usadas para AVS. Se incluyeron 82 pacientes diagnosticados con AP (59,8% con APA y 40,2% con IHA) en el Departamento de Endocrinología, el primer centro médico del Hospital General de EPL de China, durante el periodo 2020-2022. Se usó 25 y 50 unidades de ACTH en 2 grupos de pacientes, sin embargo, la concentración plasmática de aldosterona, cortisol (F) y PAC/F en diferentes momentos no mostró ninguna diferencia estadística entre los dos grupos, por lo que ambas dosificaciones pueden ser utilizadas para la determinación del subtipo de PA. No obstante, la prueba con 25 unidades de ACTH tiene la dosis más pequeña y la mejor seguridad, por consiguiente se la recomienda para el diagnóstico de subtipos de AP (34).

Pese a esto, varios autores mencionan que la administración de ACTH en esta prueba puede disminuir las tasas de lateralización posiblemente mediante la estimulación de aldosterona desde el lado de la glándula suprarrenal no completamente suprimida. Por lo que no se considera útil en el diagnóstico de los subtipos de AP (4,1,3).

Independientemente de la causa, el tratamiento del AP es prevenir la morbimortalidad asociada, mediante la regresión de los eventos adversos cardiovasculares del hiperaldosteronismo, la regularización del potasio plasmático en pacientes con hipocalemia y la normalización de la presión arterial (31).

En pacientes con APA o hiperplasia unilateral, la adrenalectomía unilateral vía laparoscópica es el tratamiento preferido, pues induce una marcada reducción de la secreción de aldosterona y corrección de la hipopotasemia en casi todos los pacientes, mientras que la hipertensión tiende a mejorar con los años, con una tasa de curación del 35 al 60% (31,13).

Para aquellos pacientes que poseen enfermedad suprarrenal bilateral o que se reusan al tratamiento quirúrgico, los antagonistas de los receptores mineralocorticoides como la espironolactona o eplerenona son la primera línea de tratamiento farmacológico, mientras que los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) se reservan para los pacientes intolerantes a la espironolactona (13).

La importancia del estudio de esta patología radica en la elevada tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad en comparación de las personas con hipertensión primaria de igual sexo y edad. Los pacientes con aldosteronismo primario tienen más probabilidad de padecer hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la función del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares (21).

En los pacientes con aldosteronismo primario, a diferencia de los pacientes aparentemente sanos, el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 y síndrome metabólico está aumentado. Esto explicaría, al menos en parte, la aumentada morbilidad y mortalidad cardiovascular de los pacientes. Por otra parte, la aldosterona sérica elevada puede producir daño renal progresivo que se evidencia en el aumento de la tasa de filtrado glomerular y la presión de perfusión renal independientemente de la hipertensión sistémica, así como también en microalbuminuria (9).

Los pacientes con aldosteronismo primario también experimentan deterioro en la calidad de vida en relación con la población general, principalmente aquellos no tratados. Estudios recientes muestran que los síntomas más comunes son el nerviosismo, demoralización, estrés, ansiedad y depresión, y que estos mejoraron significativamente con el manejo quirúrgico y la terapia médica, aunque esta última no de la misma forma que la cirugía (9).

CONCLUSIÓN

El aldosteronismo primario representa un desafío clínico significativamente subdiagnosticado. Este trastorno endocrino, caracterizado por una producción inapropiadamente alta de aldosterona, conlleva consecuencias cardiovasculares y metabólicas adversas, salvo se detecte y trate adecuadamente.

Pese a que el aldosteronismo primario puede afectar a pacientes de cualquier edad, la edad promedio al momento del diagnóstico es alrededor de los 50 años, lo que implica cierto grado de reconocimiento tardío de la enfermedad. Afecta a hombres y mujeres relativamente igual; y diversos estudios demuestran una estrecha relación entre el AP y pacientes diabéticos, nefrópatas y con apnea obstructiva del sueño.

El enmascaramiento de esta entidad se debe a la falta de experticia de los profesionales de la salud en la identificación de pacientes con AP, ya sea por la complejidad de su presentación clínica y la falta de síntomas específicos o por el conocimiento insuficiente sobre la misma. Además la escasa evidencia científica sobre protocolos estandarizados y/o internacionalizados en el manejo diagnóstico de la enfermedad también puede retrasar su reconocimiento en la práctica clínica diaria, considerando que su tratamiento y seguimiento oportuno permitirá mitigar los riesgos asociados y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funes M, Bhalla V. Underdiagnosis of Primary Aldosteronism: A Review of Screening and Detection. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023; 82(3): p. 333-346.
2. Libianto R, Stowasser M, Russell G, Fuller P, Yang J. Improving Detection Rates for Primary Aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2023; 131: p. 402–408.
3. Nieman L, Bakris G. Diagnosis of primary aldosteronism. In Rubinow K, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA; 2024.
4. Lorenzo N, Rivera E, Artiles J, Sablón N, Marrero I, Suárez S. Hiperaldosteronismo primario en una población de pacientes hipertensos. *Medicina (B. Aires)*. 2019 Junio; 79(3): p. 185-190.
5. Nápoli G, Danilowicz K, Schmidt A. Aldosteronismo primario: Diagnóstico de subtipos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2020; 57(1).
6. Ha J, Hwan J, Jin K, Hee J, Yeun K, Lee J, et al. 2023 Korean Endocrine Society Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Primary Aldosteronism. *Endocrinol Metab*. 2023 Octubre; 38(6): p. 597-618.
7. Lee F, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am*. 2019; 99(4): p. 731–745.
8. Williams, T; Gomez, C; Rainey, W; Giordano, T; Lam, A; Marker, A; Mete, O; Yamazaki, Y; Nogueira, M; Beuschlein, F; Satoh, F; Burrello, J; Schneider, H; Lende, J. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Enero; 106(1): p. 42–54.
9. Nieman L. Pathophysiology and clinical features of primary aldosteronism. In Katya R, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA; 2024.
10. Corredor D, Riveros S, Talat A, Román A. Hiperaldosteronismo primario, una enfermedad no diagnosticada ¿o no sospechada? *iJEPH*. 2022; 5(2): p. e-9884.

11. Vaidya A, Carey R. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Diciembre; 105(12): p. 3771–3783.
12. Townsend R. Definition, risk factors, and evaluation of resistant hypertension. In Forman J, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA; 2023.
13. Zennaro M, Boulkroun S, Fernandes L. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16(10): p. 578-589.
14. Yang Y, Reincke M, Williams T. Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Marzo; 34(2): p. 101365.
15. Emmett M, Szerlip H. Pathogenesis of metabolic alkalosis. In Forman J, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA; 2023.
16. Cohen J, Cohen D, Herman D, Leppert J, Byrd J, Bhalla V. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Marzo; 174(3): p. 289-297.
17. Hundemer L, Imsirovic H, Vaidya A, Yozamp N, Goupil R, Madore F, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism Among Individuals With Hypertension Plus Hypokalemia: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Hypertension*. 2022 Enero; 79(1): p. 178-186.
18. Tan S, Libianto R, Yang J, Wong J. Screening for primary aldosteronism in the diabetic population: a cohort study. *Intern Med J*. 2023 Mayo; 53(5): p. 709-716.
19. Chauhan K, Schachna E, Libianto R, Ryan J, Hutton H, Fuller P, et al. Screening for primary aldosteronism is underutilised in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2022 Febrero; 35: p. 1667–1677.
20. Loh H, Sukor N. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: What do we know thus far? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Septiembre; 13: p. 976979.

21. Mullen N, Curneen J, Donlon P, Prakash P, Bancos I, Gurnell M, et al. Treating Primary Aldosteronism-Induced Hypertension: Novel Approaches and Future Outlooks. *Endocrine Reviews*. 2024 Febrero; 45(1): p. 125–170.
22. Jaffe G, Gray Z, Krishnan G, Stedman M, Zheng Y, Han J, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension*. 2020 Marzo; 75(3): p. 650-659.
23. Ananda A, Gwini S, Long K, Lai J, Chen G, Russell G, et al. Diagnostic Delay and Disease Burden in Primary Aldosteronism: An International Patient Survey. *Hypertension*. 2024 Febrero; 81(2): p. 348-360.
24. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *Journal of Human Hypertension*. 2024; 38: p. 8-18.
25. Bioletto F, Lopez C, Bollati M, S Arata S, Procopio M, Ponzetto F, et al. Predictive performance of aldosterone-to-renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism in patients with resistant hypertension. *Front. Endocrinol*. 2023; 14: p. 1145186.
26. Brown M, Siddiqui M, Calhoun D, Carey R, Hopkins P, Williams G, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020 Julio; 173(1): p. 10-20.
27. Liu X, Guo C, Bian J, Hao S, Lou Y, Zhang H, et al. Captopril challenge test in the diagnosis of primary aldosteronism: consistency between 1- and 2- h sampling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Enero; 14: p. 1183161.
28. Chen S, Luo P, Yu Y. [The Diagnostic Value of Captopril Challenge Test for Primary Aldosteronism]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021 Enero; 52(1): p. 134-141.
29. Carasel A, Calissendorff J, Avander K, Shabo I, Volpe C, Falhammar H. Ambulatory fludrocortisone suppression test in the diagnosis of primary

- aldosteronism: Safety, accuracy and cost-effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Diciembre; 97(6): p. 730-739.
30. Leung A, Symonds C, Hundemer G, Ronksley P, Lorenzetti D, Pasiaka J, et al. Performance of Confirmatory Tests for Diagnosing Primary Aldosteronism: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2022 Agosto; 79(8): p. 1835-1844.
 31. Young W. Treatment of primary aldosteronism. In Rubinow K, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA; 2024.
 32. Lee S, Kim J, Yoon H, Koh J, Shin C, Kim S, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography in Predicting Primary Aldosteronism Subtype According to Age. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Abril; 36(2): p. 401-412.
 33. Rathod K, Memon S, Mahajan P, Lila A, Thakkar D, Deshmukh H, et al. Adrenal Venous Sampling in Primary Aldosteronism: Single-Centre Experience from Western India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023 Enero-Febrero; 27(1): p. 80-86.
 34. Qiu P, Zang L, Zhang L, Lyu Z, Mu Y, Guo Q. [Comparison of Different Doses of ACTH Used in ACTH Stimulation Test to Determine the Subtypes of Primary Aldosteronism]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2024 Enero; 55(1): p. 210-216.