



Revisión

Diagnóstico del hiperaldosteronismo primario

Marta Araujo-Castro^{a,*} y Paola Parra-Ramírez^b

^a Unidad de Neuroendocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid & Instituto de Investigación Biomédica Ramón y Cajal (IRYCIS) & Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de agosto de 2021

Aceptado el 12 de octubre de 2021

On-line el 16 de diciembre de 2021

Palabras clave:

Hiperaldosteronismo primario
Cociente aldosterona/renina
Cateterismo de venas adrenales
Aldosterona plasmática
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

R E S U M E N

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la forma más frecuente de hipertensión arterial secundaria, y se asocia a un mayor riesgo cardiometabólico que el observado en pacientes con HTA esencial. Por tanto, es preceptivo mantener un alto índice de sospecha clínica para HAP. Si se confirma un cociente aldosterona/renina elevado se deben realizar pruebas de confirmación, habitualmente una prueba de sobrecarga salina intravenosa o de captopril, salvo en pacientes con HAP franco, con hipopotasemia espontánea, aldosterona plasmática > 20 ng/dL y renina suprimida, en los que no sería estrictamente necesario este paso para confirmar el diagnóstico de HAP. El último paso en el diagnóstico del HAP es el estudio de localización, siendo la tomografía axial computarizada (TC) de suprarrenales la prueba inicial de elección, y el cateterismo de venas adrenales (CVA), la prueba definitiva de localización en la mayor parte de los casos. En esta revisión se resumen los datos sobre el diagnóstico del HAP, desde el cribado al estudio de confirmación y de localización.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnosis of primary hyperaldosteronism

A B S T R A C T

Primary aldosteronism (PA) is the most common cause of secondary arterial hypertension. Moreover, it is associated with a higher cardio-metabolic risk than the observed in patients with essential arterial hypertension (EHT). Therefore, a high index of clinical suspicion for PA is mandatory. If an elevated aldosterone/renin ratio is confirmed, confirmatory tests should be performed, with the exception in those patients with florid PA, with, with spontaneous hypokalaemia, plasma aldosterone > 20 ng/dL and suppressed renin, in whom this step would not be strictly necessary. Intravenous saline infusion test or captopril test are the commonly used confirmatory tests. The last step in the diagnosis of PA is the localization study, being the computerized axial tomography (CT) of the adrenal glands the initial test of choice, and adrenal venous sampling (AVS), the definitive localization test in most cases. This review summarizes the available data about the diagnosis of PA, from screening to confirmatory study and localization.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Primary hyperaldosteronism
Aldosterone/renin ratio
Adrenal venous sampling
Plasma aldosterone
Mineralocorticoid receptor antagonists

Introducción

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la forma más frecuente y modificable de hipertensión arterial secundaria (HTA)^{1,2}. El HAP incluye una serie de trastornos en los que existe, una

elevación inapropiada de aldosterona para el estado de natremia, una producción de aldosterona relativamente autónoma e independiente del sistema renina-angiotensina y una falta de supresión de la producción de aldosterona en respuesta a una sobrecarga de sodio³. Esta producción inapropiadamente elevada de aldosterona causa HTA, daño cardiovascular, retención de sodio, supresión de las concentraciones de renina y un aumento de la excreción de potasio, que si es prolongada y severa conduce a hipopotasemia⁴.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.araujo@salud.madrid.org (M. Araujo-Castro).

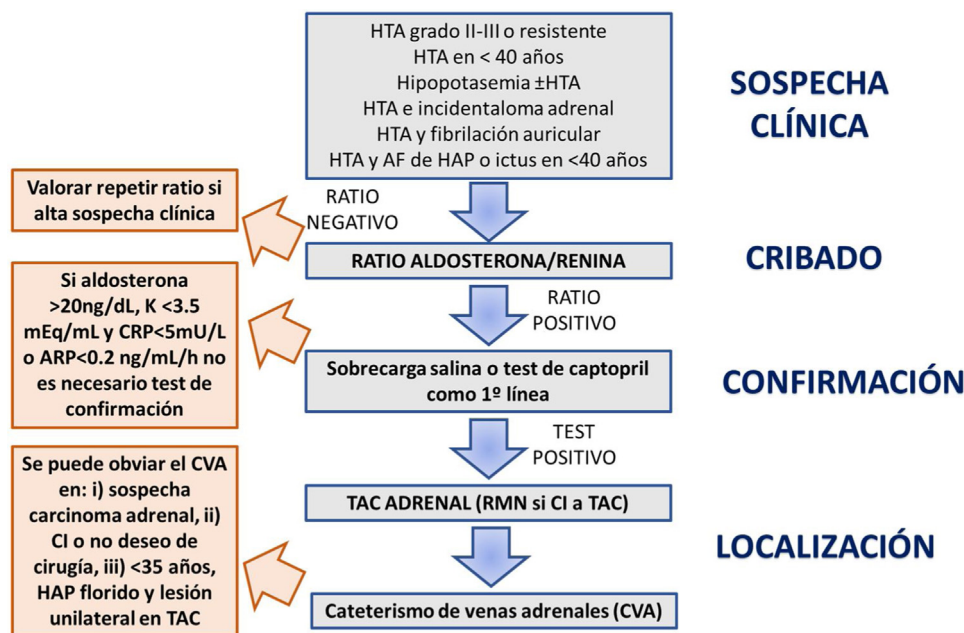


Figura 1. Diagnóstico del hiperaldosteronismo primario
 CVA: cateterismo de venas adrenales; CRP: concentración de renina plasmática; ARP: actividad de renina plasmática; HAP: hiperaldosteronismo primario; CI: contraindicación.

En comparación con la HTA esencial (HTAe), el HAP conduce a tasas más altas de enfermedades cardiovasculares, enfermedad metabólica y renal^{5,6}, incluyendo una mayor mortalidad de causa cardiovascular⁷. No obstante, a pesar de la disponibilidad de tratamientos dirigidos que pueden mitigar la enfermedad cardiovascular en pacientes con HAP, se trata de una entidad que continúa estando infradiagnosticada, incluso en pacientes de alto riesgo cardiovascular con HTA que claramente cumplen con las indicaciones para realizar pruebas de cribado de HAP⁸. Para seleccionar el tratamiento adecuado, se precisa de un diagnóstico bioquímico y de localización preciso, que con frecuencia resulta complejo. El cateterismo de venas adrenales (CVA) se considera el patrón oro para el diagnóstico diferencial entre formas unilaterales y bilaterales^{9,10}. No obstante, las limitaciones actualmente existentes de esta prueba son evidentes, principalmente por la falta de experiencia en su realización¹¹.

En esta revisión se resumen los datos disponibles acerca del diagnóstico del HAP, desde el cribado al estudio de confirmación y de localización.

Diagnóstico del hiperaldosteronismo primario

Se ha demostrado que los pacientes con HAP presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares que los pacientes con HTAe emparejados por edad, sexo y mismo grado de HTA^{12,13}. Con base en la evidencia disponible, queda claro que el HAP es perjudicial para el organismo, y significativamente más dañino que la HTAe. De ahí la importancia de su correcta identificación. El diagnóstico del HAP se realiza generalmente en tres pasos: el primer paso es el cribado, el segundo el test de confirmación, que no es estrictamente necesario en todos los casos y, por último, el diagnóstico de localización¹³ (fig. 1).

Cribado de HAP

Criterios de cribado

El HAP es la forma más frecuente de HTA secundaria³. Sin embargo, su prevalencia es muy heterogénea, dependiendo del

Tabla 1
 Prevalencia del hiperaldosteronismo primario con base en las recomendaciones de cribado de la Sociedad Europea de Endocrinología⁸

Recomendación de cribado	Prevalencia HAP
HTA severa o resistente TA > 150/100 en tres determinaciones de días diferentes TA > 140/90 en tratamiento con tres fármacos antihipertensivos PA < 140/90 en tratamiento con 4 fármacos antihipertensivos	17-23%
HTA e hipopotasemia (espontánea o por diuréticos)	28% (88,5% si K < 2.5 mEq/mL)
HTA e incidentaloma adrenal	1-10%
HTA y síndrome de apnea del sueño*	30%
HTA e historia familiar de HTA o ictus < 40 años	17,8%
HTA y familiar de primer grado con HAP	5% de HAP familiares
HTA y FA no explicable por defectos estructurales del corazón y/u otras condiciones conocidas por causar la arritmia**	42%

FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial; HAP: hiperaldosteronismo primario; K: potasio.
 * Recomendación no respaldada por las guías europeas de HAP del 2020.
 ** Recomendación respaldada por las guías de HAP del 2020, no mencionada en las guías del 2016.

ámbito de estudio, de los criterios diagnósticos empleados y de los pacientes estudiados^{14,15}.

El problema principal, y uno de los más importantes en cuanto al HAP, es la baja aplicación de las recomendaciones de cribado propuestas por las distintas guías clínicas, a pesar de existir unas recomendaciones claras y bastante firmes de cuando realizarlo^{1,8}. Siguiendo las recomendaciones de cribado de la Sociedad Europea de Endocrinología, la prevalencia de HAP en los diferentes contextos clínicos puede alcanzar cifras de hasta un 50% en algunos contextos⁸ (tabla 1).

Tabla 2
Factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos que pueden afectar a la ratio aldosterona/renina¹³

	Causa de falsos negativos	Causa de falsos positivos	Efecto neutro
Farmacológicos	IECAs ARA2 Calcioantagonistas dihidropiridínicos ARM Diuréticos	β-bloqueantes Clonidina A-metildopa AINEs	Doxazosina Verapamilo Hidralazina Monoxidina
Patológicos	HTA maligna HTA renovascular	IRC Pseudohipoaldosteronismo tipo II	
Dieta	Hipopotasemia Restricción de sodio	Sobrecarga de potasio Sobrecarga de sodio	Dieta normosódica
Fisiológicos	Embarazo	Edad avanzada Premenopausia	

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina tipo 2; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; HTA: hipertensión arterial; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; IRC: insuficiencia renal crónica.

Cociente aldosterona/renina

La prueba recomendada por las distintas guías para el despistaje de HAP es el cociente aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática (ARP) o aldosterona plasmática/concentración de renina plasmática (CRP)^{1,3,8,16}. El cociente aldosterona/renina tiene una de las características principales de las pruebas de cribado, que es su alta sensibilidad, pero ello a costa de un porcentaje elevado de falsos positivos. Además, hay una serie de premisas que se deben tener en cuenta a la hora de realizar la prueba. El paciente debe permanecer aproximadamente 60 min en reposo en decúbito supino o sentado², ya que la bipedestación aumenta los niveles de renina, pudiendo causar, por tanto, falsos negativos. También es importante corregir la hipopotasemia antes de su determinación e indicar al paciente que siga una dieta libre en sodio con el objetivo de evitar falsos negativos^{1,3}. Otro aspecto a considerar es la metodología empleada en nuestro centro para la determinación de el cociente aldosterona/renina, ya que con espectrometría de masas el valor de aldosterona/renina es hasta un 30% más bajo que con el radioinmunoensayo¹⁷.

La especificidad del cociente aumenta a medida que aumentan sus valores, alcanzándose una especificidad de aproximadamente un 90% para una ratio de 40 en el caso de ARP¹⁸. Sin embargo, se trata de un test que no es perfecto, entre sus limitaciones se encuentra la gran variabilidad día-a-día de la ratio, por lo que debemos repetir el test dos veces si existe una alta sospecha¹⁹. Tanabe et al.¹⁹ analizaron la variabilidad del cociente aldosterona/renina en muestras extraídas de forma aleatoria y bajo condiciones estandarizadas en 71 pacientes con HAP confirmado. Encontraron que al menos una medición de la concentración de aldosterona plasmática, de la ARP y del cociente aldosterona/ARP estuvo en el rango normal en 39%, 48% y 31% de pacientes con HAP confirmado, respectivamente.

Uno de los aspectos más importantes, y de los más tediosos a la hora de realizar el cribado del HAP, es el cambio del tratamiento antihipertensivo para tratar de reducir la posibilidad de interferencias en el cociente aldosterona/renina^{1,3,8,16}. Como norma general, se deben suspender los β-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de angiotensina tipo 2 (ARA2), calcioantagonistas dihidropiridínicos y diuréticos de dos a cuatro semanas antes de la prueba y la espironolactona y eplerenona de cuatro a seis semanas antes. En su lugar se pueden usar calcioantagonistas no dihidropiridínicos, hidralazina, α-1-antagonistas y moxonidina durante el periodo de cambio de tratamiento. No obstante, en pacientes con alto riesgo cardiovascular se debe valorar realizar la determinación de aldosterona/renina sin realizar cambio de tratamiento antihipertensivo si existe riesgo de descompensación. Como norma general, los fármacos que se pueden emplear durante el cambio de tratamiento antihipertensivo son principalmente la doxazosina (máximo 16 mg/24 h), el verapamilo

(máximo 240 mg/24 h) y la hidralazina (máximo 300 mg/24 h). Se pueden emplear en monoterapia o en combinación, en función de la severidad de la HTA y del tratamiento previo del paciente (tabla 2).

En cuanto al punto de corte a emplear en la ratio aldosterona/renina, suele situarse en 30 en el caso de que la aldosterona se encuentre expresada en ng/dL y la ARP en ng/mL/h y en 3,7 cuando la aldosterona se encuentre expresada en ng/dL y la CRP en mUI/L. En el caso de que se haya realizado la medición con quimioluminiscencia, hay que bajar el punto de corte de la ratio aldosterona/CRP a 2,7³. Además, algunos autores recomiendan incluir mínimo de aldosterona plasmática de 10-15 ng/dL para considerar como válido el valor del cociente aldosterona/renina, aunque esta recomendación nos puede llevar a no diagnosticar los casos de *low-renin hypertension*. En general, parece que el punto de corte de 15 es demasiado alto, ya que hasta un 16% de los HAP pueden presentar niveles de aldosterona plasmática por debajo de ese punto, y con el punto de corte de 10 ese porcentaje se reduce a un 4%²⁰.

Confirmación del HAP

El segundo paso en el diagnóstico del HAP son las pruebas de confirmación. Estas se deben realizar en todos los pacientes con test de cribado positivo, salvo en aquellos pacientes con un HAP manifiesto, con niveles de aldosterona plasmática > 20 ng/dL, concentraciones de renina suprimida e hipopotasemia espontánea, lo cual confirma el diagnóstico sin necesidad de test de confirmación, ya que no hay otra entidad que produzca el mismo patrón^{3,8}. Existen distintas alternativas para confirmar el diagnóstico, las pruebas más empleadas en nuestro medio son la sobrecarga salina intravenosa y el test de captopril, aunque no existe una prueba considerada el patrón oro como tal (tabla 3)^{1,3}. Un estudio reciente, centrado en comparar la capacidad diagnóstica del test de captopril y la sobrecarga salina, no encuentra diferencias significativas ni en términos de especificidad (85% vs. 86%) ni de sensibilidad (73% vs. 72%)²¹.

En cuanto a la sobrecarga oral de sodio y a la prueba de fludrocortisona, no las solemos realizar en nuestro medio, son pruebas más complejas y que en el caso de la fludrocortisona requieren de ingreso hospitalario. No obstante, algunos autores consideran el test de fludrocortisona como el patrón oro en cuanto a los test de confirmación^{22,23}.

Estudio de localización

El estudio de localización supone una de las partes más complejas en el diagnóstico del HAP, y también una de las más cruciales, ya que dictaminará el tratamiento del paciente. El estudio de localización tiene el objetivo principal de diferenciar las formas de HAP curables

Tabla 3
Pruebas dinámicas empleadas para el estudio de confirmación del hiperaldosteronismo primario

Test de confirmación	Descripción	Parámetro a valorar	Puntos de corte	Precauciones
Test de sobrecarga salina	4 h infusión de 2 L de ClNa al 0,9% Posición recostada 1 hora antes del test	Aldosterona plasmática posinfusión	> 10 ng/dL: HAP confirmado 5-10 ng/dL: sospecha intermedia < 5 ng/dL: se descarta HAP	Contraindicado en pacientes con HTA grave no controlada, insuficiencia renal, arritmia cardíaca, ICC, hipopotasemia grave no corregida.
Test de captopril	25–50 mg de captopril oral después de al menos 1 h sentado.	Aldosterona plasmática y ARP a las 2 h del captopril	Aldosterona > 11 ng/dL y ARP suprimida o ratio > 20 ng/dL/ng/mL/h: HAP confirmado	Evita una posible sobrecarga de líquidos en pacientes de riesgo (insuficiencia renal, ICC). Riesgo de angioedema
Sobrecarga oral de sodio	Ingesta de sodio > 200 mmol (6 g/24 h) durante 3 días consecutivos	Excreción urinaria de aldosterona 24 h desde la mañana del día 3 hasta la mañana del día 4	12 o 14 ug/24 h: HAP muy probable < 10 ug/24 h: HAP poco probable	Contraindicado en pacientes con HTA grave no controlada, insuficiencia renal, arritmia cardíaca, ICC, hipopotasemia grave no corregida
Test de fludrocortisona	Cada 6 h durante 4 días: - fludrocortisona oral 0,1 mg - suplementos de ClK Tres veces al día con las comidas: - suplementos de ClNa de liberación lenta (30 mmol); sal en la dieta suficiente	El día 4, aldosterona plasmática y ARP se miden a las 10 a.m. (postura sentada)	Aldosterona > 6 ng/dL ARP < 1 ng/mL/h: HAP muy probable	Requiere ingreso hospitalario, Análisis de sangre varias veces al día

ARP: actividad de renina plasmática; ICC: insuficiencia cardíaca; HAP: hiperaldosteronismo primario; ClK: cloruro potásico; ClNa: cloruro sódico.

con tratamiento quirúrgico, que viene siendo hasta el 30% de los casos, de las no subsidiarias de tratamiento quirúrgico, que son el 70% restante²⁴. Incluso se reportan cifras de hasta un 57% de formas unilaterales de HAP en algunos estudios²⁵. Las formas unilaterales de HAP son más frecuentes en europeos que en japoneses (47,6% vs. 24%)²⁴, en varones de mayor edad que en jóvenes, mientras que en mujeres la prevalencia de unilateralidad disminuye con la edad²⁶. Entre las formas quirúrgicas de HAP nos encontramos el adenoma productor de aldosterona²⁷, la hiperplasia adrenal unilateral, tumor ovárico secretor de aldosterona, el carcinoma productor de aldosterona y las formas de HAP asociadas a feocromocitoma²⁸.

Pruebas de imagen: Tomografía axial computarizada y resonancia magnética

El primer paso en el estudio de localización es solicitar una TAC suprarrenal. Los objetivos de la TAC son, básicamente, descartar carcinoma adrenal y guiar al radiólogo intervencionista y al cirujano. Por otra parte, las guías europeas sugieren que en pacientes menores de 35 años con un HAP manifiesto y una lesión unilateral clara en la TAC también puede ser una prueba suficiente para el estudio de localización³.

Sin embargo, las pruebas de imagen radiológicas, tanto la TAC como la RM, presentan múltiples limitaciones para el estudio de localización, lo que lleva a la necesidad de realizar un CVA en prácticamente todos los pacientes con HAP para llegar al diagnóstico de certeza de localización^{29,30}. Existen múltiples estudios centrados en la utilidad de estas pruebas en la localización del HAP^{31,32}. Entre ellos, Kempers et al., en un metaanálisis que incluye 950 pacientes con HAP sometidos a CVA y TAC/RM³³, reporta que la TAC y RM llevaron a un diagnóstico incorrecto en un 37,8% de los casos. En las series más recientes, a pesar de las mejoras de las pruebas radiológicas, se describen tasas de discordancia TAC-CVA similares, del 30–40%^{31,34}. No obstante, un ensayo clínico controlado realizado

en 200 pacientes con HAP, en los que se aleatoriza a los pacientes a ser sometidos a TAC o CVA³⁵, el tratamiento del HAP basado en TAC o CVA no mostró diferencias significativas en la intensidad de la medicación antihipertensiva o beneficios clínicos para los pacientes después de un año de seguimiento.

Como norma general se recomienda realizar CVA en todos los pacientes con HAP, confirmado salvo en los siguientes casos en los que se podría su realización: i) paciente menor de 35–40 años con HAP manifiesto e imagen unilateral en la TAC/RM; ii) no candidatos a cirugía, bien por comorbilidades o porque no la deseen; iii) HAP familiar (salvo el HAP familiar tipo II que puede ser unilateral hasta en el 30% de los casos); y iv) carcinoma adrenal en los que iríamos directamente a la cirugía. Como puntualización, hay que destacar que la indicación de obviar el CVA en pacientes jóvenes es un poco controvertida, ya que esta recomendación se basa en un número limitado de estudios observacionales³². En este sentido, un trabajo reciente³⁶ sugiere que también se debería realizar CVA en pacientes jóvenes (< 40 años), ya que encuentran que en 4 de 25 pacientes con enfermedad unilateral, según CVA, la TAC indicaba enfermedad bilateral, y en 5 de 20 pacientes con enfermedad bilateral en CVA, la TAC indicaba la existencia de un nódulo adrenal único de entre 8 y 19 mm.

Cateterismo de venas adrenales

Preparación para el CVA

Para la realización del CVA existen una serie de premisas que se deben tener en cuenta. Lo primero es preparar al paciente adecuadamente^{9,37}. La preparación incluye descartar causas genéticas, disponer de un equipo con experiencia que esté formado por al menos uno a dos radiólogos intervencionistas y un endocrinólogo o nefrólogo expertos en la técnica y ajustar el tratamiento antihipertensivo. Como norma general, se pueden usar antagonistas α -adrenérgicos, verapamilo, diltiazem, e incluso espironolactona

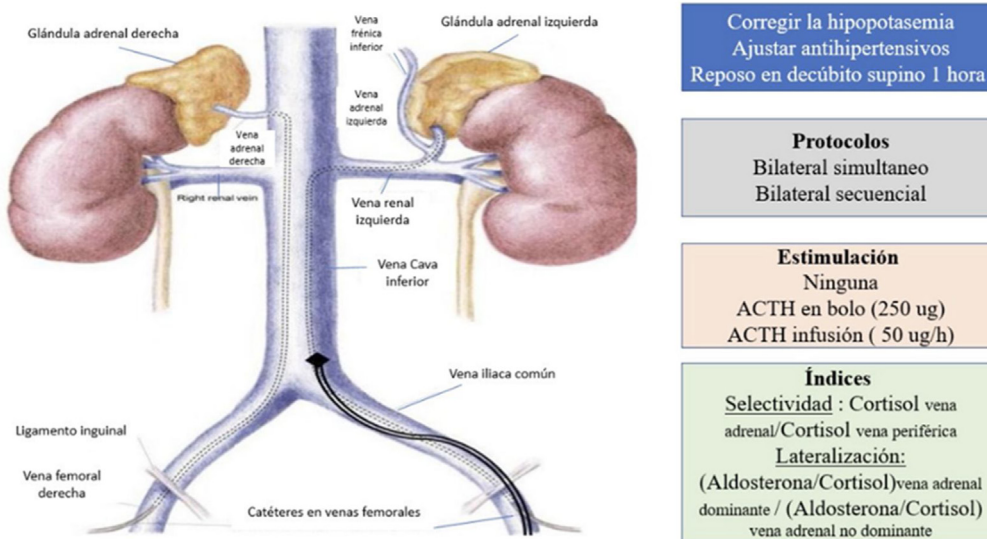


Figura 2. Preparación, protocolos e interpretación del cateterismo de venas adrenales

La imagen de esta figura procede de Buffolo F, Monticone S, Williams TA, Rossato D, Burrello J, Tetti M, et al. Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Is Adrenal Vein Sampling Always Necessary? Int J Mol Sci. 2017;18(4):848.

o eplerenona si confirmamos que la renina se encuentra suprimida antes del procedimiento. En cuanto a la realización del CVA, manteniendo el tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), aunque si lo podemos evitar es mejor suspenderlos³, existe cierta evidencia que demuestra que en pacientes en los que se ha mantenido el tratamiento con ARM, los resultados del CVA son similares a los de los pacientes no tratados con ARM^{38,39}. Un trabajo reciente³⁹ analiza una cohorte de 191 pacientes con HAP, de los cuales 51 (27%) recibieron ARM, encontrando que la proporción de éxito clínico y bioquímico tras la adrenalectomía no fue estadísticamente diferente entre los pacientes expuestos y aquellos no expuestos a ARM durante el CVA ($p = 0,17$ y $0,65$, respectivamente). También debemos corregir la hipopotasemia, ya que esta disminuye la secreción de aldosterona, pudiendo enmascarar una secreción unilateral de aldosterona³.

Aparte de estas premisas preprocedimiento, tenemos que saber que existen distintos protocolos para realizar el CVA, la cateterización secuencial con o sin estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o la cateterización simultánea bilateral en la que no sería necesaria la estimulación con ACTH⁴. Una de las preguntas frecuentes relacionadas con el CVA es si es mejor realizarlo con ACTH o sin ACTH. En un metaanálisis reciente⁴⁰, se describe una menor tasa de lateralización incorrecta (*odds ratio* [OR] 0,57; intervalo de confianza [IC] 95%, 0,43-0,75), una menor tasa de canulaciones inferiores sin éxito en ambas venas suprarrenales (OR 0,35; IC 95%, 0,21-0,58) y en la vena suprarrenal izquierda y derecha con el CVA realizado con estimulación con ACTH que sin ella. A pesar de estos hallazgos, algunos autores están a favor del CVA sin estimulación con ACTH⁴¹, defendiendo que su administración puede afectar el índice de lateralización, llevando a resultados erróneos hasta en un 10% de los pacientes³⁵. La estimulación con ACTH puede realizarse con una infusión continua de ACTH (50 mg/h comenzada 30 min antes del muestreo) o con la administración de un bolo de 250 mg durante el CVA. La estimulación con ACTH tiene tres objetivos principales: (i) mejorar el gradiente de cortisol entre la vena suprarrenal y la vena cava inferior (VCI), aumentando así los valores de índice de selectividad; (ii) disminución de las fluctuaciones inducidas por el estrés en secreción de cortisol y aldosterona durante el CVA secuencial; (iii) y aumento de la secreción de aldosterona de los aldosteronomas³⁷. La CVA con cateterización simultánea se emplea con menor frecuencia, dada su complejidad técnica, pero tiene la

ventaja de que evita las fluctuaciones hormonales a lo largo del tiempo, por lo que no requiere de estimulación con ACTH²⁵ (fig. 2).

Limitaciones del CVA

A pesar de que el CVA es el *patrón oro* para el diagnóstico de localización del HAP, se trata de una prueba que presenta algunas limitaciones. La principal, y la que suele determinar la baja tasa de éxito del CVA, es que la cateterización de vena adrenal derecha es difícil debido a su limitado trayecto y tamaño, su ángulo agudo con la VCI, que presenta un drenaje directo en VCI o pequeña vena hepática accesoria, que existen múltiples variantes anatómicas y que se comprime por la VCI cuando el paciente se coloca en supino⁹.

Además, para asegurar una adecuada tasa de éxito se requiere de radiólogos intervencionistas expertos en la técnica, por lo que se necesita de una curva de aprendizaje^{42,43}. Las tasas de cateterización adecuada son generalmente bajas. Por ejemplo, la tasa global de éxito es de solo un 30,5% según los resultados de registro alemán de Conn, que incluye un total de 230 pacientes evaluados retrospectivamente y 106 prospectivamente. En centros sin experiencia, la tasa de cateterización adecuada fue de un 8-10%, y con el uso de mapeo con la TAC, protocolos definidos y ensayos de cortisol ultrarrápidos aumentó a un 61,3%¹¹. Estos datos son similares a los que nos encontramos en España. En la encuesta de HAP que lanzamos desde el grupo de HAP de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), encontramos que el 50% de estos centros tenían tasas de éxito menores del 50%, y solo un 6% mayores del 90% [resultados todavía no publicados].

Por todo ello se han ido realizando esfuerzos con el objetivo de mejorar la técnica, y principalmente la tasa de cateterización adecuada. En este sentido, parece que los ensayos rápidos de cortisol, que consisten en la determinación de los niveles de cortisol en las venas suprarrenales durante el CVA para confirmar su adecuada cateterización, podrían ayudar a mejorarla, especialmente en centros con poca experiencia en el procedimiento^{44,45}.

Interpretación del CVA

Para la interpretación de los resultados del CVA existen dos índices principales: el índice de selectividad y el de lateralización^{3,10}. El índice de selectividad resulta de dividir el valor de cortisol en la vena adrenal entre el valor de cortisol en la VCI (cortisol vena adrenal/cortisol periférico) (fig. 2). Para confirmar que ha habido

una adecuada cateterización este índice debe ser mayor de dos cuando se realiza el CVA sin estimulación con ACTH; y mayor de tres cuando se realiza el CVA con ACTH⁴⁶. Una vez que se confirma que la cateterización es adecuada procedemos al cálculo del índice de lateralización (fig. 2). Si es mayor de dos sin estímulo con ACTH y mayor de cuatro con estímulo con ACTH indica forma unilateral valores inferiores son indicativos de enfermedad bilateral.

El índice de supresión contralateral (aldosterona/cortisol vena adrenal contralateral: aldosterona/cortisol en VCI) es un parámetro complementario al índice de lateralización. Un valor ≤ 1 apoya el diagnóstico de unilateralidad. Utilizando la combinación del índice de selectividad y contralateral, en algunos centros⁴⁷ se reportan tasas de remisión posquirúrgica bioquímica cercanas al 100% y > 60% de remisión clínica, de acuerdo con los criterios de resultado internacionales de PASO⁴⁸.

Complicaciones del CVA

Las complicaciones con el CVA son infrecuentes, en menos del 1% de los casos³⁷. El riesgo de ruptura de la vena adrenal es de menos de un 1% y su riesgo se encuentra inversamente relacionado con el número de CVA realizados por el radiólogo intervencionista. El infarto, hemorragia y trombosis adrenal causan dolor abdominal severo, asociado o no a insuficiencia suprarrenal, y generalmente se puede manejar con tratamiento conservador⁴⁹.

Pruebas de medicina nuclear

Para tratar de atajar las limitaciones actualmente presentes en el estudio de localización basado en el CVA, se han ido proponiendo algunas alternativas, como son las pruebas de medicina nuclear⁵⁰.

Una de las pruebas más antiguas es la gammagrafía con ¹³¹I-norcolesterol⁴⁶. Aunque es una práctica habitual de algunos centros, además de los inconvenientes de la prueba de pretratamiento con dosis altas de dexametasona preestudio (ejemplo, 8 mg/d durante una semana) y la dificultad de conseguir radiotrazador, la capacidad de la prueba para realizar el diagnóstico diferencial entre las formas unilaterales y bilaterales es en torno al 50%, e incluso menor en el caso de lesiones menores de 1 cm. Aunque sí es cierto que algunas series reportan una sensibilidad cercana al 80%, su especificidad es baja, de aproximadamente un 50%⁵¹. Por otra parte, se deben suspender los ARM, los diuréticos y los anticonceptivos orales cuatro a seis semanas antes de la prueba. Donde parece que podría tener un lugar es en aquellos casos de HAP en los que el CVA no ha sido concluyente, donde podríamos tener en cuenta la información aportada por la gammagrafía para decidir qué hacer⁵².

En esta misma línea, ha surgido el PET con ¹¹C-metomidato, este es un ligando de CYP11B1 y CYP11B2, que también se recomienda reservarlo como estudio complementario a la TAC y/o CVA si los resultados han sido poco concluyentes. Tiene algunas ventajas frente al norcolesterol, como son que solo requiere de un ciclo corto de dexametasona (ejemplo dexametasona 0,5 mg/6 h durante tres días) y la capacidad diagnóstica es mayor. La desventaja de la PET-TAC con ¹¹C-metomidato es que la vida media de los isótopos ¹¹C es de 20 min, lo que exige un ciclotrón *in situ*. No obstante, se pueden estudiar dos pacientes para cada síntesis del compuesto, haciendo que los costos sean comparables o más bajos que los del CVA⁵⁰. En un estudio centrado en evaluar la capacidad diagnóstica de esta prueba, se incluyen 44 pacientes con HAP sometidos a CVA y PET-TAC ¹¹C-metomidato, y describen una sensibilidad del 76% y especificidad del 87% para una ratio SUV_{máx} adenoma/glándula adrenal normal > 1,25⁵³. Sin embargo, otro estudio prospectivo reciente que incluye 58 pacientes con HAP confirmado encuentra que la concordancia de CVA y PET con ¹¹C-metomidato fue del 51% y no difirió de la del CVA y TAC suprarrenal (53%). La

concordancia de CVA y la PET-TAC con ¹¹C-metomidato fue del 55% en HAP unilateral y del 44% en el HAP bilateral⁵⁴.

Conclusiones

El HAP no es una enfermedad rara, por ello es importante seguir las recomendaciones de cribado propuestas por las guías de práctica clínica. Su detección es importante, ya que el HAP se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, metabólico y de empeoramiento de la calidad de vida que la HTAe. Tras un cribado positivo, se debe realizar al menos una prueba de confirmación, generalmente una prueba de sobrecarga salina intravenosa o test de captopril, salvo en los casos de HAP florido en los que se podrían obviar este paso. En cuanto al estudio de localización, la TAC y la RM tienen múltiples limitaciones, lo que nos lleva a la necesidad de realizar un CVA en la mayoría de los pacientes. El CVA es una técnica compleja, por lo que se necesitan angioradiólogos con experiencia y protocolos estandarizados para mejorar los resultados.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020;38:1919–28.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2293–300.
- 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.
- Araujo-castro M. Tratamiento del hiperaldosteronismo primario. *Med Clin (Barc)*. 2020;155:302–8.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50:911–8.
- Milliez P, Girend X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243–8.
- Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: The German conn's registry. *Hypertension*. 2012;60:618–24.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266–81.
- Rossi GP. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25:160–71.
- Quencer KB. Adrenal vein sampling: technique and protocol, a systematic review. *CVIR Endovasc*. 2021;4:38.
- Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, et al. Adrenal venous sampling: Evaluation of the german conn's registry. *Hypertension*. 2011;57:990–5.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:41–50.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Long-Term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4826–33.
- Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, Van Der Wilt GJ, Carel Bakx J, Van Der Wel MC, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: A systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2826–35.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1811–20.

16. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;5:100029.
17. Ray JA, Kushnir MM, Palmer J, Sadjadi S, Rockwood AL, Meikle AW. Enhancement of specificity of aldosterone measurement in human serum and plasma using 2D-LC-MS/MS and comparison with commercial immunoassays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;970:102–7.
18. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: Need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24:737–45.
19. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2489–94.
20. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res*. 2012;44:170–6.
21. Liu B, Hu J, Song Y, He W, Cheng Q, Wang Z, et al. Seated Saline Suppression Test Is Comparable With Captopril Challenge Test for the Diagnosis of Primary Aldosteronism: A Prospective Study. *Endocr Pract*. 2021;27:326–33.
22. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2618–23.
23. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001;2:156–69.
24. Ohno Y, Naruse M, Beuschlein F, Schreiner F, Parasiliti-Caprino M, Deinum J, et al. Adrenal Venous Sampling-Guided Adrenalectomy Rates in Primary Aldosteronism: Results of an International Cohort (AVSTAT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:E1400–7.
25. Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestler A, Reincke M, Degenhart C, et al. Subtyping of primary aldosteronism in the AVIS-2 study: Assessment of selectivity and lateralization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dgz017.
26. Akasaka H, Yamamoto K, Rakugi H, Nagasawa M, Nakamaru R, Ichijo T, et al. Sex Difference in the Association between Subtype Distribution and Age at Diagnosis in Patients with Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2019;74:368–74.
27. Kulkarni JN, Mistry RC, Kamat MR, Chinoy R, Lotlikar RG. Autonomous aldosterone-secreting ovarian tumor. *Gynecol Oncol*. 1990;37:284–9.
28. Mao JJ, Baker JE, Rainey WE, Young WF, Bancos I. Concomitant Pheochromocytoma and Primary Aldosteronism: A Case Series and Literature Review. *J Endocr Soc*. 2021;5:bvab107.
29. Campbell RA, Young DS, Shaver CN, Snyder SK, Milan SA, Lairmore TC, et al. Influence of Adrenal Venous Sampling on Management in Patients with Primary Aldosteronism Independent of Lateralization on Cross-Sectional Imaging. *J Am Coll Surg*. 2019;229:116–24.
30. Kamemura K, Wada N, Ichijo T, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, et al. Significance of adrenal computed tomography in predicting laterality and indicating adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2017;31:195–9.
31. Zhu L, Zhang Y, Zhang H, Zhou W, Shen Z, Zheng F, et al. Comparison between adrenal venous sampling and computed tomography in the diagnosis of primary aldosteronism and in the guidance of adrenalectomy. *Med (United States)*. 2016;95:e4986.
32. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136:1227–35.
33. Kempers MJE, Lenders JWM, Van Outhousden L, Van Der Wilt GJ, Kool LJS, Hermus ARMM, et al. Systematic review: Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151:329–37.
34. Aono D, Kometani M, Karashima S, Usukura M, Gondo Y, Hashimoto A, et al. Primary aldosteronism subtype discordance between computed tomography and adrenal venous sampling. *Hypertens Res*. 2019;42:1942–50.
35. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Veleva M, Spiering W, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:739–46.
36. Gkaniatsa E, Sakinis A, Palmér M, Muth A, Trimpou P, Ragnarsson O. Adrenal Venous Sampling in Young Patients with Primary Aldosteronism. Extravagance or Irreplaceable? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2087–95.
37. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM. Adrenal Venous Sampling: Where Do We Stand? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48:843–58.
38. Haase M, Riestler A, Kröpil P, Hahner S, Degenhart C, Willenberg HS, et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4397–402.
39. Nanba AT, Wannachalee T, Shields JJ, Byrd JB, Rainey WE, Auchus RJ, et al. Adrenal Vein Sampling Lateralization Despite Mineralocorticoid Receptor Antagonists Exposure in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;104:487–92.
40. Yang J, Yu Y, Zhang Z, Wu Y, He Z. Adrenal venous sampling with adrenocorticotropic hormone stimulation: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e1443.
41. Deinum J, Groenewoud H, van der Wilt GJ, Lenzini L, Rossi GP. Adrenal venous sampling: cosyntropin stimulation or not? *Eur J Endocrinol*. 2019;181:D15–26.
42. Siracusa JJ, Gill HL, Epelboym I, Clarke NC, Kabutey NK, Kim IK, et al. The vascular surgeon's experience with adrenal venous sampling for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:1266–70.
43. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling: The learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. *Diagnostic Interv Radiol*. 2018;24:89–93.
44. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Linsenmaier U, et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:301–6.
45. Yoneda T, Karashima S, Kometani M, Usukura M, Demura M, Sanada J, et al. Impact of new quick gold nanoparticle-based cortisol assay during adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2554–61.
46. Bardet S, Chamontin B, Douillard C, Pagny JY, Hernigou A, Joffe F, et al. Consensus hyperaldostéronisme primaire SFE/SFHTA groupe 4: diagnostic étiologique des hyperaldostéronismes primaires. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77:208–13.
47. Wolley M, Thuzar M, Stowasser M. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101400.
48. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:689–99.
49. Monticone S, Satoh F, Dietz AS, Goupil R, Lang K, Pizzolo F, et al. Clinical Management and Outcomes of Adrenal Hemorrhage Following Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2016;67:146–52.
50. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:150–6.
51. Wu MH, Liu FH, Lin KJ, Sun JH, Chen ST. Diagnostic value of adrenal iodine-131 6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol scintigraphy for primary aldosteronism: A retrospective study at a medical center in North Taiwan. *Nucl Med Commun*. 2019;40:568–75.
52. Yen RF, Wu VC, Liu KL, Cheng MF, Wu YW, Chueh SC, et al. 131I-6β-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. *J Nucl Med*. 2009;50:1631–7.
53. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of 11C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:100–9.
54. Soinio M, Luukkonen AK, Seppänen M, Kemppainen J, Seppänen J, Pienimäki JP, et al. Functional imaging with 11C-metomidate PET for subtype diagnosis in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:539–50.