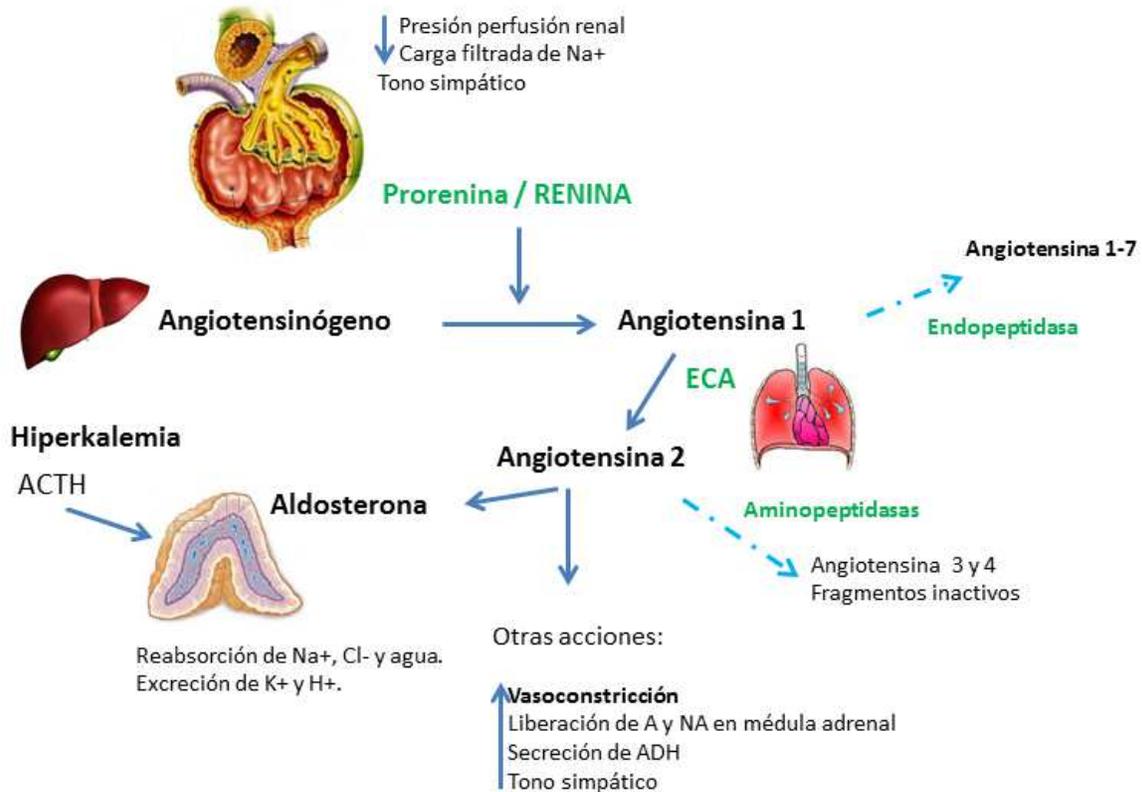


Fisiología



Definición y Epidemiología

- Se define al hiperaldosteronismo (HA) como un grupo de desórdenes en el cual la producción de aldosterona es inapropiadamente alta, relativamente autónoma del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y no suprimible por una carga de sodio.
- Esto genera hipertensión, daño cardiovascular, retención de sodio, inhibición de la renina plasmática y aumento de la excreción urinaria de potasio que puede llevar a hipokalemia y alcalosis metabólica.

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	23/04	08/05

Es la causa más común de hipertensión endocrina
Prevalencia: 3%-13% de los pacientes hipertensos
Del 9% al 37% de los sujetos afectados presentan hipokalemia
La hipertensión normokalémica es la forma de presentación más común
El HA con presión arterial normal es EXCEPCIONAL
Las causas más frecuentes de HA son la hiperplasia adrenal unilateral o bilateral (HA idiopático [HAI]) y el adenoma adrenal (APA), conocido también como síndrome de Conn, el cual es más frecuente en mujeres entre la 3ra y la 5ta décadas de la vida

- Reviste importancia el diagnóstico de HA primario, no sólo por los grados variables de hipertensión que presentan los pacientes, sino también porque la aldosterona *per se* promueve daño cerebrovascular, cardíaco y renal como consecuencia de los procesos de remodelación vascular y fibrosis.
- **Los pacientes con aldosteronismo primario (AP) tienen mayor morbimortalidad cardiovascular que otros sujetos con igual grado de hipertensión pero sin AP.**
- Por otro lado, hay evidencia del efecto deletéreo del exceso de aldosterona en el metabolismo hidrogenocarbonado, por la menor secreción pancreática de insulina ocasionada por la hipokalemia y también por la insulinoresistencia observada aún en casos de kalemia normal. Existen datos que avalan que esto sería producto de acciones no genómicas de la aldosterona en los órganos blanco, como el tejido adiposo, en el cual se observa, por ejemplo, mayor secreción de adipocinas pro-inflamatorias y menor secreción de adiponectina.

Principales Subtipos de AP

Subtipos	Frecuencia relativa (%)	Tratamiento de elección
Tumores adrenocorticales productores de aldosterona	60	
1. Adenoma (Síndrome de Conn)	49	Cirugía
2. Adenoma respondedor a la angiotensina	8	Cirugía
3. Carcinoma	3	Cirugía
Hiperplasia adrenocortical	40	
1. Hiperaldosteronismo idiopático	32	Espironolactona
2. Hiperplasia suprarrenal primaria	6	Cirugía
3. Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA)	2	Dexametasona

- **APA (Síndrome de Conn)**

- Es mayormente unilateral (98% de los casos) y pequeño (< 3 cm).
- Representa hasta el 50 % de los casos de AP y es más frecuente en mujeres.
- En la tomografía computada (TC) se observan como lesiones de baja densidad (menos de 10 UH) con pobre captación de contraste. En la resonancia magnética (RMI) suelen verse hipointensos tanto en T₁ como T₂.
- Existe una variante conocida como “adenoma respondedor a angiotensina”; son lesiones sólo parcialmente autónomas ya que presentan receptores a angiotensina y son estimulados por el SRAA. Representan hasta el 8% de los APA.
- En ambos casos el tratamiento es quirúrgico.

- **HAI**

- Se caracteriza por mantener cierta respuesta al estímulo con angiotensina II (no es completamente autónomo) y se observa menor supresión de la actividad de la renina plasmática (ARP).
- Las suprarrenales pueden verse NORMALES en los estudios por imágenes.
- Microscópicamente, se observa la hiperplasia de la zona glomerular acompañada de nódulos corticales.

- **Formas menos frecuentes:**

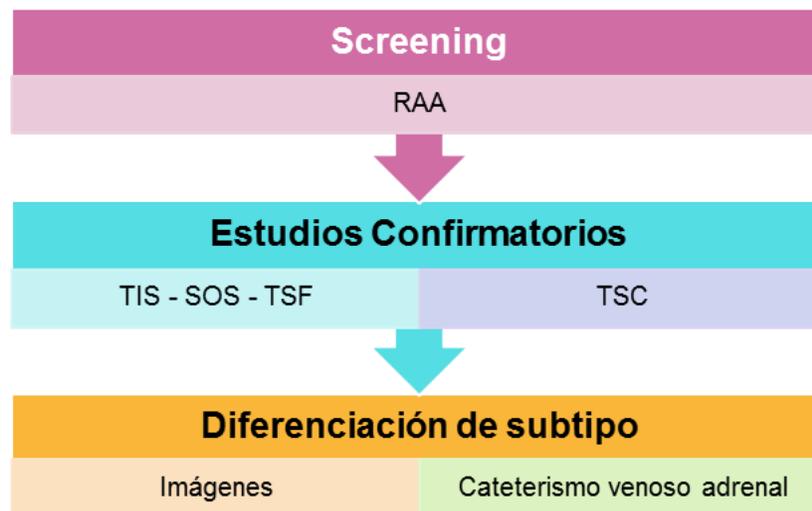
- **Carcinoma suprarrenal:** corresponde hasta a un 3% de los AP. Suelen ser grandes (> 6 cm) al momento del diagnóstico, heterogéneos y con capacidad de secretar otros esteroides que ocasionan cuadros clínicos mixtos, generalmente glucocorticoides.
- **Hiperplasia suprarrenal primaria (HSP):** es morfológicamente similar a HAI, con comportamiento bioquímico autónomo e independiente de la angiotensina. Puede ser unilateral.
- **HA sensible a dexametasona (aldosteronismo remediable con glucocorticoides - GRA) o HA familiar tipo I (HF-I):** esta entidad familiar que suele presentar hiperplasia adrenal representa menos del 1% de los casos de AP. Tiene herencia autosómica dominante y es causada por una mutación que lleva a fusión del gen *CYP11B1* (que codifica la enzima 11β-hidroxilasa) y el gen *CYP11B2* (que codifica a la enzima aldosterona sintetasa), ambos localizados en el cromosoma 8. Esto da lugar a un gen quimérico que se expresa en la zona fascicular de la corteza adrenal, por lo cual la síntesis de aldosterona queda bajo control de la ACTH hipotalámica, lo que hace que pueda ser suprimida por pequeñas dosis de glucocorticoides. La presentación clínica es muy variable, pudiendo encontrarse desde pacientes normotensos hasta otros con exceso de aldosterona, ARP suprimida e hipertensión de inicio temprano y refractaria al

tratamiento. Se sospecha en casos de fuerte antecedente familiar de AP y en formas de inicio infantil y juvenil.

- **HA familiar tipo II (HF-II):** es un trastorno autosómico dominante en el cual el HA no es suprimido por corticoides. Las familias pueden tener APA, HAI o ambas formas, y ser clínicamente indistinguibles de los casos esporádicos. Su prevalencia es desconocida. Sus bases genéticas aún no se conocen.

Detección de Casos
Presión arterial sostenida >150/100 mm Hg en 3/3 mediciones en diferentes días
Pacientes con hipertensión estadio 2 (> 160-179/100-109 mm Hg) o estadio 3 (> 180/110 mm Hg) según el <i>Joint National Committee</i>
Hipertensión resistente a drogas: > 140/90 mm Hg a pesar del tratamiento con 3 drogas antihipertensivas (incluido un diurético)
Presión arterial <140/90 mm Hg controlada con 4 o más antihipertensivos
Hipertensión + hipokalemia (espontánea o inducida por drogas)
Hipertensión + incidentaloma adrenal
Hipertensión + historia familiar de hipertensión o <i>stroke</i> a edad temprana (< 40 años)
Hipertensión + síndrome de apnea obstructiva del sueño
Hipertensión en familiares de primer grado de pacientes con HA

Diagnóstico





Screening

$$\text{RAA} = \frac{[\text{Aldosterona sérica}] \text{ (ng/dl)}}{[\text{Actividad de Renina Plasmática}] \text{ (ng/ml/h)}}$$

- La muestra debe ser tomada por la mañana, luego de 2 h de deambulación y con el paciente sentado previamente por al menos 15 min.
- Se toma como referencia el valor en deambulación.

ARP 1 ng/ml/h = 8.2 mU/L Renina masa

Condiciones para la Toma de Muestra

- Técnica de la extracción
- Dieta libre en sodio
- Suspensión de fármacos que alteran la RAA 4 semanas antes:
 - a. Espironolactona, eplerenona, amiloride, triamtireno
 - b. Diuréticos perdedores de K⁺
 - c. Productos derivados del regaliz (licor, productos de confitería, caramelos, tabaco masticado)
- Si los resultados no son concluyentes y la presión puede ser manejada con otras drogas, suspender por 2 semanas:
 - a. Betabloqueantes, agonistas α centrales, antiinflamatorios no esteroides
 - b. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), inhibidores de la renina, bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos (amlodipina, nifedipina)
- Evaluar toma de anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo, ya que pueden disminuir la concentración de renina (masa) y ocasionar falsos positivos en la relación

**Interpretación: RAA > 36 + aldosterona > 15 ng/dl:
Continuar con estudios confirmatorios**

- Fármacos permitidos: verapamilo, hidralazina, α bloqueantes
- Estrógenos: aumentan síntesis hepática de angiotensinógeno; los niveles crónicamente elevados de angiotensina II inhiben la secreción renal de renina por *feedback* negativo. Por lo tanto, disminuye la concentración de renina medida como “renina masa” y la RAA podría verse elevada si se usa este método.
- Embarazo: aumentan la globulina transportadora de aldosterona y el valor total de la hormona. A su vez, el efecto anti-mineralocorticoide de la progesterona hace elevar el nivel de renina plasmática. El efecto final es un falso negativo en la RAA.

Factor	Effect on aldosterone levels	Effect on renin levels	Effect on ARR
Medications			
Beta-adrenergic blockers	↓	↓ ↓	↑ (FP)
Central alpha-2 agonists (e.g., clonidine, alpha-methyldopa)	↓	↓ ↓	↑ (FP)
NSAIDs	↓	↓ ↓	↑ (FP)
K ⁺ -wasting diuretics	→ ↑	↑ ↑	↓ (FN)
K ⁺ -sparing diuretics	↑	↑ ↑	↓ (FN)
ACE inhibitors	↓	↑ ↑	↓ (FN)
ARBs	↓	↑ ↑	↓ (FN)
Ca ²⁺ blockers (DHPs)	→ ↓	↑	↓ (FN)
Renin inhibitors	↓	↓ ↑ *	↑ (FP)*
			↓ (FN)*
Potassium status			
Hypokalemia	↓	→ ↑	↓ (FN)
Potassium loading	↑	→ ↓	↑ (FP)
Dietary sodium			
Sodium restricted	↑	↑ ↑	↓ (FN)
Sodium loaded	↓	↓ ↓	↑ (FP)
Advancing age			
	↓	↓ ↓	↑ (FP)
Other conditions			
Renal impairment	→	↓	↑ (FP)
PHA-2	→	↓	↑ (FP)
Pregnancy	↑	↑ ↑	↓ (FN)
Renovascular HT	↑	↑ ↑	↓ (FN)
Malignant HT	↑	↑ ↑	↓ (FN)

Tests Confirmatorios

- Fundamento: inducción de sobrecarga de volumen y aumento de la presión de perfusión. En sujetos normotensos y en hipertensos sin AP, se inhibe la liberación de renina, y en consecuencia, también de aldosterona.
- Para la realización, se sugiere la suspensión de los fármacos que interfieren con el SRAA y su reemplazo por bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, vasodilatadores directos o bloqueantes α -adrenérgicos.
- En casos de contraindicación a la realización de tests habituales (pacientes añosos, hipertensos graves con o sin disfunción ventricular) se realiza **test supresión con captopril**, con administración de 25 a 50 mg del fármaco y dosaje de ARP y CAP antes y 2 h posteriores al captopril. Se confirma AP con una disminución de CAP < 30 y ARP que permanece suprimida. Esta prueba es equivalente al **test de supresión con losartán** (administración de 50 mg de losartán con dosaje de CAP y ARP basal y 2 h posteriores al losartán). Se confirma AP con una RAA > 35 y CAP > 10 ng/dl en la segunda muestra. Además, este test demostró ser útil en la distinción entre APA e HAI cuando la RAA es > 60.

Test	Metodología	Confirmación del AP
Test de infusión salina iv (TIS)	Infusión de 2 lts de ClNa 0.9% en 4 hs (500 ml/h). Dosaje de CAP basal y al finalizar la infusión	CAP > 5 – 10 ng/dl
Test de sobrecarga oral de sal (SOS)	Administración vo de 6 g/d de ClNa por 3 días. Control diario de kalemia y suplementación si necesario. Medición de aldosterona y sodio en orina de 24 hs al 4to día.	Aldosteronuria > 12 ug/d (natriuria > 200 mEq)
Test de supresión con fludrocortisona (TSF)	Administración de fludrocortisona 0.1 mg c/6 hs x 4 días. Aporte de ClNa que asegure una excreción urinaria aprox 3 mEq Na/kg/d. Control de kalemia y suplementación si necesario. Medición de CAP y ARP a las 10 hs en posición de pie el día 4, cortisol a las 7 y 10 hs, kalemia y natriuria.	CAP > 6 ng/dl + ARP < 1 ng/ml/h Cortisol menor a las 10 hs que a las 7

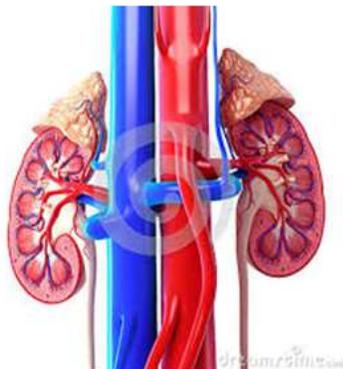
Diferenciación de los Subtipos de AP

Estudios por Imágenes

- **TC:** debe ser realizada en un tomógrafo de alta resolución, con cortes finos (2 – 3 mm) con foco en glándulas suprarrenales. Los adenomas suelen ser pequeños (2 cm), de baja densidad y sin realce significativo post-contraste. Pequeños adenomas (< 1 cm) pueden llevar al diagnóstico erróneo de HAI. El HAI puede verse como glándulas normales o con cambios nodulares. Debe realizarse como primer estudio para descartar carcinoma.
- **RMI:** no presenta mayor sensibilidad que la TC. Debe ser realizada en casos de contraindicación al uso de contrastes yodados. Los adenomas suelen verse como imágenes redondeadas hipointensas tanto en T₁ como T₂.
- Considerar que en personas mayores aumenta la incidencia de masas adrenales no funcionantes, por lo cual el hallazgo de una imagen compatible con adenoma no indica necesariamente la presencia de un APA.

Cateterismo Venoso Adrenal

- Debe ser realizado sólo a pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico.
- En manos experimentadas, tiene sensibilidad del 95% y especificidad del 100% para la lateralización de la hipersecreción de aldosterona.



PROCEDIMIENTO

- Paciente en decúbito dorsal desde 3 hs antes.
 - Cánula en:
 - Vena adrenal derecha
 - Vena adrenal izquierda
 - Vena periférica (antecubital o cava inferior)
1. Tomar muestra basal de esas 3 áreas
 2. Administrar 250 mcg ACTH vía ev.
 3. Tomar nueva muestra de esas 3 áreas a los 15 y 30 min luego de la inyección.
 4. Determinación de cortisol y aldosterona en cada una de las muestras.

Interpretación

- Relación cortisol en vena adrenal / cortisol periférico $\geq 3 \rightarrow$ la canulación fue exitosa.
- Si relación aldosterona / cortisol (RAC) en una vena adrenal es por los menos 2 veces superior a la RAC en sangre periférica y la RAC contralateral es menor a la periférica \rightarrow UNILATERALIDAD.

- **Limitaciones:** procedimiento invasivo (complicaciones locales), falta de profesionales experimentados en su realización.

Otros Estudios Diagnósticos

- El **test postural** tendría cierta utilidad para diferenciar entre adenoma e HAI. Se fundamenta en que, en el caso de HAI, se mantiene cierta respuesta secretoria al estímulo con angiotensina II, que está ausente en el caso del adenoma. Se toma una muestra de sangre basal, tras el reposo de toda la noche y 2-4 h luego de permanecer de pie. Se considera renino-dependencia con un incremento de los niveles de aldosterona de al menos 30%.

Sospecha de GRA – HA Familiar Tipo 1

- Se trata de aldosteronismo de inicio en la infancia o juventud y con antecedentes familiares. La *Endocrine Society* recomienda “en pacientes con AP confirmado, menores de 20 años y en aquellos con historia familiar de AP o accidente cerebrovascular a edad temprana (< 40 años), se sugiere realizar test genético para diagnóstico de GRA”.
- Como paso previo, puede realizarse **test de supresión con dexametasona** (0.5 mg cada 6 h por 4 días): se considera respuesta positiva si la aldosterona desciende a valores < 4 ng/dl o el descenso es > 80% del valor basal.
- El tratamiento incluye glucocorticoides sintéticos (la dosis más baja que consiga normalizar valores de presión arterial y niveles de kalemia: dexametasona 0.125–0.25 mg, prednisona 2.5–5 mg). Se administran por la noche para inhibir el pico de ACTH.
- Si no se consigue normalizar los valores, agregar espironolactona / eplerenona.

Tratamiento

- La decisión del tratamiento a implementar dependerá de:
 1. Edad y comorbilidades del paciente
 2. Antecedentes familiares de hipertensión
 3. Tiempo de evolución de la hipertensión
 4. Deseos del paciente
 5. Subtipo de AP

Cirugía

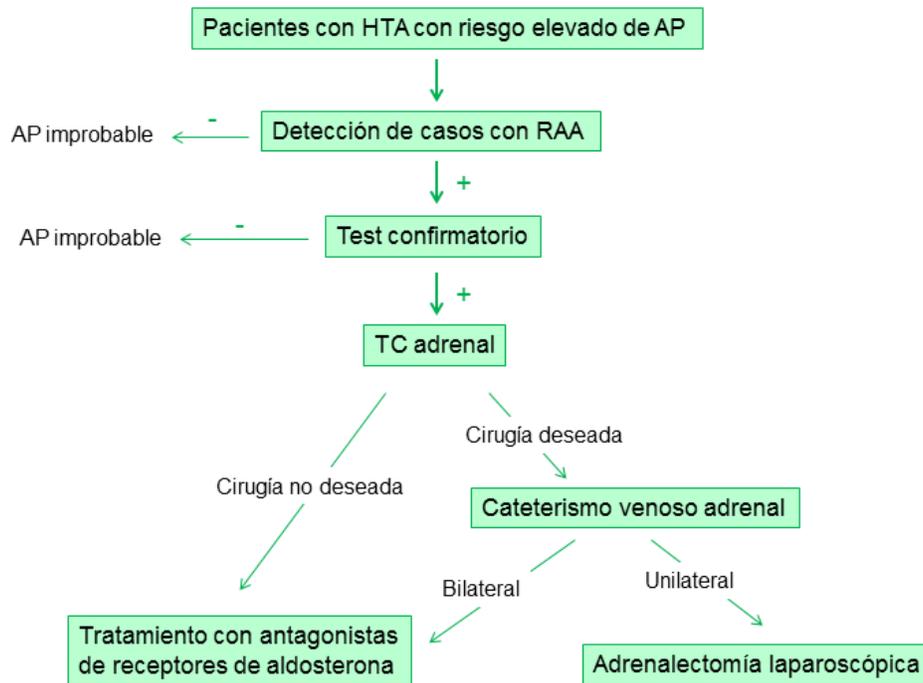
- Indicada en casos de enfermedad unilateral (APA – HSP) confirmada por imágenes y/o cateterismo. Se prefiere la realización de adrenalectomía laparoscópica.
- Cuando el diagnóstico de APA realizado en forma preoperatoria fue certero, la curación del aldosteronismo se observa en prácticamente el 100% de los casos. Sin embargo, la normalización de la presión arterial se consigue en el 35%–60% de los pacientes, si bien muchos consiguen controlarla de forma adecuada con el uso de menos fármacos.

- Manejo perioperatorio:
 - Preoperatorio: control de presión arterial y kalemia (puede requerirse la administración de suplementos de K⁺)
 - Postoperatorio: dosar aldosterona y ARP tempranamente para evaluar la respuesta bioquímica. En el 1er día postoperatorio, discontinuar la administración de suplementos de K⁺ y espironolactona. Reducir la dosis de otros fármacos antihipertensivos según necesidad. Los fluidos intravenosos a infundir deben ser solución salina normal sin el agregado de K⁺ (salvo que la kalemia sea < 3 mEq/L). En las primeras semanas, el consumo de sal no se restringe para evitar la hiperkalemia que puede desarrollarse por hipoaldosteronismo secundario a la supresión de la glándula adrenal contralateral. Rara vez se necesita la administración temporal de fludrocortisona.

Fármacos

- Indicados en casos de enfermedad bilateral (HAI) o en pacientes no candidatos a resección quirúrgica o que la rechacen.
- Antagonistas del receptor de mineralocorticoides:
 - Espironolactona: se inicia con 25 mg/día. Las dosis requeridas para controlar la enfermedad suelen ser bajas (25-50 mg/día). La dosis adecuada es aquella que permite obtener valores normales de kalemia sin requerimiento de suplementos de potasio y que consigue normalizar los valores de renina. Los eventos adversos comprenden ginecomastia, disfunción sexual, irregularidades menstruales, mastodinia.
 - Eplerenona: es un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, indicada en casos de eventos adversos con espironolactona, con similar eficacia. Dosis: 25 – 50 mg/día.
- Otros fármacos útiles:
 - Amiloride → antagonista de aldosterona a nivel del canal epitelial de sodio. Falta evidencia aún para determinar si el beneficio que aporta es similar al de la espironolactona.
 - IECA
 - ARA II.
- Fármacos en desarrollo: **inhibidores de la síntesis de aldosterona**. Se cuestiona su especificidad, en particular la capacidad de inhibir las enzimas correspondientes sin alterar la producción de cortisol y esteroides sexuales.

Algoritmo Diagnóstico y Terapéutico



¿Cuáles son Entonces las Novedades más Relevantes de las Guías?
La ampliación de indicaciones de <i>screening</i> (presión arterial > 150/100 mm Hg sostenida)
Mutaciones somáticas similares a las germinales del HA familiar tipo III explicarían el HA en 50% de los APA
Se hace énfasis en la necesidad de diagnóstico y tratamiento tempranos para evitar las complicaciones cardiológicas y renales
Los pacientes con hipokalemia espontánea, renina indetectable e HA florido pueden NO requerir test de confirmación
Por último, dado el riesgo cardiovascular aumentado del HA y su prevalencia en pacientes hipertensos, las guías (2016) reconocen esta enfermedad como un problema mayor de salud pública



Bibliografía

1. UpToDate © 2015.
2. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed., 2008.
3. Vilar L y col. Endocrinología Clínica. 4ta Edición. 2009. GEN.
4. Gómez RM, Juri A. **Aldosteronismo Primario**. *Separata 2007*. Vol 15 Nro 9.
5. Gómez RM, Juri A. **Aldosteronismo Primario**. *Separata 2008*. Vol 16 Nro 1.
6. Funder JW et al. Case Detection, **Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline**. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (9): 3266-3281.
7. Pardes E y col. **Determinación del valor de corte de la relación aldosterona/actividad de renina plasmática para la detección de hiperaldosteronismo primario en hipertensión arterial esencial: estudio multicéntrico**. *RAEM* 2010, 47(2): 27-39.
8. Wu Vin-Cent et al. **Primary Aldosteronism: Diagnostic Accuracy of the Losartan and Captopril Tests**. *American Journal of Hypertension* 2009, 22(8): 821-827.
9. Nanba K et al. **Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism**. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(5): 0000-0000.
10. Stowasser M. **Update in Primary Aldosteronism**. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(10): 3623-3630.
11. Hiperaldosteronismo primario: HIGHLIGHTS DE LAS GUÍAS PRÁCTICAS DE LA ENDOCRINE SOCIETY 2016