



Artículo original

Valor del índice aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática (IAR) en individuos sanos del CMN «20 de Noviembre»

Julio César Yáñez-Jácome,* Alma Vergara-López,* Joaquín Joya-Galeana,*
María del Sagrario Juárez-Rico,* Gabriela Martínez-Elizondo*

Resumen

Introducción: El reciente aumento en la prevalencia del hiperaldosteronismo primario (HAP) se debe, en parte, a que cada vez se usan más las determinaciones de aldosterona y renina en la evaluación del paciente hipertenso. Sin embargo, los ensayos empleados son bastante variables y requieren de estandarización y validación. **Objetivo:** Determinar los valores de aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmática, para calcular el índice aldosterona/renina (IAR), en individuos sanos, con la finalidad de establecer un valor que ayude a discriminar entre sujetos normales y pacientes con probabilidad de secreción autónoma de aldosterona. **Material y métodos:** Se estudiaron sujetos sanos seleccionados a los que se les determinó aldosterona plasmática, actividad de renina plasmática, y se calculó el IAR. Los resultados se distribuyeron en percentilas. **Resultados:** Se estudiaron 52 sujetos, entre 18 y 63 años, con una edad promedio de 34 años. El IAR en la población general estudiada varió de 1.41 a 24.13, con una media de 9.47. Solamente los individuos ubicados en la percentila 97 alcanzaron valores de IAR superiores a 20. **Conclusiones:** Un valor de IAR > 20 nos permitirá discriminar entre sujetos normales y pacientes hipertensos con diagnóstico probable de HAP.

Palabras clave: Aldosterona, renina, hipertensión.

Abstract

Background: The recent rise in the prevalence of primary hyperaldosteronism (PHA) is due in part to an increment in the utilization of aldosterone and renin measurements in the evaluation of patients with hypertension. Yet, the assays used in such determinations can be highly variable and need standardization and validation. **Objective:** To measure plasma aldosterone and plasma renin activity in healthy individuals in order to establish the aldosterone/renin ratio (ARR) that best discriminates normal subjects from those with a high probability of having PHA. **Materials and methods:** Plasma aldosterone and plasma renin activity were measured in a group of healthy individuals and the ARR was thus calculated, distributing the results by percentiles. **Results:** Fifty two healthy subjects with a mean age of 34 years (range 18-63) were studied. The ARR ranged between 1.41 to 24.13, with a mean of 9.47. Only those subjects that lied within the 97th percentile reached ARR values higher than 20. **Conclusions:** An ARR above 20 efficiently discriminates normal subjects from those hypertensive patients with a high probability of having PHA.

Key words: Aldosterone, renin, hypertension.

Introducción

La primera descripción del síndrome de hiperaldosteronismo primario (HAP) fue hecha por Jerome W Conn. Si bien el mismo Conn llegó a reportar en 1954 que el HAP podría explicar el 10% de los casos de hipertensión arterial, la prevalencia reportada de esta condición fue disminuyendo progresivamente hasta alcanzar cifras menores de 0.5%. Esta aparente discrepancia se explica porque hasta hace relativamente poco tiempo, sólo se evaluaban con

este propósito personas hipertensas que tuvieran concomitantemente hipocaliemia espontánea.¹

La frecuencia de detección del HAP empezó a aumentar en 1981, cuando Hiramatsu y colaboradores propusieron como prueba de escrutinio a la relación de la aldosterona plasmática con la actividad de la renina plasmática (índice aldosterona/renina o IAR).² Actualmente, debido al uso de la IAR como prueba de escrutinio y al reconocimiento de que la mayoría de los pacientes con HAP no tienen hipocaliemia, ha aumentado la detección de casos con

* Servicio de Endocrinología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE.

este problema y su prevalencia alcanza hasta el 13% en pacientes con hipertensión en etapa III³ o hasta el 23% de los casos con hipertensión resistente al tratamiento.⁴ Un IAR elevado sugiere fuertemente secreción autónoma de aldosterona, y está aceptado ampliamente como la prueba de escrutinio del HAP sin embargo carece de estandarización. Si se revisan diferentes autores, el valor de corte de la IAR puede oscilar entre 7 y 100.⁵ Es importante reconocer que el valor del IAR es denominador-dependiente pues se relaciona con el límite inferior de detección de los diferentes ensayos de actividad de renina plasmática. También hay diferencias importantes en los métodos y en las unidades usadas para reportar los valores de renina y aldosterona. En la actualidad, algunos laboratorios miden directamente la concentración de renina, lo que diversifica aún más los resultados del IAR. En realidad, el valor de corte del IAR es laboratorio-dependiente y el valor de la actividad de renina plasmática o de la concentración de renina es ensayo-dependiente. Por estas razones se recomienda que en los diferentes centros de estudio del HAP se establezcan los valores de corte para el IAR.³

El objetivo de este estudio es medir los niveles de la aldosterona plasmática y de la actividad de renina plasmática en una población de individuos sanos estudiados en el Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», con la finalidad de establecer un nivel de IAR que permita discriminar entre individuos con un sistema renina/angiotensina/aldosterona normal y aquéllos en quienes se deba sospechar una secreción autónoma de aldosterona.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo, observacional y transversal. Se estudiaron sujetos sanos, seleccionados entre los trabajadores y sus familiares del CMN «20 de Noviembre» ISSSTE, y entre los estudiantes de pregrado y postgrado de la institución. A todos los individuos se les solicitó su consentimiento para participar en el estudio, mismo que fue aprobado por el Comité local de Ética. Se incluyeron adultos sanos de cualquier género, con una edad entre 20 y 70 años, normotensos (TA < 140/90 en tres determinaciones realizadas con una diferencia de una semana). Se excluyeron individuos hipertensos, con alteraciones en el metabolismo del potasio, con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica o con una depuración de creatinina menor o igual a 30 mL/min, con antecedente de enfermedad hepática o pulmonar y a los que tomaran medicamentos como diuréticos, antihipertensivos, ketoconazol o agonistas adrenérgicos. Se eliminaron los sujetos en los que en el transcurso de las revisiones se les diagnosticó hipertensión

arterial y a los que no se les realizaron los exámenes de laboratorio indicados.

A los sujetos seleccionados se les realizó una minuciosa historia clínica que incluyó la toma de la tensión arterial en 3 ocasiones con diferencia de una semana y en 3 posiciones (de pie, en sedestación y en decúbito dorsal) con diferencia de 5 minutos entre toma y toma. Se citó a los pacientes entre las 7:00 y las 9:00 en ayuno. Después de permanecer sentados durante 30 minutos, se tomaron 15 mL de sangre total; 5 mL para la determinación de actividad de renina plasmática en un tubo con EDTA, 5 mL en un tubo seco para la medición de la concentración de la aldosterona plasmática y 5 mL para química sanguínea y electrolitos séricos. Los dos primeros tubos se congelaron a -20°C y después se centrifugaron a 5000 RPM, durante 3 minutos para obtener el plasma, donde se determinaron la aldosterona y la actividad de renina plasmática.

Métodos de laboratorio

La actividad de renina plasmática fue medida por ensayo inmunométrico de dos sitios (IRMA) en fase sólida con el kit comercial ACTIVE™ RENINA IRMA DLS-25100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de 0.92 - 1.63% y 1.70 - 2.64%, respectivamente.

La aldosterona plasmática fue determinada por radioinmunoensayo (RIA) de fase sólida con el kit Coat A Count Aldosterone (Diagnostic Product Corporation, LA. California) con coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 2.3 - 5.4% y de 3.8 - 15.3%, respectivamente.

Las concentraciones de potasio, sodio y creatinina se determinaron con analizador SYNCHRON CX (Beckman/Coulter).

Análisis estadístico

Se determinó promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas de la población (edad, índice de masa corporal, tensión arterial, creatinina en suero, depuración de creatinina, potasio, sodio, aldosterona, actividad de renina plasmática e IAR). Se hizo análisis de regresión y coeficiente de correlación de Chi cuadrada (χ^2) por método de Pearson para determinar el grado de asociación entre aldosterona, renina e IAR con el resto de las variables cuantitativas, así como entre renina y aldosterona. Para determinar el punto de corte de aldosterona, renina e IAR, los resultados se distribuyeron en percentilas. El valor de validación de la hipótesis estadística es de $p < 0.05$. El análisis se realizó con apoyo de software Statistica® versión 6.0 2003 y del programa SPSS 2004.

Resultados

Se estudiaron 52 pacientes entre 18 y 63 años, 27 mujeres y 25 hombres con una media de edad de 34 años. Las características generales de la población estudiada, así como el resultado de la función renal y los electrolitos séricos se muestran en el *cuadro I*.

La media de aldosterona de los sujetos estudiados fue de 14.41 ng/dL con un rango de 1.1 a 50.6 (*Cuadro II*). Estratificada por género, el promedio de aldosterona fue de 17.07 ng/dL (3.1- 38.1) en mujeres y de 14.56 ng/dL (1.1-50.6) en hombres (sin diferencia significativa). El valor de renina

osciló entre 0.35 y 5.8 ng/mL/h con una media de 1.94. En las mujeres la variación fue de 0.35 a 5.8 y la media de 1.95 ng/mL/h, sin diferencia significativa con los hombres, en quienes la media fue de 1.93 ng/mL/h (0.45-5).

Se distribuyó a los pacientes en percentilas de acuerdo a los resultados de la concentración de aldosterona, la actividad de renina plasmática y el IAR. En el *cuadro III* se describen estos valores para la población total; en los *cuadros IV* y *V* se muestran los resultados de mujeres y hombres respectivamente.

El IAR en la población general estudiada varió de 1.41 a 24.13 con una media de 9.47. Solamente los indivi-

Cuadro I. Características basales de la población estudiada (n = 52).
Promedio (rango)

Parámetros	Población total	Mujeres	Hombres
Edad (años)	31 (18-63)	29.4 (19-58)	34.5 (18-63)
IMC (kg/m ²)	24.3 (18.5-32.8)	23.8 (18.5-32.8)	24.9 (19.2-30.8)
TA sistólica (mmHg)	110 (90-130)	110 (90-130)	111 (90-130)
TA diastólica (mmHg)	70 (50-85)	70 (50-85)	70 (50-85)
Fumadores (N)	23	12	11
Glucosa (mg/dL)	85 (58-117)	83.2 (61-112)	80.7 (58-117)
Creatinina (mg/dL)	0.93 (0.6-1.23)	0.84 (0.60-1.23)	1.04 (0.80-1.23)
Depuración de creatinina (mL/min)	105.4 (46.4-156.6)	99.5 (58.6-143.9)	105 (46.4-156.6)
Potasio (mEq/L)	3.9 (3.4-4.9)	4.08 (3.5-4.5)	4.02 (3.5-4.9)
Sodio (mEq/L)	140.73 (135-149)	140.72 (135-149)	140.7 (135-149)

Cuadro II. Resultado de aldosterona, renina e IAR (n = 52).
Promedio (rango)

Parámetros	Población total	Mujeres	Hombres
Aldosterona ng/dL	14.41 (1.1-50.6)	17.07 (3.1-38.1)	14.56 (1.1-50.6)
ARP ng/mL/h	1.94 (0.35-5.8)	1.95 (0.35-5.8)	1.93 (0.45-5)
IAR	9.47 (1.41-24.3)	9.74 (1.41-24)	9.19 (1.8-24.13)

ARP = Actividad de renina plasmática, IAR = Índice aldosterona/renina

www.medigraphic.org.mx

Cuadro III. Percentilas de aldosterona plasmática, actividad de renina plasmática e IAR en la población total (n = 52).

Percentila	3	10	25	50	75	90	97
AP	2.28	4.28	7.95	12.2	18.3	24.43	43.22
ARP	0.36	0.50	0.89	1.5	2.87	3.84	5.68
IAR	1.64	3.15	5.35	6.82	14.70	18.48	24.10

AP = aldosterona plasmática, ARP = actividad de renina plasmática, IAR = Índice aldosterona renina.

Cuadro IV. Percentilas de aldosterona plasmática, actividad de renina plasmática e IAR en mujeres (n = 27).

Percentila	3	10	25	50	75	90	97
AP	3.1	3.48	6.7	13.2	18.5	27.24	38.1
ARP	0.35	0.594	0.86	1.4	2.9	4.24	5.8
IAR	1.42	2.92	5.38	7.30	14.94	21.17	24.08

AP = aldosterona plasmática, ARP = actividad de renina plasmática, IAR = índice aldosterona renina.

Cuadro V. Percentilas de aldosterona plasmática, actividad de renina plasmática e IAR en hombres (n = 25).

Percentila	3	10	25	50	75	90	97
AP	1.1	4.74	9.4	11.6	17.68	27.9	50.6
ARP	0.45	0.456	0.905	1.95	2.9	3.64	5
IAR	1.8	3.352	5.02	6.6	14.47	17.53	24.13

AP = aldosterona plasmática, ARP = actividad de renina plasmática, IAR = índice aldosterona renina.

duos ubicados en la percentila 97 alcanzaron valores superiores a 20. No existe diferencia por género en los valores del IAR.

No se encontró correlación entre los niveles de potasio sérico y los valores de aldosterona plasmática o de actividad de renina. Tampoco hubo correlación entre las cifras de presión arterial y las mediciones de renina y aldosterona.

Discusión

Desde que Hiramatsu en 1981 propuso al IAR como prueba de escrutinio del HAP, se han definido diferentes valores de corte para este parámetro. Hiramatsu reportó un IAR < 20 en 323 pacientes hipertensos, pero > 20 y < 40 en 9 pacientes con HAP.² En 1991 McKenna estudió 60 individuos normales y 10 pacientes con HAP; 59 de los 60 sujetos sanos tuvieron un IAR < 33 a diferencia de los pacientes en quienes el IAR fue > 33.⁶ Weinberger en 1993 reportó que la combinación de un IAR > 30 y una aldosterona plasmática > 20 ng/dL tenía una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91% en el diagnóstico de adenomas suprarrenales.⁷ Young Jr y colaboradores en la Clínica Mayo emplean un valor de corte de IAR > 20 y una aldosterona plasmática > 15 ng/dL para indicar HAP probable. Todos estos estudios reportan los resultados de aldosterona en ng/dL y la actividad de renina plasmática en ng/mL/h.^{4,8}

La finalidad de nuestro estudio fue describir los valores de la aldosterona y de la actividad de renina plasmática

en individuos sanos, con el objetivo de establecer un valor de IAR que nos ayude a discriminar entre sujetos sanos y pacientes con autonomía en la secreción de aldosterona.

En nuestro estudio el IAR promedio en la población total de sujetos estudiados fue de 9.47. La mayoría de los pacientes, excepto los ubicados en la percentila 97, tuvieron una IAR < 20, por lo que creemos, como lo sugiere Young y cols, que un valor de IAR > 20 puede ser útil en nuestra población para determinar qué pacientes tienen un probable HAP y son candidatos a la realización de una prueba confirmatoria.

En cuanto al valor de aldosterona plasmática sugestivo de HAP no podemos usar los valores recomendados por Young (> 15 ng/dL) o los recomendados por Weinberger (> 20 ng/dL), porque la media de aldosterona en nuestros sujetos sanos fue de 14.41 ng/dL con una variación de 1.1 a 50.6.

Los niveles de aldosterona en nuestro estudio son mayores de 20 en los sujetos ubicados en las percentilas 75, 90 y 97, por lo que un valor de corte sugestivo de HAP con nuestros ensayos tendría que ser > 40 ng/dL.

En un trabajo publicado por Schwartz, el valor del cuartil inferior de la renina fue menor de 0.6 ng/mL por hora. En nuestro estudio encontramos un valor de renina en el cuartil inferior de 0.89 ng/mL por hora, muy similar a lo reportado por ese autor.⁹ Los ensayos usados en nuestro hospital para la medición de la actividad de renina plasmática tienen una muy buena sensibilidad, pues detectan valores muy bajos; esta situación permitió que el valor de

IAR sugestivo de HAP fuera muy semejante al propuesto previamente por el grupo de la Clínica Mayo.

Es probable que el valor de IAR que hemos seleccionado, para aplicar como criterio de prueba positiva para seleccionar a los pacientes candidatos a prueba confirmatoria, resulte tener una alta sensibilidad, pero poca especificidad, pues con nuestros ensayos y en nuestra población de sujetos normales encontramos niveles más altos de aldosterona que los encontrados en otros centros. Determinar la sensibilidad y especificidad de nuestro valor de corte, así como su valor predictivo positivo y negativo será posible en futuros estudios, cuando contemos con un número apropiado de pacientes con el diagnóstico confirmado.

Bibliografía

1. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 607-618.
2. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-1593.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gómez-Sánchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-3281.
4. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-Ch, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gómez-Sánchez CE, Veglio F, Young WF. Increased diagnosis of primary aldosteronism including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050.
5. Tiu SC, Choy CH et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 72-78.
6. McKenna TJ, Sequerira SJ, Heffernan A et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 952-957.
7. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2125-2129.
8. Young Jr. WF. Primary aldosteronism: a common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999; 7: 207-214.
9. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386-394.

Correspondencia:

Julio César Yáñez-Jácome
CMN «20 de Noviembre», ISSSTE.
Av. Coyoacán Núm. 1344, 6º piso, Servicio de
Endocrinología. Teléfono 32 00 35 09
E-mail: juliomed911@yahoo.com.mx