



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7017>

Tratamiento del hiperaldosteronismo primario durante el embarazo: reporte de un caso

Management of primary hyperaldosteronism during pregnancy: Case report.

José Paz-Ibarra,¹ Gerson Siura-Trevelo,¹ Víctor García-Ruiz,¹ José Somocurcio-Peralta²

Resumen

ANTECEDENTES: El hiperaldosteronismo primario es la principal causa de hipertensión arterial de origen endocrino en la población general; su manifestación durante el embarazo es poco frecuente, casi siempre provocado por un adenoma adrenal productor de aldosterona. De 1962 a la fecha se han descrito alrededor de 50 casos.

OBJETIVO: Reportar un caso de hiperaldosteronismo durante el embarazo y revisar la bibliografía relacionada.

CASO CLÍNICO: Paciente de 39 años, con antecedente médico de hipertensión arterial, en curso del segundo trimestre del quinto embarazo, que acudió a consulta por hipertensión no controlada e hipocalcemia. El tratamiento incluyó un antagonista del receptor de aldosterona, que permitió el control de la tensión arterial y la finalización del embarazo. Posteriormente se identificó un nódulo adrenal, cuya resección resultó en normalización de las concentraciones de aldosterona, la actividad de renina plasmática, calcemia y remisión de la hipertensión hasta la actualidad.

CONCLUSIÓN: Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con hiperaldosteronismo durante el embarazo se basan en los casos publicados y los datos de toxicidad generados de estudios en animales. De ahí la importancia de este caso, que aporta información importante y puede considerarse en situaciones similares.

PALABRAS CLAVE: Hiperaldosteronismo; hipertensión arterial; hipocalcemia; embarazo; espironolactona.

Abstract

BACKGROUND: Primary hyperaldosteronism is the main cause of arterial hypertension of endocrine origin in the general population; its presentation during pregnancy is infrequent; having described about 50 cases since 1962, the most common cause is the presence of an adrenal adenoma.

OBJECTIVE: To report the first case of hyperaldosteronism treated during pregnancy in Peru and reviews the literature.

CLINICAL CASE: A 39-year-old patient with a history of arterial hypertension and poor obstetric history, who was referred to our center in the second trimester of the 5th pregnancy due to uncontrolled hypertension and symptomatic hypocalcemia. Management included an aldosterone receptor antagonist, allowing the control of blood pressure and the culmination of the pregnancy with the delivery of a healthy girl. Subsequently, the presence of an adrenal nodule was confirmed, the resection of which resulted in normalization of aldosterone concentration, plasma renin activity, calcemia, and remission of hypertension to date.

¹ Servicio de Endocrinología.

² Departamento de Anatomía patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-2851-3727>
<https://orcid.org/0000-0002-1583-4038>
<https://orcid.org/0000-0002-6486-7630>
<https://orcid.org/0000-0002-5198-4113>

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: diciembre 2021

Correspondencia

José Paz Ibarra
jose.paz1@unmsm.edu.pe

Este artículo debe citarse como: Paz-Ibarra J, Siura-Trevelo G, García-Ruiz V, Somocurcio-Peralta J. Tratamiento del hiperaldosteronismo primario durante el embarazo: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (6): 530-537.



CONCLUSION: Recommendations on the management of hyperaldosteronism during pregnancy are based only on published cases and drug toxicity data were generated in animal studies. Hence the importance of this report, which provides information that can be considered in similar situations.

KEYWORDS: Hyperaldosteronism; Arterial hypertension; Hypokalemia; Pregnancy; Spironolactone.

ANTECEDENTES

El hiperaldosteronismo primario que se inicia durante el embarazo es un trastorno excepcional. Desde su primer reporte (1962) se han descrito alrededor de 50 casos, lo que refleja una baja sospecha diagnóstica por parte de los médicos. La causa reportada con más frecuencia es un adenoma adrenal productor de aldosterona.¹ Las características que sugieren hiperaldosteronismo durante el embarazo incluyen: hipertensión arterial moderada a severa (85%), proteinuria (52%), hipocalemia (55%) y alcalosis metabólica leve; otros síntomas sugieren: cefalea, malestar, debilidad y calambres musculares.²

La confirmación bioquímica del hiperaldosteronismo primario durante el embarazo puede ser difícil de establecer debido a los cambios fisiológicos en las concentraciones sanguíneas de aldosterona y renina.³ El marcador bioquímico que refuerza la sospecha es la concentración baja de renina.⁴ En general, se carece de unanimidad en el acuerdo de cuáles son las cifras normales de aldosterona durante el embarazo, por lo que su interpretación se fundamenta en las concentraciones de referencia basales de una persona no embarazada en posición supina. El tratamiento consiste en el protocolo intensivo de la hipertensión arterial y, de ser factible, la resección quirúrgica durante el segundo tri-

mestre del embarazo, debido al alto riesgo de complicaciones para la madre y el feto. Cuando no es posible llevar a cabo la cirugía deben considerarse las limitadas opciones farmacológicas para pacientes con hipertensión arterial y no descartar los posibles datos de toxicidad fetal.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años, con antecedentes familiares irrelevantes para el padecimiento actual. Entre sus antecedentes médicos destacaron: hipertensión arterial a partir de los 34 años, en tratamiento con 20 mg al día de amlodipino; teratoma ovárico, intervenida tres años antes.

Antecedentes obstétricos: 4 embarazos y 2 abortos en el segundo trimestre. Acudió al servicio médico en la semana 15 de su quinto embarazo con hipertensión arterial e hipocalemia. Se trató con dosis diaria de 1000 mg de metildopa. Antes del último embarazo tuvo valores, incluso, de 160 mmHg de presión sistólica, aunados a cefalea global y debilidad muscular en los miembros superiores e inferiores. Al examen físico se informó: peso de 66 kg, IMC de 24 kg/m², presión arterial de 160-90 mmHg; palidez leve, sin edema; útero grávido palpable entre la sínfisis y la cicatriz umbilical. Los estudios de laboratorio informaron: glucemia: 83 mg%, HbA1c: 5%, Cr: 0.5 mg%, sodio: 140 mEq/L,

potasio: 2.9 mEq/L, aldosterona: 29.9 ng/dL (VN: 1-16) y actividad de renina plasmática: < 0.2 ng/mL/h (VN 0.2-2.8).

Con la confirmación del hiperaldosteronismo se propuso un estudio de resonancia magnética adrenal, que no fue aceptado por la paciente. Se aumentó la dosis de metildopa y se agregaron 9 g al día de citrato de potasio, que consumió de forma irregular, por intolerancia. El control obstétrico no mostró alteraciones significativas. En la semana 27 del embarazo se hospitalizó debido a que la presión arterial alcanzó valores de 170-100 mmHg e hipocalemia (potasio: 3 mEq/L), sin proteinuria. Se le prescribieron 60 mg al día de nifedipino. En la semana 29 registró una presión arterial de 150-100 mmHg, con proteinuria e hipocalemia (potasio: 3.2 mEq/L), y aldosterona de 135,.8 ng/dL. La ecografía obstétrica reportó la existencia de un feto de sexo femenino, con morfología adecuada para las semanas de gestación e índice de resistencia de las arterias uterinas normal. Con esos datos, y previo consentimiento de la paciente, se decidió agregar espironolactona en dosis de 100 mg al día. En los estudios de control posteriores (semanas 33 y 37 del embarazo) la tensión arterial, la glucemia y el potasio se reportaron en los límites de referencia, sin proteinuria.

En la semana 40 se finalizó el embarazo mediante cesárea, indicada por la presentación fetal anormal. Se obtuvo una recién nacida de 3720 g, Apgar 9 y 10 a los cinco minutos, sin malformaciones.

En el tercer día de posoperatorio, la tomografía computada confirmó la existencia de un tumor de 20 x 12 mm en la glándula adrenal derecha, de menos de 10 UH, compatible con adenoma (**Figura 1**). Se propuso la adrenalectomía, pero la paciente decidió completar los 12 meses de lactancia, por lo que se dio de alta del hospital, con 10 mg al día de amlodipino y 200 mg al día de

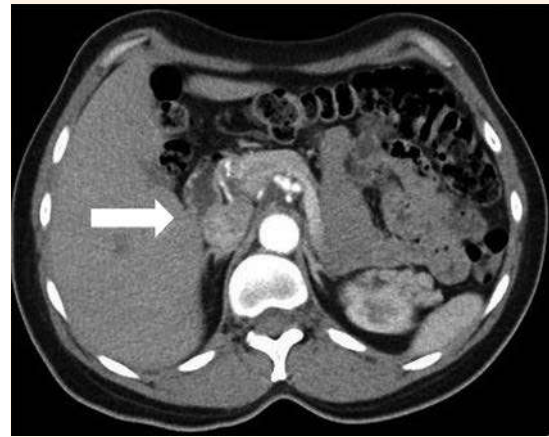


Figura 1. Tomografía computada que muestra un nódulo sólido, hipodenso, de 20 mm en la glándula adrenal derecha.

espironolactona, sin reporte de eventos adversos y presión arterial controlada. Un año después de la cesárea tuvo presión arterial de 100-60 mmHg, actividad de renina plasmática de 0.9 ng/mL/h y potasio de 4.8 mEq/L, por lo que se practicó la adrenalectomía por vía laparoscópica. El estudio histopatológico reportó: adenoma adrenocortical de 18 mm (**Figura 2**). La tinción para cuerpos de espironolactona en la pieza operatoria no estuvo disponible. La paciente fue dada de alta tres días después del procedimiento quirúrgico, sin tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial, hasta su última evaluación (dos años después). La evolución clínica y bioquímica de la paciente se muestra en el **Cuadro 1**.

DISCUSIÓN

La aldosterona es un regulador decisivo en la homeostasis de los electrolitos y el agua, y desempeña una función central en la regulación de la presión arterial. Durante el embarazo, la concentración de aldosterona se incrementa para inducir la expansión del volumen plasmático,

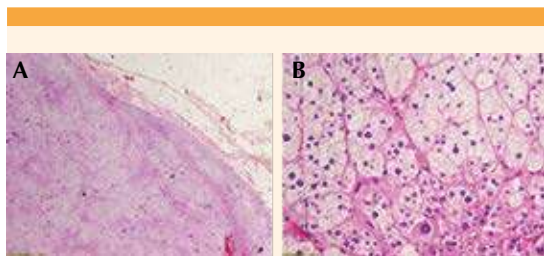


Figura 2. Histopatología del tumor adrenal. **A)** Adenoma adrenal con cápsula y grasa periglandular. **B)** Proliferación de células grandes, con citoplasma amplio, de aspecto organoide, sin atipias, necrosis, ni mitosis.

importante para mantener el volumen sanguíneo circulante, la presión arterial y la perfusión útero-placentaria. Estos mecanismos se llevan a cabo desde el primer trimestre del embarazo, debido al aumento en la producción de renina y angiotensinógeno, promovido por la síntesis placentaria de los estrógenos.⁶ La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el embarazo aumenta de 3 a 7 veces comparada con sus valores iniciales.⁷ Otros autores señalan un aumento fisiológico de la relación aldosterona-renina en el embarazo,⁸ lo que sugiere factores adicionales que estimulan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, como la progesterona, y al tener un efecto competitivo con la aldosterona en el túbulo contorneado distal inducen su elevación.⁹ Los efectos fisiológicos de la aldosterona se atenúan en el embarazo, por lo que su elevación no suele generar hipertensión, pues durante el embarazo existe un

aumento de la tasa de filtración glomerular que induce natriuresis y un menor efecto vasopresor de la angiotensina II.^{9,10} Además, se ha descrito disminución de la hipocalcemia en pacientes con hiperaldosteronismo pregestacional.¹¹ El hiperaldosteronismo no altera la fertilidad, pero puede afectar negativamente la evolución del embarazo.

El hiperaldosteronismo es la causa endocrina más común de hipertensión arterial y suele asociarse con hipertensión resistente al tratamiento.¹² Se caracteriza por la producción autónoma de aldosterona, independiente de la actividad de renina, de la concentración de potasio o el estado de volumen. Su prevalencia permanece en discusión y los estudios están plagados de limitaciones, incluida la dependencia de pruebas que no confirman el diagnóstico.¹³ Una investigación señala que las estimaciones de prevalencia ajustada correspondiente para el hiperaldosteronismo bioquímicamente manifiesto es de 11.3% en pacientes con tensión arterial normal, 15.7% en quienes tienen hipertensión arterial grado I, 21.6% en hipertensión grado II y 22% en hipertensión resistente al tratamiento.¹⁴ El hiperaldosteronismo durante el embarazo es excepcional; su prevalencia se estima en 0.6 a 0.8% de los casos; sin embargo, otras investigaciones informan un porcentaje muy superior de mujeres embarazadas con hiperaldosteronismo (excepto las formas de etiología familiar).^{1,15} Esta incidencia puede estar subestimada debido a la falta de sospecha y dificultad diagnóstica.

Cuadro 1. Reporte de los exámenes auxiliares durante y después del embarazo

Determinación	Semanas de embarazo					Meses después de la adrenalectomía	
	15	27	29	33	37	6	12
Presión arterial (mmHg)	160-90	160-100	150-100	130-80	134-78	110-70	112-74
Potasio (mEq/L)	2.9	3	3.2	3.6	3.9	4.81	4.63
Aldosterona (ng/dL)	29.9	ND	135.8	ND	ND	5.7	4.82
Actividad de renina plasmática (ng/mL/h)	< 0.2	ND	ND	ND	ND	5.2	3.9

Algunas de esas pacientes acudieron al servicio médico con hipertensión arterial *de novo* o hipertensión pregestacional; otras iniciaron con hipertensión en el primer embarazo y el resto eran multigestas, como la paciente del caso, quien llegó al hospital con hipertensión pregestacional asociada con antecedente ginecoobstétrico complejo.

El hiperaldosteronismo puede originarse por hiperplasia adrenal idiopática (casi siempre bilateral), por un adenoma adrenal productor de aldosterona o, rara vez, por algún carcinoma adrenal. Las características sugerentes de hiperaldosteronismo en el embarazo incluyen: hipertensión arterial moderada a severa (85%), proteinuria (52%) e hipocalcemia (55%), y alcalosis metabólica leve. Otros síntomas suponen: dolor de cabeza, malestar y calambres musculares,² como sucedió, casi en su totalidad, en nuestra paciente. La mayor parte de los adenomas adrenales productores de aldosterona muestran mutaciones somáticas con función de los canales iónicos o los transportadores. Los estudios en pacientes con estos tumores, que aparecen durante la pubertad, el embarazo o la menopausia, identificaron mutaciones de ganancia de función en CTNNB1 y GNA11 o GNAQ. Además, se ha descrito que expresan concentraciones elevadas de receptores para hormona luteinizante, gonadotropina coriónica humana y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Al parecer, las altas concentraciones circulantes de estas hormonas (como ocurre en el embarazo o en la menopausia) condujeron a la identificación del adenoma adrenal productor de aldosterona en estos reportes.^{16,17} En nuestro centro no contamos con los reactivos para la tinción inmunohistoquímica de esos receptores.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo en el embarazo es difícil de establecer, debido a los cambios fisiológicos en las concentraciones de

aldosterona y renina. Puesto que la precisión diagnóstica de la relación aldosterona-renina es baja,³ las cifras bajas o suprimidas de renina debieran ser el marcador que aumente la sospecha de hipertensión subyacente.¹⁸ Algunos autores han propuesto límites de normalidad propios del embarazo, incluso para cada trimestre, pero en general no existe un consenso para la concentración de aldosterona y renina durante el embarazo; por tanto, se recomienda interpretar los resultados con base en las cifras de normalidad de pacientes no embarazadas, en posición ortostática, como se llevó a cabo en la paciente del caso. Incluso desde el ingreso al hospital la paciente tuvo concentraciones altas de aldosterona, además de actividad de renina plasmática suprimida, hipocalcemia persistente e hipertensión resistente al tratamiento. Con esos datos se sospechó el hiperaldosteronismo; posteriormente se evidenció un aumento en la concentración de aldosterona 4.5 veces en relación con la basal (semana 29), quizá originada por la calcemia y los cambios propios del embarazo. Al respecto se ha informado una relación aldosterona-renina elevada, con actividad de renina plasmática suprimida en aproximadamente el 60% de las mujeres con hiperaldosteronismo durante el embarazo. Malha y sus colaboradores¹⁹ propusieron considerar, para el diagnóstico de hiperaldosteronismo durante el embarazo, concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona, asociadas con actividad de renina plasmática menores de 4 ng/mL/h en pacientes con hipertensión arterial e hipocalcemia.¹⁹

La paciente del caso tuvo manifestaciones clínicas y confirmación bioquímica de hipocalcemia, descrita en 25 de 37 embarazos (68%) con hipocalcemia previamente reportada,¹⁵ por lo que no fue necesario llevar a cabo pruebas confirmatorias (infusión salina endovenosa o supresión con fluorocortisona por vía oral), que rara vez se practican en el embarazo, por el riesgo potencial de hipervolemia.



En cuanto a los estudios de imagen, la resonancia magnética es la más utilizada en el segundo y tercer trimestre del embarazo, para determinar el subtipo de hiperaldosteronismo. En la paciente del caso, el estudio de imagen se difirió por decisión de la paciente hasta el posparto. A su vez, el muestreo de las venas adrenales, considerado el estudio de referencia, no se recomienda durante el embarazo.¹

Uno de los principales objetivos en las pacientes embarazadas con hipertensión es el control de la tensión arterial, pues la tasa de mortalidad fetal en madres con hipertensión no controlada es del 9.4%.¹⁵ Sin embargo, aún no se tiene conocimiento pleno del valor objetivo de la presión arterial durante el embarazo. Un estudio multicéntrico, abierto, de 987 mujeres con hipertensión preexistente o gestacional no proteinúrica no encontró diferencias significativas en el riesgo de pérdida del embarazo, atención neonatal de alto nivel o complicaciones maternas generales entre los grupos que buscan un control estricto de la presión arterial (diastólica ≤ 85 mmHg) o control menos estricto (diastólica ≤ 100 mmHg).²⁰ Por lo tanto, de confirmarse el hiperaldosteronismo durante el embarazo, se hace evidente la necesidad de un tratamiento adecuado, por ejemplo: resección del adenoma adrenal productor de aldosterona en el segundo trimestre (considerando los riesgos de la intervención) o tratamiento médico, con aplazamiento de la cirugía del adenoma adrenal hasta el posparto. Ambos enfoques han demostrado similar eficacia en los casos reportados.^{9,21} En cuanto a la primera opción de tratamiento, existen reportes de disminución significativa de la hipertensión arterial y de la hipocalcemia después de la adrenalectomía. En un estudio de seis pacientes embarazadas, a cinco se les practicó cirugía durante el embarazo, y se controló la hipertensión, con una duración promedio de 33.7 semanas de embarazo; una paciente con adenoma adrenal productor de aldostero-

na documentado e hipertensión resistente al tratamiento no se intervino quirúrgicamente, se practicó cesárea de urgencia y tuvo un recién nacido vivo, pero desafortunadamente falleció la paciente en el posoperatorio.¹⁵

El tratamiento médico incluye: reposición vigorosa de potasio y el fármaco antihipertensivo prenatal de referencia.⁹ Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (espironolactona o eplerenona) o diuréticos ahorradores de potasio (amilorida) están contraindicados en el embarazo. La espironolactona es un fármaco de categoría C por la FDA, por su posible efecto anti-androgénico en el feto masculino. Un estudio publicado en 1980 informó la deficiente masculinización de los genitales externos en ratas expuestas a la espironolactona;²² sin embargo, otro estudio similar, llevado a cabo cinco años antes, no encontró evidencia de un efecto anti-androgénico en ratas macho, cuyas madres estuvieron expuestas al equivalente humano de 400 mg/día de espironolactona, a partir del día 14 del embarazo hasta el parto.²³ Antes de estos estudios, la espironolactona se prescribió ampliamente en pacientes con hipertensión arterial, preeclampsia, enfermedad hepática y miastenia gravis durante el embarazo.¹⁸ Hasta donde se conoce, se ha informado solo un caso humano con genitales ambiguos, en un recién nacido de una madre que recibió espironolactona en la quinta semana del embarazo, sin comprobarse específicamente una correlación directa con el tratamiento. Incluso, en otra investigación se indicó espironolactona a seis mujeres embarazadas con hipertensión (dos casos antes de la concepción y durante todo el primer trimestre) y no se reportaron malformaciones.¹⁵ Un estudio que tuvo seguimiento a partir de 1980, en el que prescribieron espironolactona a 12 pacientes embarazadas con síndrome de Bartter y Gitelman, no informó efectos adversos en los recién nacidos, incluso cuando el medicamento se había indicado en el primer trimestre del embarazo.⁵

La eplerenona (categoría B-FDA) se indicó a partir de las 27 semanas de embarazo en un caso de hipertensión arterial. Además, se prescribió a 3 pacientes embarazadas con síndrome de Gitelman e insuficiencia cardíaca diastólica, sin efectos adversos.⁵ La amilorida se ha prescrito en varios casos de mujeres embarazadas con hipertensión,⁵ y otras con hipertensión severa, síndrome de Liddle, y síndrome de Bartter y Gitelman, sin efectos adversos para el feto.²⁴ En la paciente del caso se decidió la espironolactona debido a la hipertensión e hipocalemia resistentes al tratamiento, previo consentimiento de la pareja, y la no disponibilidad de amilorida ni eplerenona en México; y por la eficacia y seguridad del fármaco durante la lactancia, se mantuvo durante el posparto.

El tratamiento óptimo del hiperaldosteronismo durante el embarazo no está claro. Los desenlaces adversos ocurrieron en el 44% de los casos en quienes se practicó adrenalectomía laparoscópica. Se desconoce si el desenlace del embarazo es superior con cirugía o tratamiento médico, donde la hipertensión arterial se diagnosticó antes de las 24 semanas del embarazo. A su vez, es incierta la seguridad de los mineralocorticoides o de amilorida, incluso si son más efectivos que los antihipertensivos comúnmente prescritos durante el embarazo.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de hiperaldosteronismo exige un alto grado de sospecha, incluso cuando la hipertensión es severa y se asocia con hipocalemia. La evidencia actual del diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo durante el embarazo y la lactancia es limitada. Las recomendaciones se basan, exclusivamente, en los casos publicados y los datos de toxicidad generados en estudios con animales. Cuando la cirugía en el segundo trimestre del embarazo no es una opción viable, la prescripción de antihipertensivos es segura en

el primero, y los mineralocorticoides o amilorida en el segundo y tercero, donde la hipertensión arterial y la hipocalemia son difíciles de controlar.

REFERENCIAS

1. Corsello SM, Paragliola RM. Evaluation and Management of Endocrine Hypertension During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48(4): 829-42. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.011
2. Alvarez M, Manzanares M. Aldosteronismo primario. En: Bellver J, Fontes J, Acevedo B. *Patologías endocrinas de baja prevalencia*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2016; 39-52.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
4. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5 (4): 259-62. doi: 10.1016/j.preghy.2015.08.003
5. Riester A, Reincke M. Progress in primary aldosteronism: mineralocorticoid receptor antagonists and management of primary aldosteronism in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2015; 172 (1): R23-30. doi: 10.1530/EJE-14-0444
6. Escher G. Hyperaldosteronism in pregnancy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3 (2): 123-32. doi: 10.1177/1753944708100180
7. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29 (9): 763-71. doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.011
8. Kamoun M, Mnif MF, Charfi N, Kacem FH, et al. Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. *Am J Med Sci* 2014; 347 (1): 64-73. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828aaeee
9. Abdelmannan D, Aron DC. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40 (4): 779-94. doi: 10.1016/j.ecl.2011.09.001
10. Sabbadin C, Andrisani A, Ambrosini G, Bordin L, et al. Aldosterone in gynecology and its involvement on the risk of hypertension in pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 23 (10): 575. doi: 10.3389/fendo.2019.00575
11. Lu W, Zheng F, Li H, Ruan L. Primary aldosteronism and pregnancy: a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49 (5): 558. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01051.x
12. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, 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 (1): 41-50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4



13. Mehdi A, Rao P, Thomas G. Our evolving understanding of primary aldosteronism. *Cleve Clin J Med*. 2021; 88 (4): 221-227. doi: 10.3949/ccjm.88a.20166
14. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020; 173 (1): 10-20. doi: 10.7326/M20-0065
15. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77 (2): 148-60. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.009
16. Zhou J, Azizan EAB, Cabrera CP, Fernandes-Rosa FL, et al. Somatic mutations of GNA11 and GNAQ in CTNNB1-mutant aldosterone-producing adenomas presenting in puberty, pregnancy or menopause. *Nat Genet* 2021; 53 (9): 1360-1372. doi: 10.1038/s41588-021-00906-y
17. Teo AE, Garg S, Shaikh LH, Zhou J, et al. Pregnancy, Primary Aldosteronism, and Adrenal CTNNB1 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373 (15): 1429-36. doi: 10.1056/NEJMoa1504869
18. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5 (4): 259-62. doi: 10.1016/j.preghy.2015.08.003
19. Malha L, August P. Secondary Hypertension in Pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17 (7): 53. doi: 10.1007/s11906-015-0563-z
20. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P; CHIPS Study Group. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372 (24): 2367-8. doi: 10.1056/NEJMc1503870
21. Affinati AH, Auchus RJ. Endocrine causes of hypertension in pregnancy. *Gland Surg* 2020; 9 (1): 69-79. doi: 10.21037/gs.2019.12.04
22. Hecker A, Hasan SH, Neumann F. Disturbances in sexual differentiation of rat foetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 95 (4): 540-5. doi: 10.1530/acta.0.0950540
23. Rose LI, Regestein Q, Reckler JM. Lack of effect of spironolactone on male genital development. *Invest Urol* 1975; 13 (2): 95-6.
24. Caretto A, Primerano L, Novara F, Zuffardi O, et al. Therapeutic Challenge: Liddle's Syndrome Managed with Amiloride during Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014; 2014: 156250. doi: 10.1155/2014/156250

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al.* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04..0015>.**

* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín "et al".

** El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).