

Hiperaldosteronismo primario: el gran olvidado en pacientes con hipertensión de inicio temprano y de difícil control, enfoque y manejo

Primary aldosteronism: the forgotten one in patients with early-onset hypertension, and difficult control, approach and management

Diana Catalina Alzate Monsalve¹, Martín Vásquez Mejía²

Resumen: el hiperaldosteronismo primario es una enfermedad que se caracteriza por la producción autónoma en exceso de aldosterona, que tiene como resultado la supresión de los niveles de renina, causando con frecuencia hipertensión arterial e hipokalemia. El hiperaldosteronismo primario es más común de lo que se pensaba. La alta prevalencia, el daño que causa al sistema cardiovascular y a los riñones, y el hecho de que un diagnóstico y tratamiento oportunos puedan corregir la hipertensión y la hipokalemia, justifican la búsqueda del hiperaldosteronismo primario en muchos pacientes con hipertensión. Cuando se sospecha hiperaldosteronismo primario, se deben realizar pruebas de tamización; la prueba de elección es la relación entre la concentración de aldosterona plasmática y la actividad de la renina plasmática. Posteriormente, se debe confirmar el diagnóstico con alguno de los métodos disponibles, como la carga oral de sodio o la prueba de infusión de solución salina, entre otros. Una vez se confirma el diagnóstico, el paso a seguir es determinar el subtipo de hiperaldosteronismo primario, lo cual es importante para determinar el tratamiento más adecuado. Finalmente, se deben hacer estudios de imaginología para identificar posibles lesiones en las glándulas adrenales.

Palabras clave: hiperaldosteronismo primario, hipertensión arterial, hipokalemia, aldosterona, sistema renina-angiotensina.

Abstract: primary aldosteronism is a disease characterized by autonomous excess production of aldosterone, which results in the suppression of renin levels, often causing hypertension and hypokalemia. Primary hyperaldosteronism is more common than previously thought. The high prevalence causes damage to the cardiovascular system and kidneys, and the fact that a diagnosis and treatment can correct the hypertension and hypokalemia justifies the search of primary hyperaldosteronism in many patients with hypertension. When primary aldosteronism is suspected, screening tests should be performed; the recommended test is the aldosterone to renin ratio. Subsequently, the diagnosis should be confirmed by any of the available methods, such as the oral sodium loading test and saline infusion test, among others. After confirming the diagnosis, the next step is to determine the subtype of primary aldosteronism, which is important in determining the most appropriate treatment. Finally, imaging studies should be carried out to identify possible lesions in the adrenal glands.

Key words: primary hyperaldosteronism, hypertension, hypokalemia, aldosterone, renin-angiotensin system.

¹ Médica y cirujana. Especialista en Medicina Interna. Residente de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: dicata81@hotmail.com

² Especialista en Medicina Interna. Endocrinólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses. Medicina & Laboratorio 2012; 18: 211-227.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 92. Editora Médica Colombiana S.A., 2012®. Recibido el 22 de diciembre de 2011; aceptado el 8 de febrero de 2012.

El hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn es una de las formas potencialmente curables de la hipertensión arterial. En estos casos, la hipertensión arterial es secundaria a la acción de la aldosterona en los riñones, la cual determina un aumento en la reabsorción de sal y de agua, lo que se traduce en un aumento del volumen intravascular y, secundariamente, en un incremento de la presión arterial. Los subtipos más prevalentes del hiperaldosteronismo primario son la hiperplasia adrenocortical bilateral o hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona [1].

El hiperaldosteronismo primario es la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria en la población, explicando del 5% al 12% de los casos en los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial [2] y del 20% al 30% de los casos de hipertensión resistente [3, 4]. El diagnóstico de esta enfermedad es importante porque corresponde a una entidad potencialmente curable, en el estudio *Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertensives* (PAPY), el 4,8% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario se curaron con cirugía; además, por el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular con mayores frecuencias de fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, edema pulmonar rápido e infarto de miocardio [5-21], en esta población, respecto a personas con iguales cifras de presión arterial sin hiperaldosteronismo [2].

El síndrome de Conn se constituye por la tríada clásica de hipertensión arterial, hipokalemia y alcalosis metabólica, pero actualmente se reconoce que son muchos los pacientes con hiperaldosteronismo con normokalemia, los cuales incluso superan en porcentaje a los pacientes con la tríada clásica descrita por Conn; esto se refleja en el aumento de los casos y en el diagnóstico de la enfermedad [2].

Fisiología del eje renina-angiotensina-aldosterona

Los riñones son los responsables de la regulación del balance de sal y agua, conservando ambos durante periodos de privación y excretándolos cuando el consumo es alto [22]. La regulación normal de la homeostasis de sal y de agua en mamíferos involucra varios sensores y controles que operan en sistemas de retroalimentación negativa; estos incluyen sensores de la perfusión renal y del sodio tubular presentes en los riñones y que liberan hormonas elaboradas por órganos endocrinos. La hormona clave entre ellos es la renina, que se libera por las células del aparato yuxtaglomerular por el estímulo en las arteriolas renales aferentes y las células de la mácula densa del túbulo distal (ver figuras 1 y 2), y la aldos-

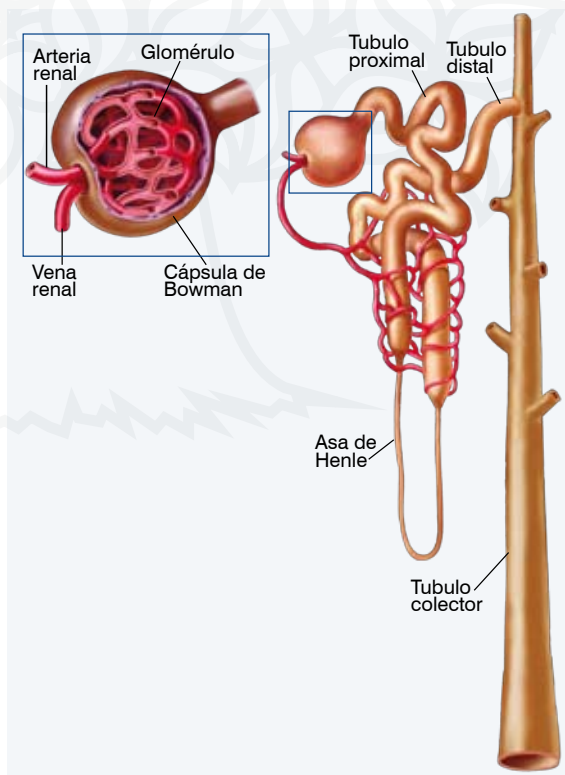


Figura 1. Morfología de la nefrona.

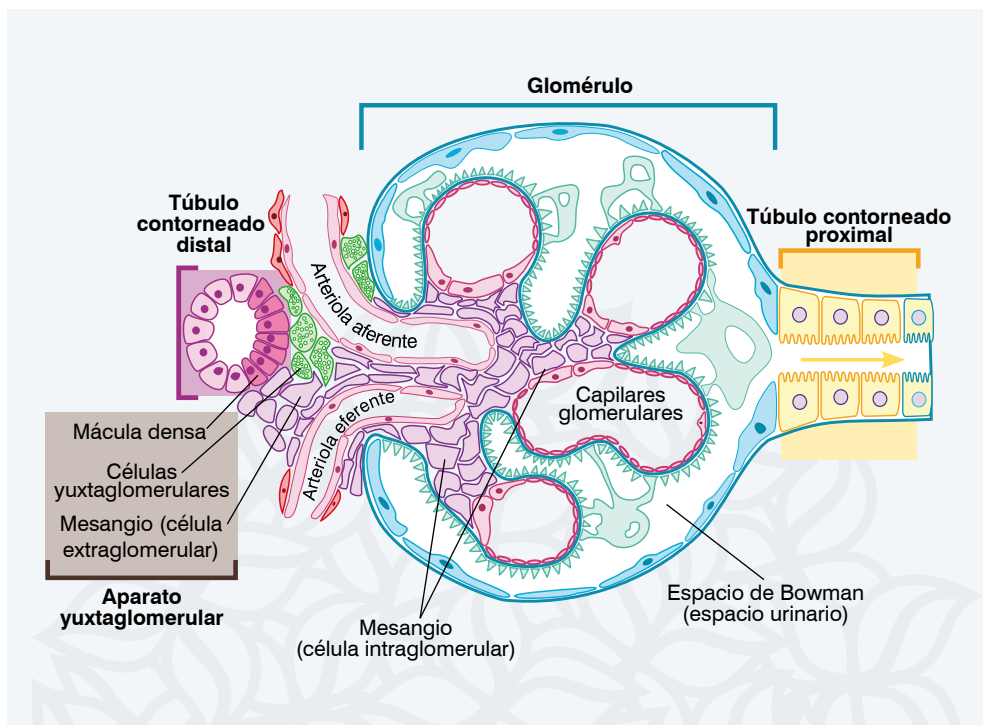


Figura 2. Aparato yuxtaglomerular. El aparato yuxtaglomerular está formado por las células de la mácula densa de la porción inicial del túbulo distal, y por las células yuxtaglomerulares situadas en las paredes de las arteriolas aferente y eferente. El aparato yuxtaglomerular ayuda a la regulación del volumen de sangre que fluye hacia el glomérulo.

terona producida por las glándulas adrenales. La acción de la renina sobre el angiotensinógeno circulante proveniente del hígado, es la liberación de cuatro aminoácidos para formar la angiotensina I. Ésta se convierte por acción de la enzima convertidora de angiotensina en angiotensina II, la cual tiene acciones en el mantenimiento de la homeostasis circulatoria, incluyendo la vasoconstricción de las arteriolas y también estimula la corteza adrenal para secretar aldosterona, que promueve la reabsorción de sodio (en intercambio con potasio) en los segmentos distales de la nefrona, el colon, las glándulas salivares y las glándulas sudoríparas (ver **figura 3**). Las variaciones en la secreción de la renina ocurren en respuesta a las variaciones en la ingesta de sal y de agua; la secreción de la renina se inhibe cuando se ingiere sal y agua, y se activa en condiciones de privación. La reducción en la perfusión renal también estimula la secreción de renina [22].

La angiotensina II es el principal estímulo para la liberación de aldosterona en respuesta a la contracción del volumen intravascular y a la reducción de la perfusión renal. El potasio es el mayor estímulo fisiológico para la liberación de aldosterona; en estados de hiperkalemia se libera aldosterona para evitar el exceso de potasio [22] (ver **figura 4**).

Clasificación del hiperaldosteronismo primario

La identificación temprana del hiperaldosteronismo primario, seguido por el diagnóstico de los subtipos es de gran importancia, ya que algunos subtipos se curan quirúrgicamente [23]. Los subtipos son claves para identificar los pacientes que se pueden curar con adrenalectomía o aquellos a quienes sólo se les puede ofrecer tratamiento médico (ver **tabla 1**), con el fin de evitar las complicaciones derivadas de la enfermedad mal controlada [4].

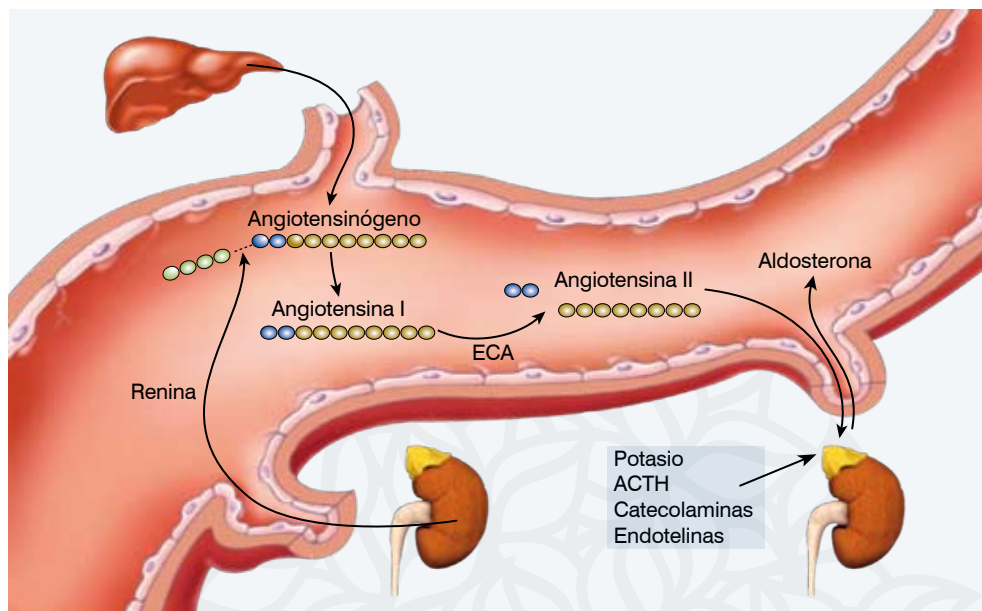


Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. El angiotensinógeno, precursor de todos los péptidos de angiotensina, se sintetiza en el hígado. En la circulación se fragmenta por acción de la renina, que se secreta a la luz de las arteriolas aferentes renales por las células yuxtaglomerulares. La renina rompe cuatro aminoácidos del angiotensinógeno, formando de esta manera la angiotensina I. A su vez, la angiotensina I se fragmenta por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), una enzima adherida a la membrana de las células endoteliales, para formar la angiotensina II. En la zona glomerular de la corteza suprarrenal, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona. La producción de aldosterona también se estimula por el potasio, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), las catecolaminas como la norepinefrina, y las endotelinas. Tomado y modificado de **Weber KT**. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-1697 [22].

Manifestaciones clínicas del hiperaldosteronismo primario

El síndrome de Conn es más frecuente en mujeres entre los 30 y los 50 años. La actividad de la aldosterona aumentada puede producir hipertensión arterial moderada a severa, resistente al tratamiento antihipertensivo; además de las consecuencias de la propia hipertensión arterial, la acción directa de la aldosterona sobre sus órganos blanco origina que los pacientes con hiperaldosteronismo primario tengan un riesgo mayor que otros sujetos hipertensos de desarrollar cardiopatía y nefropatía hipertensivas, y complicaciones cardiovasculares como fibrilación auricular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En los pacientes jóvenes no hipertensos con hiperaldosteronismo se ha demostrado un efecto negativo de la aldosterona en el funcionamiento cardíaco, con hipertrofia ventricular izquierda y deterioro de la función diastólica. Además, el exceso de aldosterona se asocia con una prevalencia mayor de alteraciones del metabolismo glucémico y de síndrome metabólico, lo cual también puede contribuir al riesgo cardiovascular mayor de estos pacientes [24-28]. La hipokalemia puede originar fatiga, debilidad muscular, calambres, parestesias, cefaleas, palpitaciones, intolerancia a la glucosa, polidipsia, poliuria, nicturia (por defecto de la capacidad de concentración renal) e incluso nefropatía hipokalémica con insuficiencia renal. La parálisis periódica es una manifestación rara, aunque se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes de origen asiático. La alcalosis hipokalémica puede condicionar un descenso de los niveles de calcio iónico y derivar en tetania. Estos pacientes no suelen presentar edemas debido al fenómeno de escape que origina una diuresis espontánea con eliminación renal del sodio y del agua retenidos inicialmente por la acción mineralocorticoide [25, 29]. Otras alteraciones en presencia de

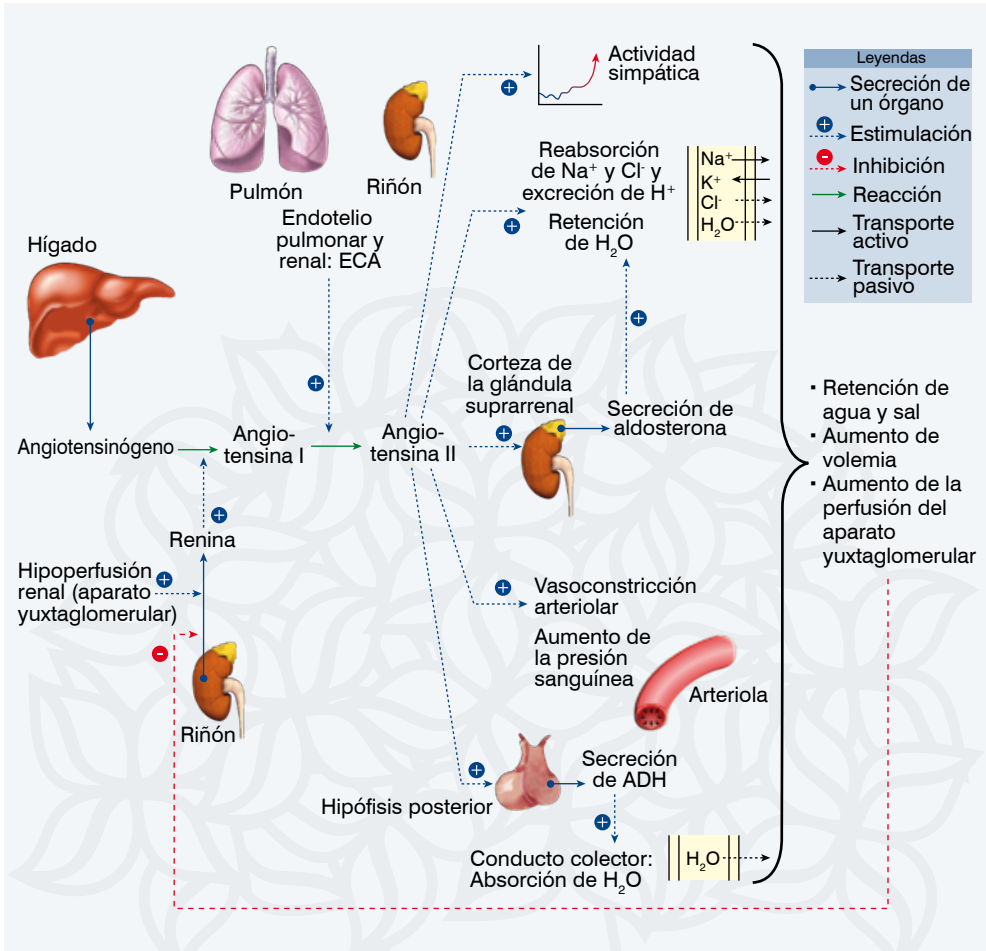


Figura 4. Integración del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la función hormonal. *Convenciones:* ADH: hormona antidiurética; ECA: enzima convertidora de angiotensina.

| Curables quirúrgicamente | No curables quirúrgicamente |
|--|--|
| Adenoma productor de aldosterona (35%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unilateral ▪ Bilateral | Hiperplasia adrenal bilateral (60%) |
| Hiperplasia adrenal primaria unilateral (2%) | Adenoma unilateral productor de aldosterona con hiperplasia adrenal bilateral |
| Hiperplasia multinodular unilateral adrenocortical | Hiperaldosteronismo familiar tipo I (aldosteronismo remediable con glucocorticoides) (<1%) |
| Tumor de ovario secretor de aldosterona | |
| Hiperaldosteronismo familiar tipo II (<2%) | |
| Adenoma productor de aldosterona o hiperplasia adrenal con feocromocitoma concomitante | |
| Carcinoma productor de aldosterona (<1%) | |

hipokalemia son la aparición de ondas U prominentes en el electrocardiograma, arritmias cardíacas y extrasístoles, hipotensión postural y bradicardias [24]. Los síntomas generados por la hipokalemia dependen del tiempo de aparición de la misma, siendo más sintomáticos los pacientes que la desarrollan rápidamente.

Diagnóstico del hiperaldosteronismo primario

Tamización

Cuando se sospecha un hiperaldosteronismo primario, se deben realizar pruebas de tamización. Las guías internacionales de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología [30], sugieren realizar tamización solo en los pacientes con probabilidad aumentada de presentar hiperaldosteronismo primario (ver **tabla 2**); sin embargo, algunos expertos están a favor de una tamización más amplia, como en los pacientes con hipertensión de inicio reciente [4]. En los pacientes con hiperaldosteronismo primario se pueden encontrar algunas alteraciones de laboratorio, como la alcalosis metabólica y el aumento del bicarbonato sérico por la pérdida de hidrogeniones en orina, pH urinario alcalino, normokalemia, hipokalemia o hipomagnesemia [25].

Tabla 2. Probabilidad pre-test aumentada de hiperaldosteronismo primario [4]

| |
|--|
| Hipertensión arterial resistente |
| Hipertensión arterial >160/100 |
| Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos |
| Masa adrenal incidental, aparentemente no funcionante (incidentoma) |
| Hipertensión arterial de inicio temprano (juvenil), enfermedad cardiovascular (<50 años), o ambos |
| Pacientes con hipertensión arterial quienes tienen una o más condiciones: <ul style="list-style-type: none">▪ Daño de órgano blanco desproporcional con relación al nivel de presión arterial▪ Apnea obstructiva del sueño▪ Sobrepeso u obesidad |

Las pruebas de tamización se pueden alterar por múltiples medicamentos antihipertensivos, por ello la suspensión de los mismos o de la mayoría de ellos (de ser posible) y el reemplazo por aquellos que no alteren las pruebas, es necesaria para evitar factores de confusión en el laboratorio [2]. Los antagonistas del receptor de la aldosterona (espirolactona o eplererona) alteran las concentraciones de aldosterona y la actividad de la renina plasmática, por lo cual se suspenderán obligatoriamente al menos seis semanas antes de realizar las pruebas [31, 32]. Los bloqueadores alfa y los antagonistas del calcio no modifican los resultados. Los bloqueadores beta y los antiinflamatorios no esteroideos pueden producir falsos positivos, afectando la especificidad, pero no la sensibilidad de la prueba [33]. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y los diuréticos pueden producir falsos negativos por incrementar los valores de renina en algunos pacientes, aunque no suelen modificar el cociente de la relación aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática. Si a pesar de esta medicación la prueba es positiva, es muy probable el diagnóstico de hiperaldosteronismo [34]. Como la hipokalemia reduce la secreción de aldosterona, si existe, se debe corregir antes de realizar las pruebas diagnósticas (ver **tabla 3**).

La prueba de elección para la tamización del hiperaldosteronismo primario es la relación entre la concentración de aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmática (CAP/ARP) [2, 31, 36]. Como es obvio, esta relación depende de dos variables: la concentración de la aldosterona plasmática y los niveles de renina. Por lo tanto, valores diferentes de la concentración de aldosterona plasmática y de la actividad de renina plasmática pueden producir la misma razón, de manera que si hay supresión de la actividad de la renina, la relación se incrementa

Tabla 3. Medicamentos que alteran la medición de la concentración de la aldosterona plasmática y la actividad de la renina plasmática [35]

| Medicamento | Efecto en CAP | Efecto en ARP | Efecto CAP/ARP | Observaciones | |
|--|---------------|---------------|----------------|--|---|
| IECAs | ↓ | ↑ | ↓↓ | Incrementan la tasa de FN, suspender 3 a 4 semanas antes | |
| Bloqueadores α_1 | ↔ | ↔ | ↔ | Neutros (efecto mínimo en la tasa de FN) | |
| ARA II | ↓ | ↑ | ↓↓ | Incrementan la tasa de FN, suspender 3 a 4 semanas antes | |
| Bloqueadores β | ↓ | ↓↓ | ↑↑ | Incrementan la tasa de FN, suspender 3 a 4 semanas antes | |
| Bloqueadores de canales de calcio | Corta acción | ↑ | ↑ | ↓ | Incrementan la tasa de FN |
| | Larga acción | ↘ | ↔ | ↘ | Neutros (efecto mínimo en la tasa de FN). Si es necesario, combinar con bloqueadores α_1 |
| Agonistas α_2 de acción central | ↘ | ↓↓ | ↑ | Incrementan la tasa de FP | |
| Diuréticos | ↑ | ↑↑ | ↓ | Incrementan la tasa de FN, suspender 3 a 4 semanas antes | |
| Antagonistas de mineralocorticoides | ↑ | ↑↑ | ↓ | Incrementan la tasa de FN, suspender 6 semanas antes | |
| AINEs | ↓ | ↓↓ | ↑ | Incrementan la tasa de FP, suspender 1 semana antes | |
| Inhibidores de renina | ↓ | ↑ | ↓ | Incrementan la tasa de FN | |

Convenciones: CAP: concentración de la aldosterona plasmática; ARP: actividad de la renina plasmática; IECAs: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA: antagonistas de receptores de angiotensina II; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; poca disminución; ↘ la flecha en diagonal significa que el valor de CAP o de la relación CAP/ARP disminuye un poco sin un efecto neutro absoluto [35].

cuando el valor de la concentración de aldosterona plasmática es normal. Es de considerar también que las pruebas que determinen la actividad de la renina pierden precisión cuando las concentraciones plasmáticas de esta enzima son bajas [37]; como resultado de esta pérdida de la sensibilidad y para evitar la sobre inflación de la relación concentración de aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática, cuando los niveles de renina sean muy bajos, se debe utilizar unos valores fijos mínimos para calcular la relación, correspondientes a 0,2 ng/mL por hora para la actividad de renina plasmática, y a 0,36 ng/mL para la medición directa de la renina [11, 38]. Esta salvedad es especialmente importante para subgrupos de pacientes como los ancianos y los de origen afrodescendiente, ya que éstos son hiporreninémicos [4].

La combinación del aumento en la relación concentración de aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática >25, con una concentración de aldosterona plasmática >416 pmol/L (15 ng/dL), y una actividad de renina plasmática <1,0 ng/mL/h, o una concentración de renina plasmática menor que el límite inferior de detección de la prueba, se pueden usar para la detección de los pacientes con hiperaldoesteronismo primario y obligan a realizar las pruebas de confirmación [4, 39, 40]. En estudios publicados, una relación concentración de aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática de 26 como punto de corte, ha demostrado una sensibilidad del 80,5% y una especificidad del 84,5%; los valores inferiores aumentan la sensibilidad sacrificando la especificidad [4, 38].

Si el cociente de la relación concentración de aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática está entre 50 y 100, y la concentración de aldosterona plasmática es >15 ng/dL, los resultados son casi diagnósticos, y si el cociente es >100 y la actividad de la renina plasmática es <1 ng/mL/h, los resultados se consideran diagnósticos de hiperaldoesteronismo

primario. Ahora bien, valores normales o incluso elevados de actividad de la renina plasmática no excluyen necesariamente un hiperaldosteronismo primario. Los pacientes con hiperaldosteronismo e hipertensión arterial severa pueden sufrir un daño arteriosclerótico renal que contrarreste la supresión de renina y acelere el curso de la hipertensión arterial [41]. Por otro lado, un cociente de la relación concentración de aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática <20 excluye el hiperaldosteronismo primario y ha demostrado un alto valor predictivo negativo [39]. Si tanto la concentración de aldosterona plasmática como la actividad de renina plasmática están aumentadas y el cociente es <10 , se debe considerar un hiperaldosteronismo secundario. Si ambas están suprimidas, se debe valorar una fuente alternativa de actividad mineralocorticoide [25].

Otro factor importante para la interpretación adecuada de las muestras es el modo de procesamiento, ya que la exposición de las muestras al frío durante la medición pueden aumentar artificialmente los valores por críoactivación, mientras que si las muestras se procesan a temperatura ambiente pueden conducir a consumo del angiotensinógeno, generación de angiotensina I con subestimación de los niveles de renina [4].

Condiciones para realizar la prueba de tamización

Un paso crucial para la tamización de hiperaldosteronismo primario es una preparación cuidadosa del paciente antes de la toma de las muestras (ver **tabla 4**). La toma de muestras se realiza preferiblemente a primera hora de la mañana, después de que el paciente haya permanecido quieto por una hora. Los medicamentos antihipertensivos se deben suspender o reemplazar entre cuatro y seis semanas antes (dependiendo del medicamento), y con el paciente en sedestación u ortostatismo durante al menos 15 a 30 minutos antes de la toma de muestra [28]. Cada vez se acepta más su realización sin estimulación postural y sin suspensión de la medicación antihipertensiva; en este caso, los antihipertensivos que puedan tener interacciones con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver **tabla 2**) se deben reemplazar por aquellos que no produzcan tantas interacciones, como la doxazosina y los bloqueadores de canales de calcio de larga acción; en caso que no se puedan realizar estos cambios (por riesgo del paciente), las pruebas se deben interpretar a la luz de los medicamentos consumidos, según su efecto sobre el sistema mineralocorticoide (ver **tabla 3**). Si el paciente toma antagonistas del receptor de la aldosterona (espironolactona o eplererona), se deben suspender obligatoriamente por lo menos seis semanas antes [31, 32].

Concomitantemente a la determinación de la concentración de aldosterona plasmática y de la actividad de la renina plasmática, se debe medir el potasio sérico y el sodio en orina de 24 horas, pruebas que son fundamentales para una interpretación adecuada de los valores de renina y de aldosterona; si hay hipokalemia, la secreción de aldosterona se reduce y puede conducir a falsos negativos [4].

Tabla 4. Preparación del paciente antes de la toma de muestras para la determinación de la concentración de la aldosterona plasmática y de la actividad de la renina plasmática

Corregir hipokalemia

Consumir un dieta normosódica durante los días previos

Suspender diuréticos, tres a cuatro semanas antes de la prueba

Suspender antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, seis semanas antes de la prueba

Suspender antihipertensivos que interfieran con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

Reemplazar (si es necesario) los antihipertensivos habituales por doxazosina y bloqueadores de canales de calcio de larga acción

Pruebas de confirmación

Si la prueba de tamización es positiva, se debe realizar una prueba confirmatoria [2]. El propósito de estas pruebas es demostrar que el exceso de secreción de aldosterona es autónomo del sistema renina-angiotensina. La secreción de aldosterona es dependiente de la angiotensina en la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático, pero no en los pacientes con adenoma adrenal [4]. Son varias las pruebas que se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario y se describen a continuación.

Carga oral de sodio

Esta prueba tiene resultados inconsistentes por la pobre estandarización y la pobre adherencia de los pacientes al protocolo [42]. Una vez que la hipertensión arterial está controlada y la hipokalemia, si estaba presente, ha sido corregida, los pacientes reciben durante tres días una dieta suplementada con 10 g de cloruro de sodio al día. Debido a que este alto aporte de sal puede incrementar la kaliuresis y provocar hipokalemia, los niveles de potasio se deben monitorizar diariamente y se suplementará potasio según los resultados. Al tercer día se recoge la orina de 24 horas para determinar la aldosterona, el sodio y la creatinina, y también se mide la concentración plasmática de aldosterona. La excreción de sodio debe ser >200 mEq/día para confirmar una sobrecarga adecuada del mismo. Si la concentración de la aldosterona plasmática es >10 ng/dL, la concentración de aldosterona en orina es >20 μ g/24 horas, o ambas, se considera que hay una secreción autónoma de aldosterona. Esta prueba posee una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93% [43].

Prueba de infusión de solución salina

Consiste en la administración, tras ayuno nocturno y con el paciente en decúbito, de 500 mL/hora de una solución salina isotónica durante 4 horas. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se deben monitorizar estrechamente. Los niveles de aldosterona plasmática en individuos normales descienden por debajo de 5 ng/dL; por su parte, la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario mantienen niveles >10 ng/dL, aunque algunos con hiperaldosteronismo idiopático pueden presentar cifras entre 5 ng/dL y 10 ng/dL [44, 45].

Prueba de supresión con fludrocortisona

Una alternativa a la prueba de infusión salina es la prueba de supresión con fludrocortisona, aunque es más cara y compleja [46]. La concentración de aldosterona plasmática se mide en condiciones basales y después de cuatro días de administrar fludrocortisona (0,1 mg cada cinco horas) junto con un suplemento de 6 g de cloruro de sodio. Las muestras de sangre se toman al quinto día a las 8 horas de la mañana. La prueba se considera positiva cuando la concentración de aldosterona plasmática mantiene valores >6 ng/dL [24]. Se han descrito alargamientos del QT y deterioro de la función ventricular izquierda durante su realización, por lo que tanto esta prueba como la de infusión salina se deben monitorizar cuidadosamente en ancianos, y se deben evitar en pacientes con hipertensión severa, insuficiencia cardíaca severa, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio [47].

Prueba con captopril

En la prueba con captopril se determina la concentración de aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmática antes y 90 a 120 minutos después de la administración de 25 mg a 50 mg de captopril por vía oral [25]. La respuesta normal es una disminución de la

concentración de aldosterona plasmática y un incremento de la actividad de renina plasmática, mientras que en el hiperaldosteronismo primario no se modifican [42, 48]. Los trabajos recientes muestran para esta prueba una sensibilidad y especificidad semejantes a las de la infusión salina cuando el paciente hace una dieta rica en sodio, y superiores si el paciente sigue una dieta hiposódica.

En la **figura 5** se observa un diagrama de flujo para la tamización del hiperaldosteronismo primario.

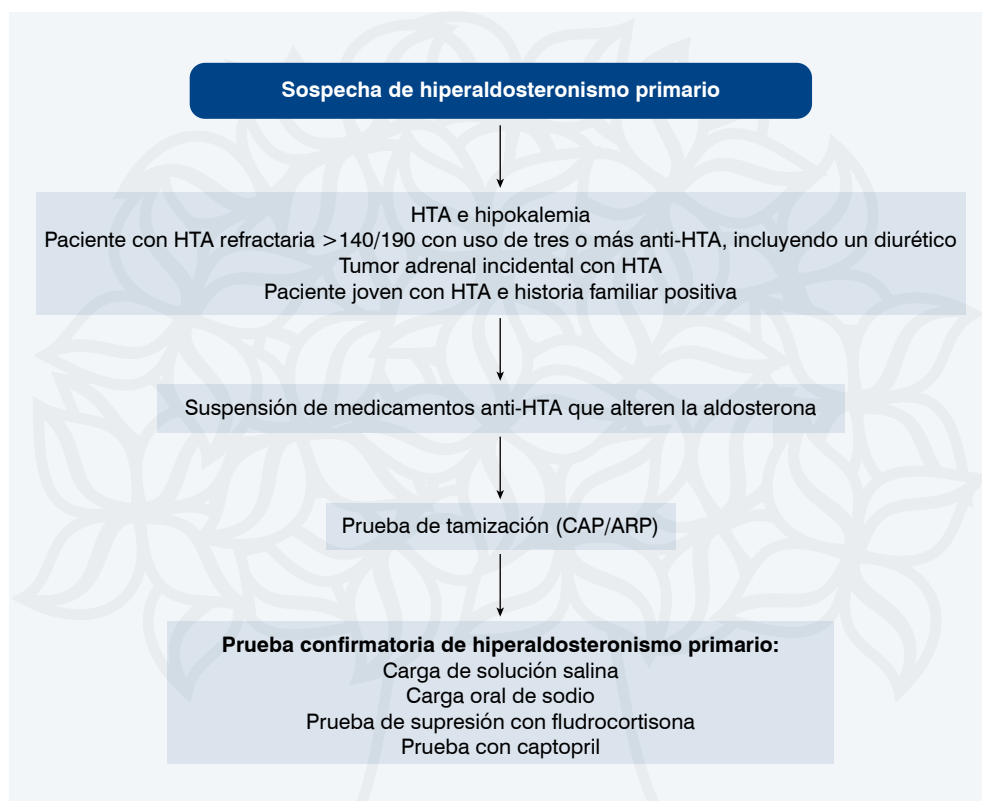


Figura 5. Tamización de hiperaldosteronismo primario. Modificado de **Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, et al.** The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 305-311 [2]. *Convenciones:* HTA: hipertensión arterial; CAP/ARP: relación entre la concentración de aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmática.

Diagnóstico de los subtipos de hiperaldosteronismo primario

Una vez que se confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, es necesario determinar su etiología, lo cual es importante para la toma de decisiones terapéuticas [1].

Prueba postural

Esta prueba busca clasificar el hiperaldosteronismo primario de acuerdo con la respuesta de los pacientes a la angiotensina II. Generalmente se usa en el diagnóstico diferencial del hiperaldosteronismo primario y es especialmente útil para diferenciar entre el hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona. En la prueba postural, se toman

muestras para aldosterona plasmática y actividad de renina plasmática con el sujeto acostado y después de dos horas de haber permanecido de pie. En los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático, la aldosterona generalmente aumenta con los cambios de postura, porque el sistema renina-angiotensina no está totalmente suprimido. Por el contrario, en los pacientes con adenoma productor de aldosterona, los niveles de aldosterona generalmente disminuyen en paralelo con la secreción circadiana de cortisol. La exactitud de estas pruebas aumenta con la medición simultánea de los niveles plasmáticos de cortisol. El valor predictivo de la prueba postural para distinguir entre el hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona es cercano al 90% [1] (ver **figura 6**).

Prueba de supresión con dexametasona

Esta prueba se emplea tradicionalmente para el diagnóstico del hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides, dado que la producción de aldosterona está bajo control de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). En esta prueba se realizan mediciones basales de aldosterona y de cortisol, y después de dos a cuatro días de ingerir dexametasona (2 mg/día). La prueba se considera positiva cuando los niveles de aldosterona se mantienen sobre 4 ng/dL. Para asegurar la confiabilidad de la prueba, es necesario confirmar la supresión del cortisol plasmático a una concentración inferior a 2,5 µg/dL [1].

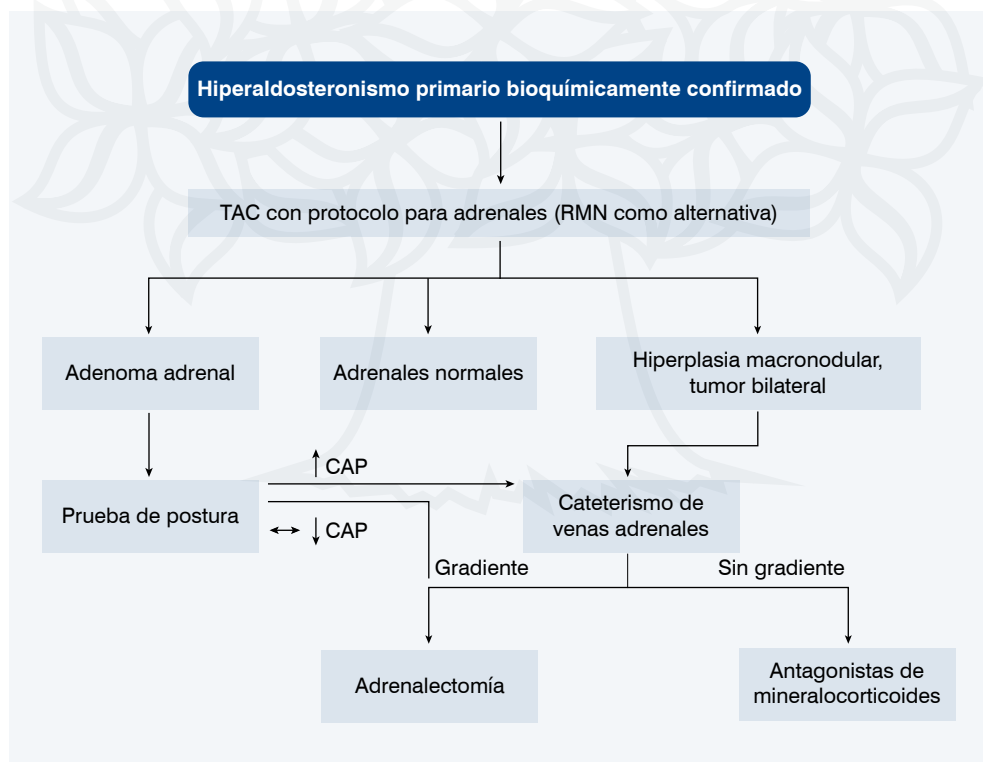


Figura 6. Diagnóstico diferencial y tratamiento del hiperaldosteronismo primario. Modificado de **Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, et al.** The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 305-311 [2]. Convenciones: CAP: concentración de aldosterona plasmática; TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear.

Determinación de 18-hidroxicortisol y de 18-oxocortisol

En pacientes con hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides, con adenoma productor de aldosterona o con hiperplasia adrenal primaria se encuentran niveles altos de 18-hidroxicortisol y de 18-oxocortisol, pero no en pacientes con hiperaldosteronismo idiopático. En pacientes con hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides, el aumento puede ser más de 10 veces el valor normal, en cambio, en el adenoma productor de aldosterona y en la hiperplasia adrenal primaria el aumento es discreto [1].

Prueba genética para hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides

En la actualidad es posible realizar la determinación del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 para el diagnóstico de hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides. La detección se puede realizar por la técnica de Southern blotting o por PCR [1]. Estas pruebas aún no se encuentran disponibles en el medio.

Estudios de imaginología

Tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear

Después de la confirmación del hiperaldosteronismo primario, se deben realizar estudios de imaginología para identificar posibles lesiones en adrenales. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear son de valor limitado, ya que muchas lesiones en el síndrome de Conn son tan pequeñas (<5 mm) que pueden pasar desapercibidas [2]; sin embargo, son los estudios de elección como primera imagen anatómica, pues en el 20% de los casos se logra la identificación de la lesión sin la necesidad de realizar procedimientos invasivos [2]. La tomografía de alta resolución con cortes de 2 mm a 3 mm representa la mejor técnica disponible para la identificación de nódulos adrenales que pueden corresponder a adenomas, hiperplasia adrenal unilateral o hiperplasia adrenal bilateral [49-51]. En los pacientes con hiperplasia adrenal idiopática, las glándulas suprarrenales pueden aparecer aumentadas de tamaño en forma bilateral, pero también pueden ser de tamaño normal. Los adenomas aparecen como una masa unilateral de baja densidad, generalmente menor de 2 cm de diámetro, y hasta el 42% son menores de 6 mm de diámetro [4]. La detección de un nódulo mayor de 4 cm hace sospechar la presencia de un carcinoma suprarrenal. Cuando se evidencia por TAC una lesión única mayor de 2 cm y con bioquímica concluyente, esta lesión podría ser diagnóstica de adenoma productor de aldosterona. El mayor problema con la TAC es cuando la bioquímica no es concluyente para hiperaldosteronismo primario y la presencia de un incidentaloma se puede confundir con un adenoma [52]. Además, una hiperplasia micro-macronodular con un nódulo dominante puede llevar a un falso diagnóstico de adenoma.

La resonancia magnética nuclear no parece ofrecer ventajas sobre la TAC, ya que es más costosa y tiene menos resolución espacial que la TAC [4]. En el 80% de los casos en los que no se logra determinar una lesión o las imágenes son inconclusas, está indicado el cateterismo de venas adrenales, el cual se considera el estándar de oro para el diagnóstico diferencial de los subtipos de hiperaldosteronismo [2].

Cateterismo de venas adrenales

El cateterismo de venas adrenales se considera el método más fiable para el diagnóstico de la producción unilateral de aldosterona [53], como ocurre en los casos de adenoma adrenal

primario o de hiperplasia unilateral primaria, en las cuales la prueba tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% [29], y sería el único método eficaz para la detección de microadenomas. El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas adrenales y la cava inferior [25]. En los centros con experiencia, las complicaciones ocurren en menos del 2,5% de los pacientes [24].

En este procedimiento se toman muestras de las dos venas adrenales y de la vena cava inferior, en las cuales se miden las concentraciones de aldosterona y de cortisol; para confirmar el cateterismo, la relación del cortisol de la vena adrenal/vena cava inferior típicamente es mayor de 10:1. Para minimizar la posibilidad de falsos positivos, de ser posible, se deben suspender todos los medicamentos que reduzcan los niveles de aldosterona (ver **tabla 3**) y se debe corregir la hipokalemia [4], y para minimizar las fluctuaciones hormonales producidas por el estrés, 30 minutos antes de la cateterización se debe iniciar una infusión de 50 mg de cosyntropin (ACTH) por hora, y ésta se debe continuar durante el procedimiento [54, 55].

En los pacientes con adenoma adrenal primario, el promedio de la relación aldosterona corregida al cortisol (concentración de aldosterona plasmática/cortisol) en el lado comprometido, cuando se compara con la relación concentración de aldosterona plasmática/cortisol del lado sano, es 18:1. Un valor de corte de la relación concentración de aldosterona plasmática/cortisol del lado de mayor producción al de menor producción de aldosterona $>4:1$, se usa para indicar un exceso unilateral de aldosterona. En los pacientes con hiperplasia adrenal idiopática, el promedio de la relación concentración de aldosterona plasmática/cortisol es 1,8:1 (lado mayor: lado menor); una relación $<3:1$ es sugestiva de hipersecreción bilateral. La mayoría de los pacientes con producción unilateral de aldosterona tienen la relación concentración de aldosterona plasmática/cortisol >4 ; por su parte, las relaciones entre 3 y 4 representan una zona gris [29].

Esta técnica tiene índices altos de fracasos, por lo que se requiere una considerable experiencia del radiólogo intervencionista para minimizarlos; dado que la técnica está exenta de riesgos, se debe reservar para aquellos pacientes con un probable adenoma productor de aldosterona que no se pudo localizar por técnicas no invasivas [25].

Algunos autores sugieren omitir la realización del cateterismo de venas adrenales y realizar adrenalectomía en pacientes menores de 50 años, con tamización hormonal y prueba confirmatoria positivas para hiperaldosteronismo e imagen de adenoma adrenal en la TAC o en la resonancia magnética mayor de 2 cm, pero no hay estudios clínicos que aporten evidencia sólida, por lo que actualmente las guías aconsejan realizar siempre cateterización quirúrgica de venas adrenales.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es prevenir la morbimortalidad asociada con la hipertensión arterial, las alteraciones hidroelectrolíticas y el daño cardiovascular. La aproximación terapéutica del hiperaldosteronismo primario depende del subtipo etiológico, como se observa en la **figura 6**.

Quirúrgico

La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes con adenoma adrenal primario e hiperplasia adrenal unilateral, en quienes se realiza adrenalectomía unilateral. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección, puesto que presenta menos complicaciones y los períodos de hospitalización y de recuperación son más cortos [56-58].

Esta cirugía cura el hiperaldosteronismo primario en el 33% al 72% de los pacientes y lo mejora el 40% al 50% de los pacientes. Cuando la adrenalectomía se realiza luego de la demostración del exceso de aldosterona lateralizada, la tasa de cura de la hipertensión (pacientes que se curan o experimentan mejoría en el control de la presión arterial) es de aproximadamente 82% y los valores bioquímicos del hiperaldosteronismo primario se resuelven en el 100% [59]. Cuando los antihipertensivos no se pueden retirar luego de la adrenalectomía, el número o dosis de los mismos se puede reducir considerablemente, se puede resolver la hipertensión resistente, o ambas [59]. La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario atribuible a adenoma adrenal primario, quienes se pueden curar con cirugía, tienen tumores pequeños o muy pequeños [4].

Los factores que pueden predecir la respuesta de la presión arterial a la cirugía incluyen la duración de la hipertensión [60] y la presencia de remodelamiento vascular [59]. Toda la evidencia disponible soporta que mientras más temprano se realice el diagnóstico y la adrenalectomía, es mejor la respuesta clínica del paciente [4].

La falla en la cura del hiperaldosteronismo primario puede ser el resultado de un diagnóstico inadecuado (por la no realización de cateterismo de arterias adrenales o por interpretación incorrecta de los resultados), del desarrollo de adenomas adrenales bilaterales o de la presencia de hipertensión arterial esencial concomitante (20% al 30% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tiene hipertensión arterial esencial) [4].

Prequirúrgicamente el paciente debe recibir tratamiento con antagonistas de la aldosterona durante al menos tres a cuatro semanas, para normalizar los niveles de potasio y minimizar el hipoaldosteronismo postoperatorio [61].

Farmacológico

El tratamiento farmacológico es la terapia de elección para los pacientes con hiperplasia adrenal idiopática y para aquellos con adenoma adrenal primario que no se pueden someter a tratamiento quirúrgico.

Espironolactona. La espironolactona, un antagonista de la aldosterona al competir por su receptor, es el fármaco que se usa tradicionalmente. Las dosis iniciales están entre 200 mg/día y 400 mg/día, repartidas en dos a cuatro tomas, para disminuir posteriormente a una dosis de mantenimiento entre 25 mg/día y 200 mg/día, con la cual se alcanza un control eficaz de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Este medicamento puede producir efectos adversos como la intolerancia digestiva, la ginecomastia, la disfunción eréctil, la disminución de la libido y las irregularidades menstruales [62].

Eplerenona. La eplerenona es un nuevo antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides que no presenta los efectos adversos descritos de la espironolactona; la dosis suele estar entre 50 mg/día y 400 mg/día [63].

Amilorida-triamtereno. Otras alternativas de tratamiento son la amilorida y el triamtereno, fármacos que impiden la acción de la aldosterona al inducir un bloqueo del canal epitelial de sodio en los riñones, impidiendo la retención de sodio y la pérdida de potasio. Las dosis de amilorida están entre 5 mg/día y 20 mg/día, repartidos en dos tomas, y la de triamtereno en torno a 100 mg/12 horas, generalmente asociado a hidroclorotiazida. Frecuentemente se precisa un segundo fármaco antihipertensivo, siendo muy eficaz la asociación de tiazidas a dosis bajas. También se pueden utilizar antagonistas del calcio. Por su parte, el uso de inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina no es aconsejable en la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario [25, 62].

Diagnóstico diferencial del hiperaldosteronismo primario

El diagnóstico diferencial del hiperaldosteronismo primario se debe hacer con otras causas de hipertensión arterial secundaria de base mineralocorticoide, bien por activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con hipersecreción secundaria de aldosterona (formas hipertensivas de hiperaldosteronismo secundario, fundamentalmente la hipertensión arterial renovascular) o por secreción de otros mineralocorticoides (hipertensión arterial mineralocorticoide monogénica) [25].

Conclusiones

La búsqueda activa de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, predominantemente en los pacientes con hipertensión arterial de difícil control, con hipokalemia o ambas, puede ofrecer alternativas quirúrgicas a los pacientes con esta enfermedad, además de una potencial cura en la mayoría de ellos. La tamización de hiperaldosteronismo es benéfica, particularmente cuando la hipertensión es severa o resistente al tratamiento, ya que la remoción de adenomas primarios adrenales puede mejorar el control de la presión arterial con suspensión o con reducción significativa del número y la dosis de medicamentos antihipertensivos.

Bibliografía

1. Fardella CE, Mosso L, Carvajal C. Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial secundaria: artículo de revisión. *Bol. Esc. Med* 2005; 30: 17-24.
2. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 305-311.
3. Bloch MJ, Basile JN. Primary hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension may be less prevalent than previously reported: evidence against an epidemic. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 655-657.
4. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 485-495.
5. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997; 95: 1471-1478.
6. Neves MF, Schiffrin EL. Aldosterone: A risk factor for vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 59-65.
7. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-933.
8. Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 24-32.
9. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-1364.
10. Pu Q, Neves MF, Virdis A, Touyz RM, Schiffrin EL. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension* 2003; 42: 49-55.
11. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008; 26: 613-621.
12. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23-27.
13. Schupp N, Queisser N, Wolf M, Kolkhof P, Barfacker L, Schafer S, et al. Aldosterone causes DNA strand breaks and chromosomal damage in renal cells, which are prevented by mineralocorticoid receptor antagonists. *Horm Metab Res* 2010; 42: 458-465.
14. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Scognamiglio R, Pietra M, Pessina AC. Left ventricular systolic function in primary aldosteronism and hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 2075-2077.
15. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kecec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802-1810.

16. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Naldini E, Colussi GL, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638-2645.
17. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, Porteri E, Monteduro C, Guelfi D, et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1439-1444.
18. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 425-431.
19. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985-992.
20. Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802.
21. Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, Renfro KY, Calhoun DA. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation* 2004; 109: 2857-2861.
22. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-1697.
23. Rossi GP. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 385-400.
24. Arnao-Morales B, Soto-González A, Feijoo Fuentes L. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Guías Clínicas Fistera. 2004. <http://www.fistera.com/guias-clinicas/hiperaldoesteronismo-primario-secundario/>. Consultado el 2 de noviembre de 2011.
25. Mories-Álvarez MT. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Pseudohiperaldosteronismo. Otros trastornos por exceso de mineralocorticoides. *Medicine* 2008; 10: 976-985.
26. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248.
27. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5070-5076.
28. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-459.
29. Young WF Jr. Endocrine hypertension. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008, pp. 522-530.
30. 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: 3266-3281.
31. Montori VM, Young WF, Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 619-632, xi.
32. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699-705.
33. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897-902.
34. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 896-902.
35. Rossi GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 313-332, vii-viii.
36. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-1593.
37. Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, Ferri C, Letizia C, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 2010; 28: 1892-1899.
38. 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: 2293-2300.
39. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 887-893.
40. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Muggellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 2007; 30: 111-117.
41. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3266-3270.
42. Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001; 37: 1440-1443.

43. Young WE, Jr., Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 96-110.
44. Young WE, Jr. Primary aldosteronism: management issues. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 61-76.
45. Arteaga E, Klein R, Biglieri EG. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *Am J Med* 1985; 79: 722-728.
46. 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: 2618-2623.
47. Schirpenbach C, Reincke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 220-227.
48. Castro OL, Yu X, Kem DC. Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 39: 935-938.
49. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 495-511.
50. 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: 156-169.
51. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050.
52. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526-4533.
53. Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 2008; 26: 989-997.
54. Young WE, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235.
55. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, Kem DC, Ganguly A, Kramer NJ, et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* 1979; 90: 386-395.
56. Toniato A, Bernante P, Rosse GP, Piotto A, Pelizzo MR. Laparoscopic versus open adrenalectomy: outcome in 35 consecutive patients. *Int J Surg Investig* 2000; 1: 503-507.
57. Jeschke K, Janetschek G, Peschel R, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results. *Urology* 2003; 61: 69-72; discussion 72.
58. Meria P, Kempf BE, Hermieu JE, Plouin PF, Duclos JM. Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *J Urol* 2003; 169: 32-35.
59. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51: 1366-1371.
60. Obara T, Ito Y, Okamoto T, Kanaji Y, Yamashita T, Aiba M, et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1992; 112: 987-993.
61. Sawka AM, Young WE, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 258-261.
62. Bubbar CD, Blackburn DE, Wilson MP, Wilson TW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension due to primary aldosteronism: a case for exclusion. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 129-132.
63. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelas ED, Anagnostis P, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 509-515.