

CARDIOLOGÍA

MUESTREO VENOSO ADRENAL EN PACIENTE CON HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: REPORTE DE CASO

Esteban Soto Herrera*
Luis Abel Gutierrez Jaikel**
René Salazar Sandí***

SUMMARY

Primary hyperaldosteronism is the most frequent cause of secondary arterial hypertension. The clinical management has evolved significantly during the past 50 years. The adrenal vein sampling for the differentiation of bilateral adrenal hyperplasia from the aldosterone tumor or the unilateral adrenal hyperplasia is very important because treatment differs and nowadays it is the method of choice due to the 50% of sensitivity reached by the computerized tomography in differentiating these pathologies. In the present case,

the use of this procedure is used in a 36 years old patient with left aldosteronome that was not well defined in the radiologic images.

Key words: Primary hyperaldosteronism, adrenal vein sampling, secondary arterial hypertension, aldosterone tumor, Conn syndrome.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta el caso de un paciente de 36 años de edad, mecánico

automotor, con antecedente de hipertensión arterial en sus padres, tabaquista de cinco paquetes año suspendido un año antes de la consulta. Padece de hipertensión arterial desde hace siete años, en tratamiento diario con Hidralazina 50 mg, amlodipina 5 mg, hidroclorotiazida 25 mg, atenolol 25 mg, e Irbesartan 150 mg. Recurre al servicio de emergencias del Hospital San Rafael de Alajuela por dolor precordial irradiado a ambos brazos, náusea, cefalea intensa y parestesias en miembros

* Médico Asistente Especialista en Endocrinología, Especialista en Cardiología. Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica.

** Médico Asistente Especialista en Cardiología Intervencionista, Hospital México, San José, Costa Rica.

*** Médico Asistente General. Universidad Latina, San José, Costa Rica. Correo electrónico: rsalazar90@msn.com.

superiores. En el examen físico se documenta presión arterial de 200/100 mmHg sin ninguna anormalidad, el electrocardiograma reporta ondas T invertidas en derivaciones inferiores laterales con estudios subsecuentes sin cambios, Troponina I: 128.9 ng/dl y una radiografía de tórax con cardiomegalia grado 3. La impresión diagnóstica es un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST con clasificación de TIMI descrita como de alto riesgo. Recibió tratamiento antitrombótico e infusión con nitroglicerina a dosis máximas sin cambios en su presión arterial. Se realizó ecocardiografía la cual evidenció: 1) Miocardiopatía hipertensiva tipo 3 (Septal asimétrica y pared lateral) no obstructiva. 2) Función sistólica normal, fracción de eyección en 50-55%. 3) Disfunción diastólica tipo 2 y dilatación leve/moderada de la aurícula izquierda. El paciente es hospitalizado en el servicio de medicina interna donde cursa asintomático pero con presiones arteriales elevadas de difícil control alrededor de los 160/100 mmHg, a pesar de agregarle a su tratamiento de base alfa metil dopa 500 mg cada seis horas y elevar la dosis de hidralazina a 100 mg TID, además se estudió el sodio y el potasio séricos, los cuales se encontraban en

140,9 mmol/L y 3,05 mmol/L respectivamente, debido a estos resultados y el difícil manejo de farmacológico de la presión arterial, se decidió indagar por hipertensión arterial secundaria y se indicaron más exámenes de gabinete y laboratorio, así como el inicio de espironolactona 100 mg BID para compensar la hipokalemia e intentar controlar la presión arterial. Los exámenes iniciales midieron un TSH: 2,25 µUI/ml en nivel fisiológico, cortisol sérico 19, 5 µg/dl en am sobre el límite superior y en 85,4 µg en orina de 24 horas, dentro de rango normal. El ultrasonido doppler de carótidas no reportó datos patológicos. Por lo tanto se indica en un segundo internamiento para realizar una tomografía computarizada de abdomen con medio de contraste con énfasis en suprarrenales, la que el radiólogo describe con glándula adrenal derecha de dimensiones normales, pero la suprarrenal izquierda de características heterogéneas con aumento de diámetro (4,5 cm x 2,8 cm) con imagen nodular en cara aórtica con captación heterogénea e intensa del medio de contraste (77 Unidades de Hounsfield). Se envían concomitantemente mediciones en suero de aldosterona, actividad plasmática de renina y en orina de adrenalina, noradrenalina, dopamina, metanefrinas, normetanefrinas y

3-metaoxitirimina. Los resultados de los simpaticomiméticos y sus metabolitos resultaron dentro de rangos fisiológicos. Pero al contrario, previa suspensión de espironolactona y el Irbesartan con tres semanas de anticipación, se miden los niveles en posición acostada y de pie de aldosterona sérica (27,5 ng/dl y 44,9 ng/dl respectivamente) y la actividad de renina plasmática (2,3 ng/ml*h acostado y 4,7 ng/ml*h de pie), todos en valores superiores al deseado, excepto por el valor de renina acostado que se encuentra cerca del límite superior. Al calcular la relación de aldosterona/ actividad de renina plasmática (ARR) en posición acostada el resultado es 11.95, inferior al punto de corte esperado de 20-30 ng/dl por cada ng/ml*h para hiperaldosteronismo pimario. Consiguientemente se coordinó con especialista en hemodinamia un muestreo venoso adrenal con acceso femoral derecho 6 F para tomas selectivas ambas venas tanto renales como suprarrenales con resultados que indicaron lateralidad adrenal izquierda con niveles de aldosterona mayores a 140 ng/dl en contraste con la derecha reportada en 32 ng/dl. El paciente es internado para la realización de adrenalectomía izquierda laparoscópica y se documenta preoperatoriamente un deterioro en las pruebas de función renal con un aumento

de la creatinina sérica mayor a 0,5 mg/dl, situándose en 1,8 mg/dl. Este resultado fue valorado por el especialista en nefrología quien sugirió una necrosis tubular aguda por uso de espironolactona a altas dosis. La cirugía transcurrió sin complicaciones con una recuperación pos operatorio adecuado. Se egresa con amlodipina 5 mg c/12 h, hidroclorotiazida 25 mg y espironolactona 100 mg cada día, además de lovastatina 20 mg diarios para su dislipidemia. A las tres semanas, en la cita control, el paciente había perdido 5 kg de peso, presentaba cifras tensionales de 130/88 mmHg se mantuvieron las dosis antihipertensivas y se suspendió la hidroclorotiazida.

DISCUSIÓN

El hiperaldosteronismo primario es una entidad patológica responsable de producir alrededor del 10% de los casos hipertensión arterial (HTA),¹⁵ que se debe sospechar en pacientes con cifras tensionales al diagnóstico mayores a 160/100 mmHg, resistente a múltiples fármacos, HTA con hipokalemia la cual en ocasiones se manifiesta con el uso de diuréticos.¹¹ Estas características se denotaron desde los primeros días del internamiento en este paciente joven, con múltiples tratamientos para su hipertensión difícil de controlar, sin otras

comorbilidades previas pero con hipokalemia y un pH cercano a la alcalosis de una fuerte posibilidad de que se tratara de hipertensión arterial secundaria y la etiología más probable sugería un hiperaldosteronismo dada la presentación sindrómica así descrita por Conn en 1955². El paso siguiente fue realizar el tamizaje con las mediciones de aldosterona sérica y la actividad de renina plasmática y analizar su relación, sin embargo este procedimiento en nuestro centro tarda ya que se debe enviar la muestra a otro servicio de salud, por lo que se procede a pesar de la fuerte sospecha diagnóstica a descartar otras causas de esta condición y se realizan las mediciones en plasma de la función tiroidea, el cortisol y metanefrinas en orina los cuales se encontraban en rangos normales y fortalecían la probabilidad de un hiperaldosteronismo primario. Al mismo tiempo se evaluó el estado estructural cardiaco y el compromiso renal los cuales ya se encontraban afectados con miocardiopatía hipertensiva, disfunción diastólica y microalbuminuria. En la tomografía de abdomen se logró documentar la masa adrenal izquierda y reportó una vascularidad renal normal. Este procedimiento es fundamental realizarlo ante una relación de aldosterona sérica/actividad

renina plasmática mayor a 20 y es muy útil en detectar carcinoma adrenocortical, la que se sospecha en masas grandes, muy vascularizadas con retención prolongada del medio de contraste y caracterizadas con unidades de Hounsfield altas mayores a 10 con aumento de riesgo en relación con el incremento de este valor.⁷ Al obtener los resultados se encontró con la paradoja que la renina no se encontraba suprimida de la forma clásica esperada para un supuesto hiperaldosteronismo primario, a pesar de cerciorar que la muestra se tomara con tres semanas de suspensión de los medicamentos antihipertensivos y la muestra se tomará en la mañana con 30 minutos previos de haber permanecido sentado en reposo como se encuentra indicado, para evitar variaciones posturales de la aldosterona.²⁰ El problema ante esta situación es que es simple eliminar todos los medicamentos que pueden alterar las niveles de aldosterona o renina, principalmente los que elevan la renina¹⁷ (Cuadro 1) en un paciente con hipertensión moderada sin una significante repercusión al estado de su salud, pero en el caso de pacientes en los cuales la hipertensión representa una amenaza a su salud inmediata, es preferible controlarlos con los siguientes medicamentos, los cuales no interfieren con el sistema renina angiotensina

Cuadro 1. Medicamentos que alteran la renina o aldosterona séricas.

Bloqueadores β -adrenérgicos ^a	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I
Agonistas α -2 de acción central ^a	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
Antiinflamatorios no esteroideos ^a	Bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos
Diuréticos excretores de potasio	Inhibidores de la renina
Diuréticos ahorradores de potasio	

a Inhibidores de la renina

Cuadro 2. Fármacos con mínimos efectos en niveles de aldosterona sérica

Fármaco	Dosis	Comentarios
Verapamilo lenta acción	90-120 mg BID	Se puede combinar con otros tratamientos de esta lista
Hidralazina	10-12.5 mg BID	Iniciar a dosis bajas
Prazosina	0.5-1 mg BID, TID	Indagar por Hipotensión ortostática
Doxasozina	1-2 mg cada 24 h	Indagar por Hipotensión ortostática
Terazosina	1-2 mg cada 24 h	Indagar por Hipotensión ortostática

aldosterona (Cuadro 2).⁵

El procedimiento recomendado a seguir es la confirmación diagnóstica por medio de una prueba dinámica de la verdadera existencia de un hiperaldosteronismo bioquímico, para lo cual se puede elegir entre cuatro pruebas disponibles y la elección se debe basar según el costo, el deseo del paciente y la experiencia del centro tomando como elemento de precaución el uso de cargas de sodio orales o intravenosas en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión mal controlada (Cuadro 3).⁵ En el presente caso, dicha intervención no se realizó debido a que las pruebas disponibles en el centro de salud se encontraban contraindicadas por sus comorbilidades.

El otro elemento de confusión es que debido al falso negativo

obtenido en la ARR se planteó la posibilidad de un reninoma con hiperaldosteronismo secundario o bien que la cardiopatía estructural estuviera comprometiendo la irrigación renal y esto provocara el aumento de la renina, lo que se encontraba apoyado con las pruebas de función renal en deterioro así como la microalbuminuria en 278 mg en 24 horas, como se ha reportado ya en la literatura,^{8,14,22} si bien se manejó con el criterio del nefrólogo de que tal daño se debiera a las altas dosis de espironolactona. Dada la duda sobre las dimensiones de la masa adrenal ya que no fue cuantificada en el reporte de radiología y debido a que la tomografía solamente tiene un 78% de sensibilidad y 75% de especificidad para detectar hiperaldosteronismo unilateral,

por su mala capacidad para detectar microadenomas (<1 cm) y que suele pasar por alto la hiperplasia bilateral, aún con tomografía computarizada de multidetección de última generación;¹⁶ se prosiguió por lo tanto a relacionar los datos radiológicos con el muestreo venoso adrenal, el estándar de oro con 95% de sensibilidad y 100% de especificidad para tales fines,⁶ con lo que se detalló una clara lateralización de la secreción de aldosterona del mismo lado de la masa adrenal vista por imágenes. Esto es de suma importancia de definir con certeza debido a que los pacientes con hiperaldosteronismo primario unilateral se ven beneficiados de un mejor control antihipertensivo posterior a la remoción de la masa e incluso entre un 30-60% son curados de esta, siendo esta

Cuadro 3. Pruebas dinámicas confirmatorias de hiperaldosteronismo primario

Prueba dinámica	Procedimiento	Interpretación	Consideraciones
Carga oral de sodio	6g/d de sal por 3 días con toma de orina por 24 h a partir de la mañana del tercer día. Se debe agregar cloruro de potasio para evitar hipokalemia.	Aldosterona en orina >12-14 $\mu\text{g}/24\text{h}$ confirma el diagnóstico. Se debe verificar sodio urinario.	Pruebas contraindicadas en hipertensión severa mal controlada, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, arritmia cardiaca, hipokalemia severa.
Prueba de infusión de sodio	En decúbito desde una hora previa a la infusión intravenosa de 2 litros de suero salino 0.9% en 4 h comenzando a las 8 am. Presión arterial y frecuencia cardíaca monitorizada. Medir renina, aldosterona, cortisol y potasio plasmáticos basal y a las 4 h.	Aldosterona plasmática a las 4h >10 ng/dl es diagnóstica, 5-10 ng/dl indeterminado y <5ng/dl descarta la patología.	
Prueba de supresión con fludrocortisona	Dosificar 0.1 mg de fludrocortisona cada 6 h por 4 d VO junto con aporte de sal 1 g con comidas TID y cloruro de potasio para mantener kalemia en 4 mmol/L medida c/6h y natriuria de 3 mmol/kg peso corporal. Al cuarto día medir cortisolemia a las 7 y 10 am, Aldosterona sérica y Actividad de renina plasmática a las 10 am.	Diagnóstico con aldosterona >6 ng/dl si renina <1 ng/ml hora junto con cortisolemia 10 am menor que a las 7 am para excluir estímulo por ACTH	Realizar con paciente hospitalizado. Los argumentos a favor de esta intervención son: mayor sensibilidad, la menor carga de sodio por lo que se evitan alteraciones no reninémicas del valor de aldosterona, se controlan más los niveles de potasio y se mide la posible respuesta de la ACTH medida indirectamente a través del cortisol.
Prueba con captoril	Con el paciente sentado previamente por una hora, se prosigue a dosificar 25-50 mg de captoril VO. Se miden niveles séricos basales y a 1 o 2 h de aldosterona, cortisol y actividad de renina plasmática.	Supresión de aldosterona en > 30% en pacientes normales pero no así en hiperaldosteronismo primario con renina suprimida. En ocasiones sí se denota supresión en los casos de hiperaldosteronismo primario bilateral	Aumento de cantidad de falsos negativos

Funder et al. Management of patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(9):3266-3281

probabilidad la más alta en aquellos con un diagnóstico temprano de su condición,^{13,18,19} en contraste con los pacientes con hiperplasia bilateral, quienes responden muy mal a la cirugía y en cambio se les debe ofrecer terapia médica con antagonistas mineralocorticoides como primera opción.²³ Se debe tomar en cuenta que hay excepciones

para la realización del muestreo venoso adrenal, la primera es que el paciente y las condiciones no sean aptas para realizar una cirugía, ya que el estudio pierde utilidad, además, en los casos de pacientes menores de 40 años con un masa adrenal identificada detalladamente por imágenes radiológicas, con hipertensión de inicio reciente y una glándula

contralateral morfológicamente normal, se puede prescindir del estudio, pero persistiría un pequeño riesgo de fallo, si existiera un microadenoma funcionante en la glándula aparentemente sana. Además, en los casos de masas grandes adrenales en los que se sospeche carcinoma adrenocortical se puede proceder a la extirpación

quirúrgica directamente.¹⁷ Por último, es importante recalcar también que 1% de los hiperaldosteronismos primarios es debido a la variante de hiperaldosteronismo familiar tipo I y II. Estos pacientes tienen la característica de presentarse a edades muy jóvenes con hipertensión resistente al tratamiento, antecedentes familiares de hipertensión y accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos en familiares menores a 50 años.¹² A este subgrupo se les debe detectar primero la mutación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa y electroforesis.¹⁰ El tratamiento se basa en glucocorticoides de larga acción que pueden ser asociados a antagonistas mineralocorticoides para lograr metas tensionales.⁵ La variante tipo dos no responde a este tratamiento y a veces se presenta como aldosteronoma.⁷ Existen diversos protocolos para la implementación de un muestreo venoso adrenal. En primera instancia, se debe preparar al paciente con la adecuada medicación antihipertensiva señalada en el (Cuadro 2), empero en pacientes con HTA-III se pueden utilizar también, diuréticos, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, y antagonistas de los receptores de la angiotensina

II tipo 1, siempre y cuando la renina se mantenga suprimida y haya lateralización del nivel de aldosterona en las muestras venosas adrenales. La hipokalemia siempre debe ser corregida previo a la toma debido a la supresión que ejerce sobre la secreción de aldosterona y los diuréticos ahorradores de potasio se deben evitar por completo con una suspensión previo al examen de 4-6 semanas.¹⁷ Las tomas se debe realizar por un radiólogo intervencionista o bien un especialista entrenado en muestreos de vasos sanguíneos de difícil acceso tal como en nuestro caso. Las tomas se pueden realizar secuencial o simultáneamente de ambas venas adrenales y con la administración continua de cosintropina, también se puede administrar cosintropina luego del primer muestreo en condición basal y realizar una segunda toma tras la administración del análogo de la hormona corticotropa (ACTH), por último el muestreo se puede realizar sin ninguna estimulación, pero se debe procurar realizarlo en horas de la mañana, en posición supina para evitar aumentos de la ACTH endógena la cual en ocasiones produce mayor estímulo sobre el tejido adrenal sano que sobre el aldosteronoma aumentando los falsos negativos, además en estos casos es preferible el muestreo bilateral

simultáneo.^{23,17} La cateterización se debe realizar percutáneamente a través de la vena femoral; la posición de la punta del catéter se verifica inyectando una pequeña cantidad de medio de contraste no iónico, verificándolo a través de imagen radiográfica.³ La muestra de sangre periférica se debe obtener de la vena ilíaca o de la vena cubital para asegurarse que no haya combinación con la sangre adrenal. La sangre de la vena adrenal izquierda se debe tomar en la unión de esta con la vena frénica inferior y con mayor dificultad de la vena adrenal derecha ya que en ocasiones desemboca en la vena cava inferior en un ángulo recto o raramente en una vena hepática accesoria lo que puede producir un efecto dilucional.^{4,17} La relación de cortisol plasmático adrenal/cortisol plasmático periférico (CPA/CPP) debe ser 3:1 en caso de administración de cosintropina y de 2:1 en condición basal, lo que traduce una correcta colocación del catéter.¹⁷ El uso de cosintropina es apoyado por lograr una óptima sensibilidad y especificidad a dosis de 50 µg/h en infusión continua desde 30 minutos previos a la intervención o 250 µg en bolus durante el procedimiento. Se recomienda además realizar mediciones de cortisol de cada vena adrenal bajo estímulo de cosintropina para así calcular la relación de aldosterona/

cortisol (A/C) en cada vena y ajustar una posible dilución de la muestra venosa adrenal. Luego de calcular cada la relación A/C de cada lado, se procede a dividir la A/C dominante entre la A/C no dominante para demostrar lateralización o no. Las relaciones más confiables para determinar lateralización son 4:1 y menor a 3:1 hace probable el diagnóstico de hipersecreción bilateral de aldosterona, sin embargo en el caso de que sea una prueba sin estimulación con cosintropina se acepta como lateralización una relación 2:1 siempre y cuando exista validez de la muestra con una relación 2:1 en el CPA/CPP.^{17,25} Es importante recalcar que se debe realizar un adecuado manejo del estrés previo a la intervención ya que se aumenta el ACTH endógeno, induciendo una probable disminución de la A/C principalmente si no se utiliza estímulo con cosintropina, esto se logra brindando un ambiente de armonía, comunicación con el paciente y administración de benzodiacepinas.¹⁷ El uso de ACTH previa supresión con 1 mg de dexametasona es reportada de utilidad para diferenciar el aldosteronoma y la hiperplasia adrenal unilateral de la hiperplasia adrenal bilateral con la mayor precisión 120 min posterior a la administración de 50 UI de ACTH tomando como punto de corte un nivel de aldosterona en 77.9 ng/dl

para un valor predictivo positivo de 89.6%,⁹ debido a que existe la posibilidad de fallo al calcular la relación de A/C con las técnicas usuales en caso de existir un adenoma productor de cortisol ipsilateral al aldosteronoma o una masa productora de ambas hormonas, los cuales se sospechan en imágenes mayores a 3 cm, ya que el aumento de cortisol disminuye la relación A/C produciendo un falso negativo o una lateralización contralateral falsa.^{17,24} En los casos en que el muestreo no es diagnóstico, esto se puede deber a muestras diluidas, otros vasos identificados como vena adrenal, fallo en la localización de la vena, fallo al estímulo con cosintropina, error en el laboratorio, por lo que se recomienda repetir el procedimiento hasta en dos ocasiones más para lograr un 66% de diagnóstico adicional y en el tercio restante, el manejo se debe basar en la sospecha clínica y las imágenes radiológicas.²¹ Luego de la adrenalectomía el paciente ha cursado con cifras tensionales con una gran tendencia a la baja situándose ahora en niveles muy aceptables con apenas una fracción de los medicamentos utilizados inicialmente. Es de esperar según la evidencia disponible, que con el tiempo disminuya la hipertrofia ventricular, la proteinuria y mejore la arterioesclerosis.¹

CONCLUSIÓN

Es fundamental la oportuna detección e intervención de pacientes con hiperaldosteronismo primario ya que este grupo de pacientes en comparación con hipertensos esenciales presentan una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular a pesar de idénticas cifras tensionales. La intervención temprana en estos pacientes con masa adrenal traducirá un mejor pronóstico cardiovascular y un mejor control de la tensión arterial pero es fundamental generalizar el uso hospitalario del muestreo venoso adrenal como herramienta diagnóstica ya que se encuentra subutilizado debido a ocurrencias de que es difícil, invasivo, riesgoso e innecesario, cuando la evidencia prueba lo contrario.

RESUMEN

El hiperaldosteronismo primario es la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria. Su manejo clínico ha ido evolucionando significativamente durante los últimos 50 años, gracias a técnicas de tamizaje y diagnósticas más sensibles y específicas. El muestreo venoso adrenal para la diferenciación de hiperplasia adrenal bilateral del aldosteronoma o de la hiperplasia adrenal unilateral, es de suma importancia ya que el tratamiento

difiere y se ha convertido en el método de elección debido a que la tomografía computarizada apenas consigue una sensibilidad del 50% para diferenciar entre estas enfermedades. En el presente caso se reporta el uso de este procedimiento en un paciente de 36 años con aldosteronoma izquierdo y dimensiones no bien detalladas por imagen radiológica.

Palabras clave:
Hiperaldosteronismo primario, muestreo venoso adrenal, hipertensión arterial secundaria, aldosteronoma, síndrome de Conn.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aronova A, Iii TJ, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol.* 2014 May 26; 6(5): 227-33
2. Conn JW. Presidential address: 1) Painting background. 2) Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45:3-17
3. Daunt N. Adrenal venous sampling how to make it quick, easy and successful. *Radiographics.* 2005; 25(1): 143-158
4. Doppman JL, Gill Jr JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology.* 1996; 198: 309-312
5. Funder et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9): 3266-3281
6. Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. Clinical medicine series on hypertension, Mc Graw-Hill International. 2001; 101-111.
7. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WI, Krek AI. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991; 18:283-286
8. Iwaoka T, Umeda T, Sato T, Katsuragi S, Takeuchi T. High Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism with Malignant Hypertension. *Jpn Heart J* 1980; 21(3): 423-28.
9. Jiang Y, Zhang C, Wang W, Su T, Zhou W, Jing L et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb 19; jc20143551
10. Jonsson JM, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M, Gordon RD. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Comm.* 1995; 207: 565- 571
11. Lim PO, Young WF, McDonald T. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001;19:353-361
12. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluby RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension.* 1998; 32: 445-450
13. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg.* 2005; 29: 155-159.
14. Oka K, Hayashi K, Nakazato T, Suzawa T, Fujiwara K, Saruta T. Malignant Hypertension in a patient with primary aldosteronism with elevated active renin concentration. *Internal Medicine.* 1997; 36: 700-704.
15. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Androulakis I, Kaltas G. Progress in primary aldosteronism: A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur J Endocrinol.* 2014 Dec 23.
16. Raman SP, Lessne M, Kawamoto S, Chen Y, Salvatori R, Prescott JD, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomography in distinguishing unilateral from bilateral abnormalities in primary hyperaldosteronism: comparison of multidetector computed tomography with adrenal vein sampling. *J Comput Assis Tomogr.* 2015 Jan 15.
17. Rossi GP, Aucus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014; 63:151-160
18. Sawka AM, Young WF, Thompson Gb, Grant CS, Fairley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: Factors involved with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 258-261
19. Tanabe , Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2489-2494
20. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FK, Ng CM, 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90:72-78
21. Trerotola SO, Asmar M, Yan Y, Fraker DL, Cohen DL. Failure mode analysis in adrenal vein sampling: a single-center experience. J Vasc Interv Radiol. 2014; 25(10):1611-9.
22. Villarroel-Ábrego H, Rivas M, Sotello D, Sorto D. Hipertensión arterial maligna e hiperaldosteronismo hiperreninémico: reporte de un caso. Rev costarric. Cardiol. 2011;13(1): 29-34
23. Weinberger MH, Grimm CF, Hollifield JW, Kern DC, Ganguly A, Kramer NJ, et al. Primary aldosteronism: Diagnosis, localization and treatment. Ann Intern Med. 1979; 90: 386-395
24. Wolley MJ, Gordon RD, Ahmed A, Stowasser M. Does contralateral suppression at adrenal venous sampling predict outcome following unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? A retrospective study. J Endocrinol Metab. 2015 Jan 30: jc20143676
25. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Fairley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery. 2004; 136: 1227-1235