

DR. CARLOS CHÁVEZ F. \*

DR. EDUARDO ZORRILLA \*\*

# DIAGNOSTICO

## DEL

# HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Revisión de Algunos Conceptos Actuales

**E**L HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO es una forma potencialmente curable de hipertensión arterial. Debido a sugerencias recientes de que esta enfermedad puede ser muy frecuente<sup>1</sup> se ha producido un auge considerable en el desarrollo de técnicas de diagnóstico para investigar la participación de la producción exagerada y autónoma de aldosterona en la producción de hipertensión arterial. Para evaluar adecuadamente los principios diagnósticos conviene revisar brevemente la fisiología clínica de la estimulación y la supresión de la secreción de aldosterona.

### EL CONTROL NORMAL DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

El control de la secreción de aldosterona difiere del de las otras hormonas producidas por la corteza suprarrenal, en el hecho de que no depende primariamente de la actividad hipofisiaria<sup>2</sup>. Aunque la

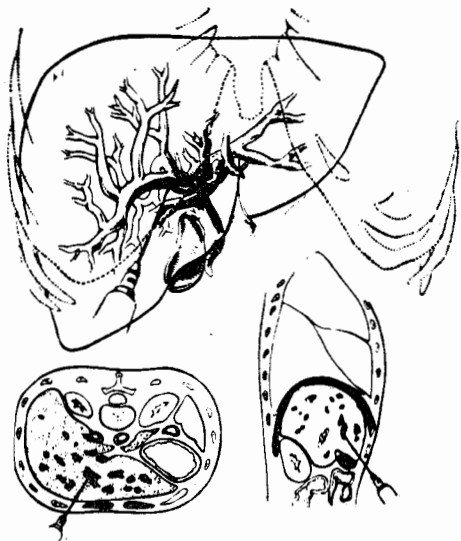
hormona adrenocorticotrófica tiene un efecto estimulante sobre la secreción de aldosterona<sup>3</sup>, normalmente la producción de este esteroide se encuentra regulada por mecanismos de localización renal y hepática. Como se esquematiza en la figura 1, la secreción de la aldosterona está controlada por el sistema renina-angiotensina. La renina es una enzima proteolítica secretada casi exclusivamente por el polo vascular del glomérulo (aparato yuxtaglomerular de la arteriola aferente). La angiotensina es el resultado de la acción enzimática de la renina sobre una proteína producida en el hígado (angiotensinógeno o sustrato de la renina). La aldosterona se produce en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal en respuesta al estímulo de la angiotensina<sup>4</sup>.

El término "Volumen Sanguíneo Efectivo" se usa como un concepto que sirve como denominador común a una variedad de estímulos fisiológicos para la presión de perfusión renal, el volumen sanguíneo guardado guarda relación con la concentración de sodio, la presión de perfusión renal, el volumen sanguíneo verdadero, la posición corporal y otros factores. Las variaciones en estos parámetros afectan al volumen sanguíneo efectivo y éste a su vez tiene efectos so-

\* Previamente, Asistente a la Consulta Externa, Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología, México. Dirección Actual: Institut de Recherches Cliniques de Montreal, Montreal, Canadá.

\*\* Médico Investigador Ayudante, Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología, México.

Figura 1



Representación esquemática del sistema Renina-Angiotensina. El estímulo fisiológico más potente para la liberación de aldosterona por la suprarrenal es la liberación de renina la cual es producida en respuesta a cambios en el Volumen sanguíneo efectivo. (Véase el Texto).

bre la arteriola aferente y el aparato yuxtaglomerular induciendo cambios en la secreción de renina. La renina es el regulador primario de la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La disminución del volumen sanguíneo efectivo reduce la tensión y/o estiramiento a que están sometidos la arteriola aferente y el aparato yuxtaglomerular; este estímulo provoca aumento de la secreción de renina<sup>5</sup>. La renina ejerce su acción proteolítica sobre una de las proteínas alfa del plasma y libera un decapeptido inactivo, la angiotensina I. Este decapeptido pierde dos aminoácidos (histadil-leucina) convirtiéndose en un octapeptido, la angiotensina II. La conversión de angiotensina I a angiotensina II probablemente ocurre en la circulación pulmonar. La angiotensina II no sólo es un agente presor más potente que la noradrenalina, sino además es un estímulo importante para la secreción de aldosterona. La aldosterona ocasiona reabsorción de sodio y agua por el túbulo renal aumentando el volumen sanguíneo efectivo y disminuyendo de este modo la secreción de renina. Este sistema de retroalimentación se encuentra autolimitado por la secreción de renina.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona participa normalmente en la regulación de la presión

arterial y se estimula con la posición de pie<sup>6</sup>. En condiciones anormales, puede haber aumento de la actividad del sistema cuando existen factores que tienden a disminuir el volumen sanguíneo efectivo tales como: dieta baja en sodio, hemorragia, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis descompensada con ascitis, síndrome nefrótico, estenosis de la arteria renal, etc. Se dice que en estas condiciones existe hiperaldosteronismo secundario. Por contraste, en el hiperaldosteronismo primario el sistema renina-angiotensina se encuentra suprimido porque la producción excesiva de aldosterona es autónoma<sup>7</sup>, y porque el aumento de aldosterona inhibe la secreción de renina.

#### DEFINICIÓN Y FRECUENCIA

El hiperaldosteronismo primario se puede definir como la hipersecreción autónoma de aldosterona que ocurre en pacientes hipertensos sin edema y que se debe a enfermedad de las suprarrenales<sup>7</sup>. Esta entidad fue descrita inicialmente por Conn en 1955 como la expresión espontánea de una secreción aumentada de aldosterona en un paciente que no tiene otra enfermedad<sup>8</sup>.

En el 90% de los casos el hiperaldosteronismo se debe a la presencia de un adenoma cortical único, pero puede haber adenomas múltiples, hiperplasia, carcinoma y en muy raras ocasiones a pesar de la presencia de aldosteronismo primario, no existe patología suprarrenal demostrable<sup>8</sup>. Habitualmente los adenomas son muy pequeños, pero prácticamente siempre son visibles como una nodulación intrasuprarrenal descubierta a la palpación o a la sección de la glándula. Conn encontró que el diámetro de los tumores extirpados de 94 pacientes con aldosteronismo primario comprobado varió de 3 a 35 mm. No existe relación aparente entre el tamaño del tumor y la severidad del hiperaldosteronismo. Los cuadros clínicos más obvios pueden asociarse con tumores pequeños mientras que grados mínimos de hiperaldosteronismo pueden resultar de la presencia de los adenomas de mayor tamaño<sup>9</sup>.

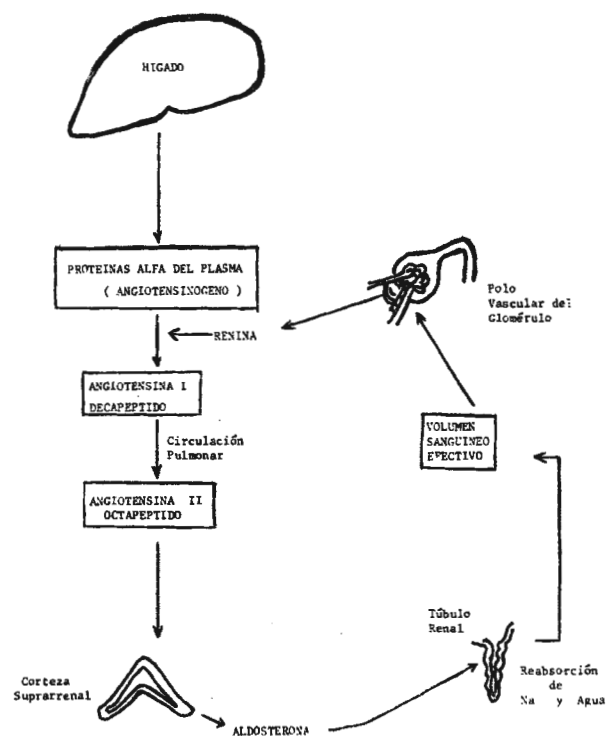
El hiperaldosteronismo primario es una enfermedad cuya frecuencia no se ha establecido con certeza. Durante los primeros 10 años después de la descripción de Conn se reportaron solamente alrededor de 400 casos en la literatura mundial y se ha estimado que la incidencia de la enfermedad en pacientes hipertensos, no seleccionados, es menor de 0.5%<sup>10</sup>. Hace 5 años Conn sugirió que 20% o más de los

hipertensos esenciales eran portadores de hiperaldosteronismo primario<sup>1</sup>. Esta sugestión se basó en las siguientes consideraciones: 1) En estudios de autopsias de pacientes hipertensos se encuentra que aproximadamente un 20% tienen adenomas de la corteza suprarrenal; 2) En un porcentaje semejante de hipertensos esenciales puede encontrarse aumento de la excreción urinaria de aldosterona; 3) En aproximadamente 20% de los hipertensos esenciales puede demostrarse supresión de los niveles plasmáticos de renina; y 4) Cerca del 20% de los hipertensos esenciales que reciben tratamiento con diuréticos del grupo de las tiazidas desarrollan hipokalemia.

Desde entonces se han hecho varios estudios tratando de identificar este alto porcentaje de hiperaldosteronismo primario entre los hipertensos esenciales y los resultados indican que la sugestión de Conn no es enteramente correcta. Laragh no pudo encontrar un solo caso de hiperaldosteronismo primario entre 113 pacientes hipertensos que fueron estudiados intencionalmente para descubrirlo, a pesar de que en el 33% de ellos había además hipokalemia e intolerancia a la glucosa<sup>11</sup>. Kaplan y colaboradores estudiaron 75 pacientes con hipokalemia inducida por tiazidas y en ninguno encontraron aumento en la excreción de aldosterona<sup>12</sup>. Por otro lado, Conn no sólo ha encontrado una frecuencia de 7.5% de hiperaldosteronismo primario entre sus hipertensos, sino que, además, algunos de estos pacientes fueron diagnosticados en ausencia de hipokalemia<sup>14</sup>. Aunque la prevalencia de hiperaldosteronismo primario entre los hipertensos esenciales probablemente no llega al 20%, mientras no se tengan mejores datos sobre su frecuencia real, será necesario y conveniente seguir investigando esta posibilidad en los pacientes hipertensos sin edema.

### DIAGNÓSTICO

Como ya hemos mencionado, el hiperaldosteronismo primario debe sospecharse en pacientes con hipertensión arterial sin edema, particularmente, cuando la retinopatía hipertensiva y la cardiomegalia son mínimas en relación con el grado de hipertensión. El exceso de aldosterona produce hipokalemia e hipomagnesemia que se traducen en síntomas musculares tales como debilidad muscular episódica, parálisis flácida intermitente, parestesias y, a veces, tetania. Hay además polidipsia, poliuria y nicturia. Puede haber alcalosis hipokalémica y, a veces, la



deficiencia de potasio produce intolerancia a la glucosa.

Cuando se encuentran estos datos, puede sospecharse la presencia de hiperaldosteronismo, por lo cual es necesario hacer varias pruebas para confirmarlo y, aún más importante, para tratar de saber si la producción exagerada de aldosterona es primaria y autónoma o secundaria y dependiente del sistema renina-angiotensina.

Lauler<sup>7</sup> ha propuesto la división de los criterios para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en "mayores" y "menores". Entre los criterios mayores se incluyen:

1. Hipertensión diastólica en ausencia de edema.
2. Falta de supresión de la producción de aldosterona durante una carga de sal. (La producción se refleja en la determinación de la *secreción* de aldosterona por el método de dilución isotópica o en la medición de la *excreción* urinaria del esteroide).
3. Falta de estimulación de la renina durante la restricción de sal o la posición de pie.

4. Aumento de la pérdida de potasio en la orina durante una carga de sal.

Los criterios menores incluyen hipernatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, reducción de la proporción sodio-potasio en la saliva, poliuria resistente a Pitresín, orina alcalina e intolerancia a la glucosa. Estos datos constituyen criterios menores porque pueden ser producidos por otras condiciones. Los criterios mayores son un reflejo más fiel de la existencia de hiperaldosteronismo autónomo y pueden explicarse de la siguiente forma:

1. Existe hipertensión diastólica en ausencia de edema, porque existe hipervolemia y porque la aldosterona tiene un efecto directo en aumentar la tensión arterial. La ausencia de edema se debe a que la hipersecreción crónica de aldosterona ocasiona aumento del volumen sanguíneo efectivo, lo cual disminuye el porcentaje del sodio filtrado que se reabsorbe en el túbulo proximal. En estas condiciones una carga de sodio es seguida de un aumento significativo de la excreción urinaria de sodio. Tal fenómeno se ha denominado "fenómeno de escape" inducido por mineralcorticoides.

2. La falta de supresión de la secreción o la excreción de aldosterona durante una carga de sodio se debe a que en el hiperaldosteronismo primario la producción de aldosterona es independiente del sistema renina-angiotensina. Una carga de sodio en pacientes con hipertensión esencial o en individuos normales suprime la secreción o la excreción de aldosterona a niveles muy bajos, ya que la carga de sodio aumenta el volumen efectivo e inhibe el sistema renina-angiotensina.

3. El tercer criterio diagnóstico mayor es la falta de estimulación de la renina durante la restricción de sal o la posición de pie, porque en el hiperaldosteronismo primario existe un sistema renina-angiotensina crónicamente suprimido que no puede activarse rápidamente. En los sujetos normales, la actividad de la renina aumenta con la posición de pie o la contracción del volumen sanguíneo.

4. El cuarto criterio se refiere al aumento de la excreción de potasio durante una carga de sal; se explica porque el intercambio de sodio y potasio a nivel del túbulo renal es exagerado, debido a que no hay supresión de aldosterona. Una carga de sal frecuentemente ocasiona empeoramiento de la hipokalemia en pacientes con hiperaldosteronismo primario.

La administración de antagonistas de la aldosterona, tales como la espironolactona (Aldactone-A), puede ser empleada para demostrar que las alteraciones químicas encontradas están relacionadas con un aumento en la producción de aldosterona. Se administran de 50 a 100 miligramos de Aldactone A, tres a cuatro veces al día, durante cuatro veces al día, durante cuatro días, mientras el paciente recibe una dieta alta en sodio y normal en potasio. Se obtienen determinaciones de potasio sérico antes, el cuarto día de la administración de Aldactone-A y tres días después de suspenderlo. Los pacientes con hiperaldosteronismo responden a esta medicación con un aumento en la excreción urinaria de sodio y una disminución en la de potasio, lo cual se refleja en una elevación del potasio sérico que frecuentemente continúa hasta varios días después de suspender el Aldactone-A. Habitualmente la presión arterial no llega a disminuir durante este corto periodo de tiempo. Una respuesta de este tipo al Aldactone-A *demuestra la existencia de hiperaldosteronismo*, pero no diferencia si éste es primario o secundario<sup>13</sup>; tal prueba se ha propuesto por nuestro Departamento a nuestros cardiólogos como una útil prueba de escrutinio.

Conforme se conoce mejor el hiperaldosteronismo primario, las posibilidades de diagnosticarlo en sus etapas más tempranas han aumentado. En 1965, Conn y colaboradores<sup>14</sup> indicaron que es posible identificar esta enfermedad, aunque no exista hipokalemia. Los pacientes se consideraron como hipertensos esenciales al ser vistos inicialmente. La presencia de nicturia y el desarrollo de fatiga, calambres musculares o debilidad, durante la administración de la terapia diurético-hipotensora, sugirió la existencia de deficiencia de potasio. Otro dato fue la corrección de intolerancia a la glucosa al administrar potasio. Para establecer el diagnóstico fueron demostrados los siguientes criterios: 1). Aumento moderado de la secreción de aldosterona cuando los pacientes ingerían una dieta normal o alta en sodio; 2). Ausencia de elevación de la renina con una dieta baja en sodio o la posición de pie; y 3). Excreción urinaria normal de 17-hidroxicorticoides. En estos pacientes se encontraron adenomas muy pequeños o glándulas suprarrenales hiperplásicas o incluso normales. La adrenalectomía uni o bilateral produjo mejoría de la hipertensión.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la sospecha de hiperaldosteronismo es grande, habrá que planear una intervención quirúrgica; por ello es importante hacer un diagnóstico diferencial cuidadoso.

Puede observarse un síndrome que semeja al hiperaldosteronismo primario incluyendo hipertensión, hipokalemia y aumento de la secreción de aldosterona, en algunos pacientes con isquemia renal, ya sea por estrechamiento de alguna de las arterias mayores o daño difuso de las arteriolas renales<sup>15</sup>. La aortografía, el renograma con isótopos radiactivos y los niveles de renina ayudan a diferenciar esta situación.

Liddle<sup>16</sup> describió un síndrome de pseudo-aldosteronismo en el cual existen las anormalidades químicas que se asocian con un exceso de aldosterona. Sin embargo, estos pacientes no responden a la espirolocatona.

En lugares donde es popular ingerir dulces a base de orozuz, pueden encontrarse personas con cuadros clínicos idénticos al hiperaldosteronismo primario que se deben a la ingestión de estos dulces<sup>17</sup>.

Finalmente, el diagnóstico diferencial debe excluir al síndrome de Cushing y los tumores no endócrinos productores de hormonas estimulantes de la suprarrenal.

En la mayoría de los casos puede llegarse a un diagnóstico clínico satisfactorio de hiperaldosteronismo primario; sin embargo, este diagnóstico debe suplementarse con una evaluación cuidadosa de la función renal, ya que cuando existe daño renal de importancia, la adrenalectomía no la mejora y la enfermedad renal reduce las posibilidades de curar la hipertensión arterial.

## LOCALIZACIÓN PRE-OPERATORIA DEL ADENOMA

Una vez satisfecho el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, debe intentarse la localización pre-operatoria del tumor. Con este objeto puede hacerse cateterización selectiva de las venas suprarrenales. La vena derecha habitualmente se origina de la cava y su cateterización es aparente-

mente sencilla, mientras que la vena izquierda es rama de la renal y ofrece mayor dificultad para su cateterización. Con esta técnica pueden obtenerse muestras sanguíneas de ambos lados para determinaciones de renina y aldosterona<sup>18</sup>, así como inyección de medio de contraste para obtener flebogramas suprarrenales<sup>9,19</sup>.

Se considera que las determinaciones de aldosterona en la sangre obtenida por este procedimiento son capaces de indicar la localización de un aldosteronoma con mayor precisión que la flebografía<sup>18</sup>; esto se debe a que aún los tumores muy pequeños pueden ser sumamente activos.

## TRATAMIENTO

Actualmente se acepta que el tratamiento del hiperaldosteronismo primario es quirúrgico. Si se conociera el lado de la lesión, simplemente se indicaría adrenalectomía unilateral. Sin embargo, prácticamente siempre es imposible estar seguro de la localización del tumor o de si existen adenomas múltiples o hiperplasia. Esto justifica la vía trans-abdominal forzosa. Dado que existe la impresión de que los adenomas únicos son más frecuentes en el lado izquierdo, se ha sugerido que ese lado debe explorarse primero; pero de cualquier manera, es indispensable explorar el lado derecho en la misma operación<sup>20</sup>. La exploración conjunta de ambas suprarrenales puede ser un factor determinante de que se haga una decisión inteligente sobre qué tanto tejido glandular debe extirparse.

El manejo trans-operatorio de estos pacientes es el mismo que se usa para adrenalectomías por otras causas. Cuando se tiene éxito en la extirpación de un adenoma productor de aldosterona, del 75 al 80% de los pacientes se curan de la hipertensión arterial y otros mejoran considerablemente.

## AGRADECIMIENTO

Los autores expresan sinceras gracias al Dr. Pedro A. Serrano, Jefe del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología, por sus valiosas sugerencias al revisar el manuscrito.

## REFERENCIAS

1. CONN, J. W.: *Plasma renin activity in primary aldosteronism*. J.A.M.A. 190: 222, 1964.
2. LARAGH, J. H., y KELLY, W. G.: *Aldosterone: Its Biochemistry and Physiology*, en LEVINE R., y LUFF, R.: *Advances in Metabolic Disorders*. Academic Press. New York. 1964.
3. GANONG, W. F., BIGLIERI, E. G. y MULROW, P. J.: *Mechanisms regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids*. Recent Progr. Hormone Res. 22: 381, 1966.
4. LARAGH, J. H., ANGERS, M., KELLY, W. G., y LIEBERMAN, S.: *The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretion rate of aldosterone in man*. J.A.M.A. 174: 234, 1960.
5. TOBIAN, L.: *Interrelationships of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension*. Physiol. Rev. 40: 280, 1960.
6. BROWN, J. J., DAVIES, D. L., LEVER, A. F., McPHERSON, D. y ROBERTSON, J. I.: *Plasma renin concentration in relation to changes in posture*. Clin. Sci. 30: 279, 1966.
7. LAULER, D. P.: *Preoperative diagnosis of primary hyperaldosteronism*. Amer. J. Med. 41: 855, 1966.
8. CONN, J. W.: *Primary aldosteronism, a new clinical syndrome*. J. Lab. Clin. Med. 45: 3, 1955.
9. CONN, J. W., ROVNER, D. R., COHEN, E. L., BOOKSTEIN, J. J., CERNY, J. C., LUCAS, C. P.: *Preoperative diagnosis of primary aldosteronism*. Arch. Intern. Med. 123: 113, 1969.
10. LAULER, D. P., y THORN, G. W.: *Diseases of the adrenal cortex*, en: HARRISON, T. R., ADAMS, R. D., BENNET, I. L., RESNIK, W. H., THORN, G. W., y WINTROBE, M. M.: *Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill. New York. 1966.
11. LARAGH, J. H.: *Hypertension, hyperaldosteronism, and diabetes*. Conferencia: New York Diabetes Association. Febrero 29, 1968.
12. KAPLAN, N. M.: *Hypokalemia in the hypertensive patient: with observations on the incidence of primary aldosteronism*. Ann. Intern. Med. 1967.
13. LUETSCHER, J. A.: *Disorders associated with altered secretion of aldosterone*, en: Eisenstein, A. B.: *The Adrenal Cortex*. Little Brown. Boston. 1967.
14. CONN, J. W., COHEN, E. L., y ROVNER, D. R.: *Normokalemic primary aldosteronism, a detectable cause of "essential" hypertension*. J.A.M.A. 193: 200, 1965.
15. LARAGH, J. H., ULICK, S., JANUSZEWICZ, V., DENING, Q.B., KELLY W. G., y LIEBERMAN, S.: *Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension*. J. Clin. Invest. 39: 1091, 1960.
16. LIDDLE, G. W., BLEDSOE, T., y COPPAGE, W. S.: *A familial renal disorder simulating primary aldosteronism, but with negligible aldosterone secretion*. Trans. Assoc. Amer. Physicians 76: 199, 1963.
17. ROVNER, D. R., CONN, J. W., y COHEN, E. L.: *Hypertension, hypokalemia, suppressed plasma renin activity and aldosteronopenia induced by the ingestion of licorice (Abstracto)*. Ann. Intern. Med. 66: 1061, 1967.
18. MELBY, J. C., SPARK, H. F., DALE, G. L., EGDAHL, R. H., y KAHN, D. C.: *Diagnosis and localization of aldosterone producing adenomas by adrenal vein catheterization*. New Eng. J. Med. 277: 1050, 1967.
19. REUTER, S. R., BLAIR, A. J., SCHTEINGART, D. E., y BOOKSTEIN, J. J.: *Adrenal Venography*. Radiology 89: 805, 1967.
20. SMITHWICK, R. H., HARRISON, J. H., UNGER, L., y WHITELAW, G. P.: *Surgical Treatment of aldosteronism: Combined experiences at the Massachusetts Memorial and the Peter Brigham Hospitals*. Am. J. Surg. 107: 178, 1964.