



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**“ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN  
DEL TEST DE CAPTOPRIL Y EL TEST  
DE FLUDROCORTISONA EN EL  
DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DEL  
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO”**

**TESIS DOCTORAL**

**TANIA ANTELO CUNS**

**FERROL, 2014.**





UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE ENFERMERÍA Y PODOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**“ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN  
DEL TEST DE CAPTOPRIL Y EL TEST  
DE FLUDROCORTISONA EN EL  
DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DEL  
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO”**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por Tania Antelo Cuns para optar al grado de Doctor

Dirigida por:

Dr. D. Manuel Romero Martín

Ferrol, 2014





UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE ENFERMERÍA Y PODOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**D. MANUEL ROMERO MARTÍN**, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD, FACULTAD DE ENFERMERÍA Y PODOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA

CERTIFICA:

Que Dña Tania Antelo Cuns ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DEL TEST DE CAPTOPRIL Y EL TEST DE FLUDROCORTISONA EN EL DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO”**.

Revisada la investigación realizada, queda plasmada en la siguiente Memoria que estimo reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en Ferrol, a Junio de 2014

Fdo:



***A mis padres,  
Manuel y Montse***





## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer a mi director de tesis, el Profesor Doctor D. Manuel Romero Martín, el haberme brindado el apoyo y la oportunidad de poder llevar a cabo este trabajo de investigación.

A D. Francisco Martínez Debén, jefe de sección del servicio de medicina interna y médico adjunto de la Unidad de Hipertensión Arterial del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, quiero expresar mi agradecimiento por la confianza depositada en mí, por su gran ayuda como experto relacionado con el tema estudiado, consejos e interés mostrado en la consecución de este objetivo profesional.

Gracias a Mariluz Paredes Paredes, enfermera de la Unidad de Hipertensión Arterial del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, por su apoyo, generosidad y trato recibido durante estos años en los que hemos compartido muchas horas y lugar de trabajo.

Gracias a todas esas personas que creyeron en mi y forman parte de mi vida.

**GRACIAS A TODOS**



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Dada la alta prevalencia del hiperaldosteronismo primario y el exceso de daño vascular ligado al mismo, es importante disponer de un test fiable y práctico para confirmar dicho diagnóstico. No existe un consenso en la actualidad acerca del test de elección para dicho objetivo. La literatura adolece de estudios comparativos entre los diferentes test empleados en la clínica.

**HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:** El presente estudio se ha orientado a la valoración comparativa de los valores de aldosterona plasmática, actividad de renina y el cociente entre ambos tras la administración de captopril oral, con los valores de aldosterona plasmática en el 4º día del test de fludrocortisona, intenta comprobar la validez del test de captopril en el diagnóstico de confirmación del hiperaldosteronismo primario.

**MÉTODOS:** Estudio transversal, con revisión de datos de las historias clínicas de 220 pacientes hipertensos atendidos en la Unidad de Hipertensión del Área sanitaria de Ferrol a lo largo de 2006-2011. El criterio de selección inicial fue la presencia de hipertensión arterial y la objetivación de un cociente aldosterona / actividad de renina plasmática elevado, con indicación clínica de realización de test de captopril y test de fludrocortisona.

**RESULTADOS:** Utilizando la metodología de las curvas ROC, se obtuvieron las áreas bajo la curva para los marcadores a estudio posteriores a la administración de captopril. Los valores obtenidos fueron 0,58 (IC 95%: 0,50-0,65); 0,59 (IC 95%: 0,52-0,66) y 0,63 (IC 95%: 0,56-0,70) para aldosterona plasmática, actividad de renina y el cociente entre ambos respectivamente.

**CONCLUSIONES:** El test de captopril es poco eficiente a la hora de discriminar entre pacientes hipertensos esenciales y con hiperaldosteronismo primario, siendo poco útil en la práctica clínica, desaconsejándose su uso en el diagnóstico de confirmación del hiperaldosteronismo primario.

**Palabras clave:** Hiperaldosteronismo primario; Test de captopril; Test de fludrocortisona; Hipertension arterial.

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** Dada a alta prevalencia do hiperaldosteronismo primario e o exceso do dano vascular ligado ao mesmo, é importante dispoñer dun test fiable e práctico para confirmar o devandito diagnóstico. Non existe un consenso na actualidade acerca do test de elección para dito obxectivo. A literatura carece de estudos comparativos entre os diferentes test empregados na clínica.

**HIPÓTESE E OBXECTIVOS:** O presente estudo orientouse cara a valoración comparativa dos valores da aldosterona plasmática, actividade de renina e o cociente entre ambos tras a administración de captopril oral, cos valores de aldosterona plasmática no 4<sup>o</sup> día do test de fludrocortisona, intenta comprobar a validez do test de captopril no diagnóstico de confirmación do hiperaldosteronismo primario.

**MÉTODOS:** Estudo transversal, con revisión dos datos das historias clínicas de 220 pacientes hipertensos atendidos na Unidade de Hipertensión da Área sanitaria de Ferrol ao longo de 2006-2011. O criterio de selección inicial foi a presenza de hipertensión arterial e a obxectivación dun cociente aldosterona / actividade de renina plasmática elevado, con indicación clínica de realización do test de captopril e o test de fludrocortisona.

**RESULTADOS:** Utilizando a metodoloxía das curvas ROC, obtivéronse as áreas baixo a curva para os marcadores a estudo posteriores á administración de captopril. Os valores obtidos foron 0,58 (IC 95%: 0,50-0,65); 0,59 (IC 95%: 0,52-0,66) e 0,63 (IC 95%: 0,56-0,70) para aldosterona plasmática, actividade de renina e o cociente entre ambos respectivamente.

**CONCLUSIONS:** O test de captopril é pouco eficiente á hora de discriminar entre pacientes hipertensos esenciais e con hiperaldosteronismo primario, sendo pouco útil na práctica clínica, desaconsellándose o seu uso no diagnóstico de confirmación do hiperaldosteronismo primario.

**Palabras clave:** Hiperaldosteronismo primario; Test de captopril; Test de fludrocortisona; Hipertension arterial.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Given the high prevalence of primary hyperaldosteronism and excess vascular damage linked to it is important to have a reliable and practical test to confirm the diagnosis. There is no consensus at present about the test of choice for this objective. The literature lacks comparative studies between the tests used in the clinic.

**HYPOTHESIS AND OBJECTIVES:** The present study has focused on the comparative assessment of the values of plasma aldosterone, renin activity and the ratio between both after administration of oral captopril, with the values of plasma aldosterone in the 4<sup>th</sup> test day fludrocortisone, try to check the validity of the captopril test in the diagnosis of primary aldosteronism confirmation.

**METHODS:** Cross-sectional study with review of data from the medical records of 220 hypertensive patients seen at the Hypertension Unit of the Health Area of Ferrol over 2006-2011. The initial selection criterion was the presence of hypertension and the objectification of aldosterone / plasma renin activity increased, clinical indication for performing captopril test and fludrocortisone test.

**RESULTS:** Using the methodology of ROC curves were obtained areas under the curve for makers to study after administration of captopril. The values obtained were 0,58 (IC 95%: 0,50-0,65); 0,59 (IC 95%: 0,52-0,66) and 0,63 (IC 95%: 0,56-0,70) for plasma aldosterone, renin activity and the ratio between them respectively.

**CONCLUSIONS:** The captopril test is inefficient when discriminating between essential hypertensive patients with primary aldosteronism, with little use in clinical practice, discouraging its use in the diagnosis of primary aldosteronism confirmation.

**Key words:** Primary aldosteronism; Captopril test; Fludrocortisone test; Hypertension.



# ÍNDICE

- **LISTA DE ILUSTRACIONES, 17-18**
  - **LISTA DE TABLAS, 19-20**
  - **GLOSARIO ABREVIATURAS, 21-24**
- 1. Introducción y justificación, 25-30**
  - 2. Revisión bibliográfica, 31-72**
    - 2.1. Aldosterona, 33-40
      - 2.1.1. Revisión histórica, 33-36
      - 2.1.2. Estructura, 37
      - 2.1.3. Biosíntesis, 38-40
    - 2.2. Hiperaldosteronismo primario, 41-52
      - 2.2.1. Revisión histórica, concepto y prevalencia, 41-46
      - 2.2.2. Detección diagnóstica, 46-50
      - 2.2.3. Confirmación de la secreción autónoma de aldosterona, 50-52
    - 2.3. Test de captopril, 53-64
      - 2.3.1. Base conceptual, 53-54
      - 2.3.2. Revisión histórica, 54-64
    - 2.4. Test de fludrocortisona, 65-72
      - 2.4.1. Base conceptual, 65
      - 2.4.2. Revisión histórica, 66-72
  - 3. Objetivos e hipótesis, 73-76**
    - 3.1. Valores de normalidad del test de captopril en población normotensa, 77-88
      - 3.1.1. Introducción y justificación, 79

3.1.2. Metodología, 79-80

3.1.3. Resultados, 80-86

3.1.4. Conclusiones, 86-88

#### **4. Metodología, 89-100**

4.1. Pacientes, 91-94

4.2. Estudio general, 95-96

4.3. Test de captopril, 96-98

4.4. Test de fludrocortisona, 98-99

4.5. Estudio estadístico, 99-100

#### **5. Resultados, 101-116**

5.1. Análisis descriptivo, 103-104

5.2. Análisis estadístico, 105-116

5.2.1. Curva de densidad global para el marcador aldosterona posterior a test de captopril, 105

5.2.2. Curvas de densidad dependiendo del sexo para el marcador aldosterona posterior a test de captopril, 105-106

5.2.3. Curvas de densidad dependiendo de la edad para el marcador aldosterona posterior a test de captopril, 106-107

5.2.4. Curva ROC para el marcador aldosterona posterior a test de captopril, 107-108

5.2.5. Curva de densidad global para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril, 109

5.2.6. Curvas de densidad dependiendo del sexo para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril, 109-110



- 5.2.7. Curvas de densidad dependiendo de la edad para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril, 110-111
- 5.2.8. Curva ROC para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril, 111-112
- 5.2.9. Curva de densidad global para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril, 113
- 5.2.10. Curvas de densidad dependiendo del sexo para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril, 113-114
- 5.2.11. Curvas de densidad dependiendo de la edad para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril, 114
- 5.2.12. Curva ROC para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril, 115-116

**6. Discusión, 117-128**

**7. Conclusiones, 129-132**

- **ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA, 133-150**



## • LISTA DE ILUSTRACIONES

- Figura 1.** Imagen histológica glándula suprarrenal.
- Figura 2.** Estructura del núcleo hormonas esteroideas.
- Figura 3.** Estructura de la aldosterona.
- Figura 4.** Ruta de síntesis de las principales hormonas esteroideas en la corteza adrenal.
- Figura 5.** Síntesis de la aldosterona.
- Figura 6.** Estructura química captopril.
- Figura 7.** Estructura química fludrocortisona.
- Figura 8.** Niveles de la actividad de la renina plasmática (ng/mL/h) en condiciones basales (B) y tras la prueba de captopril (P).
- Figura 9.** Niveles de la actividad de la aldosterona plasmática (pg/mL) en condiciones basales (B) y tras la prueba de captopril (P).
- Figura 10.** Valores del cociente ARR en condiciones basales (B) y tras la prueba de captopril (P).
- Figura 11.** Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.
- Figura 12.** Localización y composición del Área sanitaria de Ferrol.
- Figura 13.** Curva de densidad global.
- Figura 14.** Curva de densidad en hombres.
- Figura 15.** Curva de densidad en mujeres.
- Figura 16.** Curva de densidad en jóvenes.
- Figura 17.** Curva de densidad en adultos.
- Figura 18.** Curva de densidad en mayores.
- Figura 19.** Curva ROC para aldosterona.
- Figura 20.** Curva de densidad global.
- Figura 21.** Curva de densidad en hombres.
- Figura 22.** Curva de densidad en mujeres.
- Figura 23.** Curva de densidad en jóvenes.
- Figura 24.** Curva de densidad en adultos.
- Figura 25.** Curva de densidad en mayores.
- Figura 26.** Curva ROC para actividad renina plasmática.

**Figura 27.** Curva de densidad global.

**Figura 28.** Curva de densidad en hombres.

**Figura 29.** Curva de densidad en mujeres.

**Figura 30.** Curva de densidad en jóvenes.

**Figura 31.** Curva de densidad en adultos.

**Figura 32.** Curva de densidad en mayores.

**Figura 33.** Curva ROC para cociente ARR.

- **LISTA DE TABLAS**

**Tabla 1.** HAP subtipos.

**Tabla 2.** Causas de cociente ALD / ARP falsamente negativo o positivo.

**Tabla 3.** Valores estadísticos para las variables edad, peso y PA (sistólica, diastólica y ortoestática basal).

**Tabla 4.** Valores estadísticos para PA (sistólica, diastólica y ortoestática) postcaptopril.

**Tabla 5.** Valores estadísticos para ARP, ALD y ARR basales y postcaptopril.

**Tabla 6.** Valores estadísticos para creatinina, sodio y potasio.

**Tabla 7.** Análisis descriptivo de las variables del estudio.

**Tabla 8.** Análisis descriptivo de los marcadores a estudio.

**Tabla 9.** Valores de (S), (E), (VPP), (VPN), (PD) y (RV+/RV-) para el punto de corte de la aldosterona plasmática post-TCP igual a 129,5 pg/mL.

**Tabla 10.** Valores de (S), (E), (VPP), (VPN), (PD) y (RV+/RV-) para el punto de corte de la actividad de la renina plasmática post-TCP igual a 0,27 ng/mL/h.

**Tabla 11.** Valores de (S), (E), (VPP), (VPN), (PD) y (RV+/RV-) para el punto de corte del cociente ARR post-TCP igual a 61,63.



- **GLOSARIO ABREVIATURAS**

- ACTH: hormona corticotropa
- ACVA: accidente cerebro-vascular agudo
- ALD: aldosterona
- ANG II: angiotensina II
- APA: adenoma productor de aldosterona
- ARAll: antagonista de los receptores de angiotensina II
- ARP: actividad de renina plasmática
- ARR: cociente aldosterona plasmática / actividad

renina plasmática

- AUC: área bajo la curva
- CP: comprimidos
- DOCA: desoxicorticosterona acetato
- E: especificidad
- ECA: enzima de conversión de angiotensina
- FC: frecuencia cardíaca
- FH: hiperaldosteronismo familiar
- FST: test de sobrecarga salina oral con fludrocortisona
- FUT: test de furosemida

- GRA: glucocorticoide resistant aldosteronism
- h: hora
- HAP: hiperaldosteronismo primario
- HE: hipertensión esencial
- HTA: hipertensión arterial
- IC: intervalo de confianza
- IECA: inhibidor enzima convertidora de angiotensina
- IGE: Instituto Gallego de Estadística
- IHA: hiperaldosteronismo idiopático
- Iv: vía intravenosa
- K<sup>+</sup>: potasio
- Kg: kilogramo
- LDL: lipoproteína de baja densidad
- mEq: miliequivalente
- Mg: miligramo
- Mg<sup>++</sup>: Magnesio
- mmHg: milímetro de mercurio
- mmol: milimol
- ng/dL: nanogramos por decilitro



- ng/mL/h: nanogramos por mililitro-hora
- PA: presión arterial
- PAD: presión arterial diastólica
- PAS: presión arterial sistólica
- PD: precisión diagnóstica
- Pg/mL: picogramo por mililitro
- Pmol/L: picomole por litro
- RV-: cociente de verosimilitud negativo
- RV+: cociente de verosimilitud positivo
- S: sensibilidade
- SRAA: sistema-renina-angiotensina-aldosterona
- TCP: test de captopril
- Th-aldo: tetrahidroaldosterona
- TIS: test infusión salina
- TLS: test de losartán
- Vo: vía oral
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo
- $\mu$ gr: microgramo



# **INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**



La transición de la vida marina a la tierra firme, y la necesidad de adaptarse a la escasez de agua y sal, impulsó evolutivamente la aparición de un sistema hormonal que regulase este aspecto. La aldosterona (ALD) surge con el abandono de la vida acuática por los vertebrados.

El sistema renina-angiotensina (SRAA) ha permitido al ser humano la adaptación a las ingestas variables de sal y agua, regulando la presión arterial (PA) a largo plazo. La ALD logró que humanos y animales se desarrollasen en un medio donde la sal escaseaba y el potasio era abundante en forma de aportes bruscos intermitentes, evitando las marcadas oscilaciones que supondrían las ingestas de tejidos de otros seres vivos. Éste ha sido un proceso tan importante en la adaptación a tierra firme como el desarrollo de pulmones o extremidades.

Desde la identificación inicial de la ALD se asumió que promovía la retención de sodio y la excreción de potasio, modulando la homeostasis de volumen extracelular y de la PA. En su exceso, la retención de sodio, junto al efecto en cerebro y pared vascular, conducen a la previsible consecuencia de la exacerbación de su papel fisiológico: la elevación de la PA.

La hipertensión arterial (HTA), definida por unos niveles de presión arterial que exceden un umbral epidemiológicamente significativo, constituye uno de los factores de riesgo vascular más potentes, el más frecuentemente asociado a todas las formas de enfermedad cardiovascular, y uno de los problemas de salud pública más importantes. La hipertensión es un rasgo cualitativo (un paciente es o no hipertenso), aunque la presión arterial sea una variable continua que muestra una distribución normal (rasgo cuantitativo) a nivel de población.

Independientemente de sus efectos deletéreos directamente relacionados con el incremento de presión, la ALD causa un daño cardiovascular a través de otras vías: depleción de  $K^+$  y  $Mg^{++}$ , estimulación de

formación de especies reactivas de oxígeno, efectos proinflamatorios, estimulación de fibrosis. A principios de la década de 1990 los trabajos de Brilla y Weber iniciaron un periodo de renovado interés por la ALD y su papel en el daño cardiovascular y renal, demostrando la inducción de fibrosis miocárdica independiente de PA en el hiperaldosteronismo primario (HAP) y secundario experimental, y cómo el descenso farmacológico de la PA no era suficiente para prevenir la fibrosis si no se bloqueaba simultáneamente la ALD (Weber et al, 1991) (Brilla et al, 1993).

Dada la importancia fisiológica del SRAA en el ser humano, parece lógico suponer que las alteraciones del principal sistema controlador de nuestra PA, no deberían ser infrecuentes entre los pacientes que han desarrollado HTA.

En los últimos años se ha comprobado la alta frecuencia del HAP entre los pacientes hipertensos (10%), adquiriendo una importancia progresiva a nivel de investigación el estudio de dicha patología.

Aunque existe consenso en determinados aspectos relacionados con esta patología, distintos grupos de trabajo difieren en diferentes pasos diagnósticos y enfoques de tratamiento, tal como recogen las guías que se han establecido en los últimos años (Chobanian et al, 2003)

La confirmación de la existencia de un HAP en pacientes con HTA en los cuales el cribaje inicial mediante el cociente aldosterona plasmática / actividad de renina plasmática (ARR) ha sugerido la presencia de la patología, requiere un test de confirmación adecuado. Se han venido utilizando diversos test con esta finalidad, manteniéndose discrepancias en la elección del más idóneo.

Uno de los test utilizados, por su simplicidad, bajo coste y realización ambulatoria, es el test de captopril (TCP). Aunque ampliamente utilizado, en

las distintas publicaciones se constatan valores de corte diagnóstico y procedimientos diferentes. Asimismo, los distintos trabajos que comparan el test con algún otro de los utilizados en la confirmación del HAP, ofrecen resultados discordantes o escasos.

El propósito del presente trabajo es realizar, en pacientes hipertensos con cociente ARR elevado, la comparación de los valores obtenidos mediante el TCP, con los hallados en el último día del test de fludrocortisona (FST), considerado por muchos autores como el test de referencia en la confirmación diagnóstica del HAP.





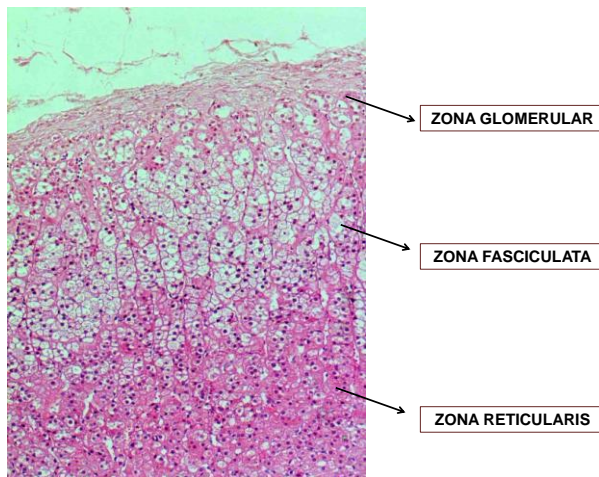
# **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



# ALDOSTERONA

## REVISIÓN HISTÓRICA

Las principales hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal del adulto humano son el sulfato de dehidroepiandrosterona, el cortisol y la aldosterona, sintetizadas a nivel de la zona reticularis, la zona fasciculata y la zona glomerulosa respectivamente.



**FIGURA Nº 1: IMAGEN HISTOLÓGICA DE GLÁNDULA SUPRARRENAL**

Filogenéticamente la aldosterona aparece de manera inicial en los anfibios, en el momento en que estos organismos comienzan a trasladarse del mar a la tierra y teleológicamente necesitan una mayor capacidad para conservar la sal y el agua (Vinson et al, 1979).

La primera mención registrada de la glándula suprarrenal fue en el año 1563 a través de Bartolomeo Eustachio, gran anatomista y médico italiano, con la representación de “Glandulae Renibus Incumentes” grabada en láminas de cobre (Castiglioni, 1941), publicada en su obra “Las disertaciones De Renibus”.

Addison en la medianía del siglo XIX demostró en forma fehaciente que las suprarrenales eran órganos de importancia vital, despejando una incógnita tradicional en las investigaciones médicas.

Thomas Addison en 1855 habla de una destrucción progresiva de las glándulas suprarrenales causando una deficiencia en la secreción de las hormonas adrenocorticales. Observó una enfermedad rara con una evolución natural sin tratamiento conducente a la muerte, caracterizada por anemia, debilidad general y fatiga, alteraciones en el aparato digestivo, actividad cardíaca débil y una peculiar pigmentación oscura de la piel. Addison describió esta condición en la publicación “On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarrenal Capsules” (Addison, 1855), de este modo proporcionando el estímulo necesario para lo que sería su posterior investigación fisiológica sobre la corteza suprarrenal.

Durante la primera parte del siglo XX, a finales de 1930, la mayoría de las estructuras de los glucocorticoides sintetizados en la corteza suprarrenal se habían aislado y caracterizado, al contrario que los mineralocorticoides. Sin embargo, Kuizenga y Cartland entre los años 1936 y 1939 (Kuizenga et al ,1939) informaron de la potente actividad mineralocorticoide y junto a ellos varios investigadores seguían convencidos de que la “electrocortina” (denominación primaria de la ALD) era una hormona clínicamente relevante y podría ser aislada.

En el 1948, Deane (Deane et al, 1948) a través de su examen anatómico e histológico, determinó que la “electrocortina” era secretada desde la zona glomerular de la corteza suprarrenal bajo la provocación de una dieta pobre en sodio o la sobrecarga de potasio; proporcionando así una evidencia temprana de la regulación.

No fue hasta el 1953, cuando Simpson y Tait desarrollaron un bioensayo de referencia con una sensibilidad mineralocorticoide alta, tras la cristalización de 21 mgr de “electrocortina” tras manipular 500 kg de glándulas suprarrenales de carne bovina (Simpson et al, 1953) Y por el 1954 se aísla y describe la estructura de la aldosterona (Simpson et al, 1954). A partir de ello

se acumuló una gran cantidad de información acerca de la contribución de la aldosterona en varias enfermedades importantes.

Han pasado algo más de 50 años desde la primera descripción de la aldosterona, medio siglo después de que se hubiese obtenido, en extracto de córtex renal de conejo, una sustancia con efecto presor al ser inyectada por vía intravenosa, a la que se le denominó “renina” (Tigerstedt et al, 1898).

El establecimiento de la conexión que liga la renina con el control de la aldosterona fue realizado por Franz Gross a través de la convergencia de varias líneas de investigación originalmente independientes en las cuales estaba envuelto (Robertson, 1984). Basándose en varios trabajos de los Hartrofts, que describían la disminución de los gránulos de las células yuxtglomerulares tras la administración de sobrecarga salina o de deoxicorticosterona con sal y el aumento de los mismos tras la privación de sal (Hartroft et al, 1953), y en estudios anatómicos de la correlación entre el grado de granulación de dichas células y la anchura de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal (Hartroft et al, 1955), de trabajos de otros grupos, y de su propia investigación, Gross hace en 1958 una síntesis, en un extenso artículo de revisión, acerca de la fisiología y fisiopatología de la renina y la angiotensina II (ANG II) (Gross, 1958). En dicho artículo adelantaba la propuesta de que la renina, vía ANG II, fuese la responsable de la regulación fisiológica de la secreción de la aldosterona. Previamente, se había descrito (Deane et al, 1951) el incremento en la anchura de la zona glomerulosa tras la administración de renina.

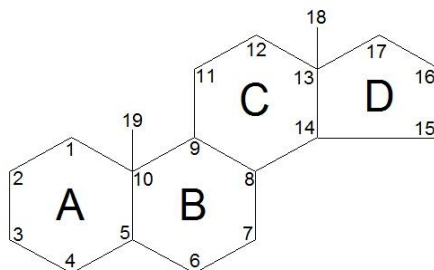
Tras diversos experimentos en animales realizados por varios grupos demostrando que existía una hormona estimuladora de la aldosterona, que se producía en el riñón, que tenía que ser la renina, y que la infusión de ANG II estimulaba la secreción de aldosterona, la primera demostración en humanos de que la administración de ANG II incrementaba la excreción urinaria y la secreción de aldosterona se produjo en 1960 (Genest et al, 1960) (Laragh et al, 1960).

El incremento del transporte de sodio por la aldosterona se demostró por primera vez in vitro usando un modelo animal de vejiga urinaria de sapo (Crabbè, 1961). Estudios posteriores demostraron la presencia de lugares de unión para aldosterona en vejiga de sapo, células principales de los conductos colectores corticales y otros tejidos diana (Feldman et al, 1972).

La supresión de la renina plasmática en un estado patológico de hipersecreción autónoma de aldosterona fue descrita pocos años más tarde por Jerome Conn (Conn et al, 1964). Previamente, este autor había realizado la primera descripción como entidad clínica definida de una nueva forma de hipertensión que cursaba con hipopotasemia, asociada a un adenoma suprarrenal productor de aldosterona, curada con su exéresis (Conn et al, 1955). Hay que reseñar, no obstante, que la primera descripción publicada del cuadro clínico fue hecha en 1953 por un internista polaco, Michael Lityński, en una revista local denominada Polski Tygodnik Lekarski, mencionando 2 casos de tumores de corteza suprarrenal compuestos de células similares a las de la glomerulosa, en pacientes con HTA y clínica característica de hiperaldosteronismo (Lityński, 1953).

## ESTRUCTURA

La estructura básica de las hormonas esteroideas se construye a partir de un núcleo de cuatro anillos (A,B,C,D). Los átomos de carbono se numeran secuencialmente a partir del anillo A, conteniendo estas hormonas de 19 a 21.

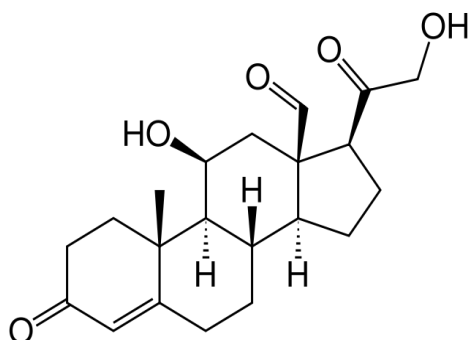


**FIGURA Nº 2: ESTRUCTURA DEL NÚCLEO HORMONAS ESTEROIDEAS**

Los C19 esteroides tienen grupos metilo en posición C-18 y C-19; aquellos con un grupo cetona en posición C-17 se denominan 17-cetosteroides. Los C19 esteroides tienen una actividad predominantemente androgénica.

Los C21 esteroides tienen una cadena lateral de dos carbonos (C-20 y C-21) colocados en posición 17, y grupos metilo en C-18 y C-19. Los que tienen un grupo hidroxilo en posición 17 reciben el nombre de 17-hidroxicorticosteroides. Los C21 esteroides pueden tener propiedades glucocorticoides o mineralocorticoides.

La aldosterona tiene un grupo aldehído en C-18 y en C-11 uno hidroxilo.



**FIGURA Nº 3: ESTRUCTURA DE LA ALDOSTERONA**

## BIOSÍNTESIS

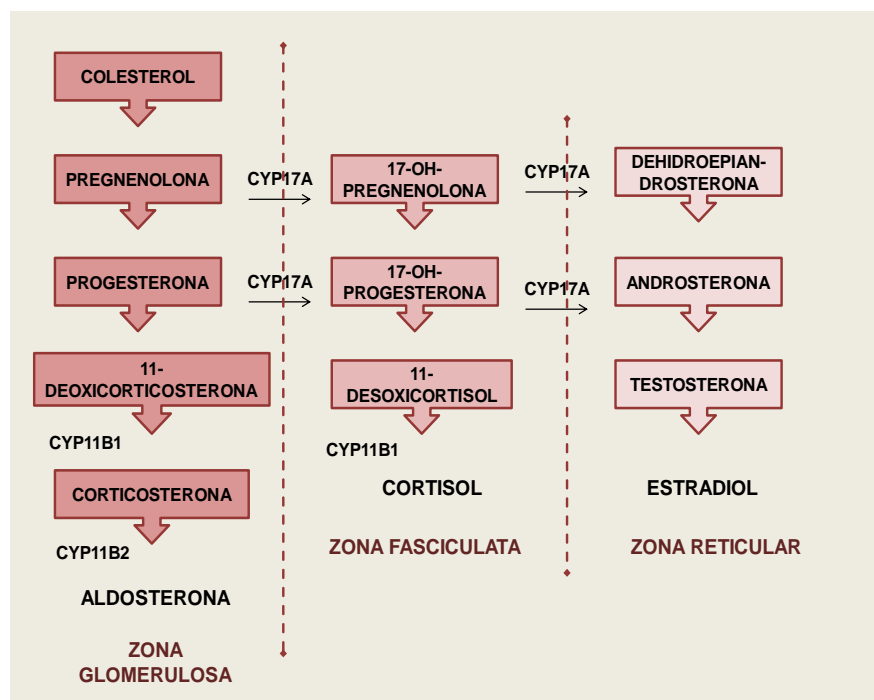
El elemento inicial para todas las biosíntesis de las hormonas esteroideas es el colesterol, obtenido de las lipoproteínas de baja densidad circulantes, y en menor grado de la síntesis endógena. La captación de la molécula de colesterol por la corteza adrenal está mediada por el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL).

La primera reacción de transformación que se produce es la conversión del colesterol a pregnenolona, catalizada por la enzima escisora de cadena lateral P450<sub>scc</sub> (CYP11A1), codificada por el gen hCYP11A1 en el cromosoma 15. La enzima cataliza tres reacciones diferentes: una 20 $\alpha$ -hidroxilación, una 22-hidroxilación, y la escisión del enlace entre C-20 y C-22 para producir pregnenolona y ácido isocaproico (Lieberman et al, 2001). La pregnenolona se libera al citosol y es convertida en progesterona por deshidrogenación del grupo 3 $\beta$ -hidroxilo e isomerización del doble enlace en C-5 con  $\Delta$ 4 por la 3 $\beta$ -hidroxiesteroideshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD), localizada en la membrana del retículo endoplásmico liso. Se han identificado varias isoenzimas en la rata y el ratón, y dos de ellas en el ser humano, HSD3B1 y HSD3B2 (Mason, 1993), codificadas por los genes 3 $\beta$ -HSD1 y 3 $\beta$ -HSD2 respectivamente, localizados en tándem en el cromosoma 1p13.1 (Bérubé et al, 1989) (Lachance et al, 1991). Tras la formación de progesterona, ésta sufre una 21-hidroxilación por la enzima CYP21A, localizada a nivel de la superficie citoplásmica del retículo endoplásmico liso, convirtiéndose en 11-deoxicorticosterona (DOC) (Shinzawa et al, 1988). El gen que codifica esta enzima (CYP21A) se ha localizado en el cromosoma 6p21.3, estando adyacente a un pseudogene, el CYP21P (White et al, 1986).

Los pasos finales de la biosíntesis del cortisol y la aldosterona se catalizan, respectivamente, por dos enzimas: la 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintetasa (CYP11B2), ambas con funciones similares y codificadas por genes a los que se atribuyó una localización inicial en el cromosoma 8q22,



distanciados aproximadamente 40 kb (Chua et al, 1987)(Mornet et al, 1989). Actualmente se acepta su localización en el cromosoma 8q24.3 (Taymans et al, 1998)(Brand et al, 1998). Ambos genes, CYP11B1 y CYP11B2, comparten una homología en su secuencia de bases de la región codificante del 93%, y aproximadamente del 90% en sus regiones intrónicas, aunque sólo del 48% en la región promotora 5' (Mornet et al, 1989) (Kawamoto et al, 1992). Cada uno de ellos tiene nueve exones. En el ser humano solamente se encuentran dos genes CYP11B, mientras que la rata posee un CYP11B3 y un CYP11B4. CYP11B4 parece tratarse de un pseudogen, mientras que CYP11B3 codifica una enzima que posee actividades 18- y 11-hidroxilasa, con regulación por ACTH, y expresión en la zona fasciculata-reticularis durante un período corto tras el nacimiento (Mellon et al, 1995)(Zhou et al, 1995). La transformación de DOC en aldosterona conlleva 3 reacciones consecutivas: 11 $\beta$ -hidroxilación para formar corticosterona, 18-hidroxilación para obtener 18-hidroxicorticosterona (18-OH-B) y en último lugar 18-metiloxidación a aldosterona. Estos tres pasos se catalizan por la aldosterona sintetasa, localizada en la membrana interna mitocondrial.



**FIGURA Nº 4: RUTA DE SÍNTESIS DE LAS PRINCIPALES HORMONAS ESTEROIDEAS EN LA CORTEZA ADRENAL**

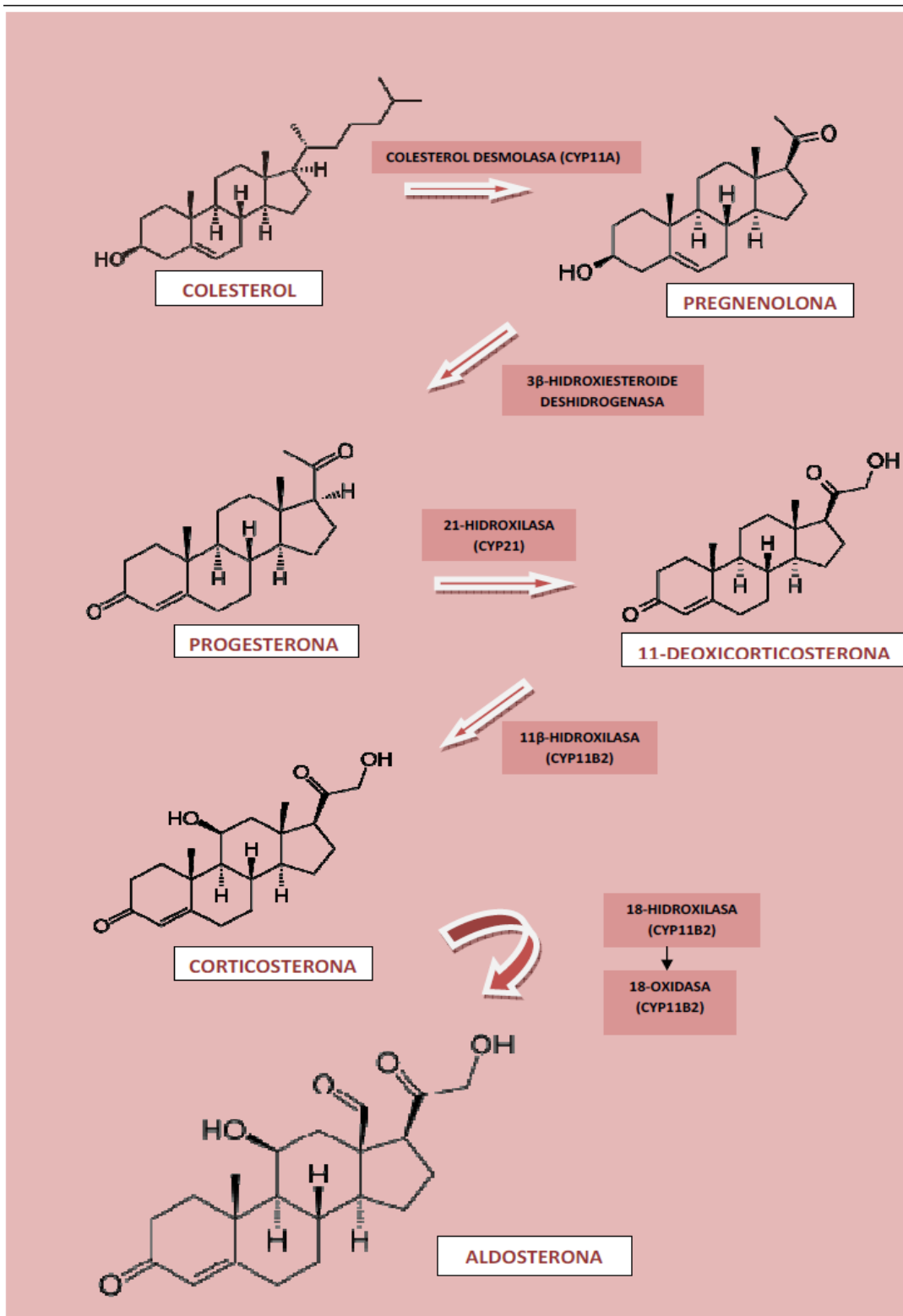


FIGURA Nº 5: SÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

# HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

## REVISIÓN HISTÓRICA, CONCEPTO Y PREVALENCIA

La primera descripción original de un paciente en el que se daba la concomitancia de un cuadro de HTA, un tumor adrenal y una posible hipersecreción mineralocorticoide la realizó el médico internista polaco Michał Lityński en el año 1953 (Lityński,1953), en una revista local denominada Polski Tygodnik Lekarski, mencionando 2 casos de tumores de corteza suprarrenal compuestos de células similares a las de la zona glomerulosa, en pacientes con hipertensión arterial y clínica característica de hiperaldosteronismo, permaneciendo ignorada durante años al haber sido publicada en una revista local de escasa difusión. Conn, un año más tarde, describe por vez primera como entidad clínica definida el hiperaldosteronismo primario.

La descripción original del hiperaldosteronismo primario se produjo durante la lectura por Jerome W. Conn, profesor de Medicina en la Universidad de Michigan, de su lección presidencial en el Annual Meeting of the Central Society for Clinical Research (Chicago, IL; 29 Octubre 1954), siendo publicada la primera referencia escrita al año siguiente (Conn, 1955). Mientras trabajaba en un programa de investigación gubernamental sobre los mecanismos de adaptación del ser humano al calor húmedo, estableció que la respuesta principal a dicha circunstancia era la disminución de la excreción de sal y agua a nivel renal, y de sal en saliva y sudor, sugiriendo como causa un incremento en la producción de esteroides adrenales con efecto retenedor de sal. En Abril de ese año se solicitó su valoración por el caso de una mujer de 34 años con un cuadro de debilidad, espasmos musculares, tetania y parálisis temporal, en la que se podía objetivar HTA, hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis metabólica. Al no existir datos de exceso de glucocorticoides o andrógenos, Conn postuló y demostró la existencia de una hipersecreción de un corticoide retenedor de sal. En la cirugía que se programó se encontró un adenoma adrenal derecho, cuya exéresis revirtió el cuadro.

En ese mismo año, Simpson y Tait describen la estructura de la aldosterona (Simpson et al, 1954).

Tras la comunicación de este primer caso, pronto se publicaron nuevos pacientes con la entidad, describiéndose la presentación del cuadro en pacientes normopotasémicos (Conn et al, 1964), normotensos (Brooks et al, 1972) (Snow et al, 1976) (Zipser et al, 1978) (Kono et al, 1981) y con formas familiares (Sutherland et al, 1966) (Gordon et al, 1991)

No mucho más tarde de la descripción original de Conn del HAP, la prevalencia de esta nueva entidad clínica fue causa de debate. En la descripción inicial del cuadro la hipopotasemia se consideraba una característica obligatoria. Conn pronto percibió que el HAP podría ser causa de HTA sin que hubiese disminución de las cifras de potasio sérico de manera concomitante, pudiendo presentar un cuadro clínico no diferenciable de la HTA esencial, enmascarándose como la misma (Conn, 1964). Sugirió que este signo podría no darse en algunos casos o aparecer tardíamente en la evolución del proceso. En 1966, Conn publicó una serie de 14 pacientes con adenomas productores de aldosterona (APA) con niveles de potasio dentro de la normalidad (Conn, 1966-1967). Estas observaciones, y la constatación por otros autores de que el 21% de una serie de 48 hipertensos tenían suprimidos los niveles de renina plasmática (Brown et al, 1964) y de que el 20% de un total de 220 autopsias realizadas a pacientes hipertensos presentaban adenomas suprarrenales en comparación con el 1,8 % de 220 autopsias en pacientes normotensos, indujeron a Conn a proponer esa prevalencia del 20% del HAP en sujetos con HTA aparentemente esencial (Conn et al, 1964). Posteriormente moderó esa cifra al 10%, dato que coincide con las cifras que han evidenciado los estudios de las dos últimas décadas

Este posicionamiento, sin embargo, no fue compartido por otros autores, (Fishman et al, 1968), especialmente por Norman Kaplan (Kaplan, 1969), que desde esa década hasta la actualidad se ha postulado como firme

contrario a la idea de que el HAP sea una patología frecuente entre la población hipertensa. La argumentación de este autor se basó en que en su serie estudiada no halló el porcentaje de adenomas que Conn encontraba en las autopsias de los pacientes hipertensos, los niveles de aldosterona en la población hipertensa rara vez los hallaba elevados, y la presencia de hipopotasemia era baja en su estudio. La exclusión diagnóstica del proceso por parte de Kaplan en aquellos pacientes que presentaban niveles plasmáticos de aldosterona o urinarios en el rango de la normalidad, es la principal causa de la discrepancia de prevalencias reseñada entre uno y otro autor. Con posterioridad se demostró la presencia no infrecuente de HAP en pacientes con niveles normales de aldosterona (Nomura et al, 1985).

En la descripción inicial del cuadro la hipopotasemia se consideraba una característica obligatoria. En las series actuales de HAP, elaboradas con pacientes hipertensos no seleccionados, la mayoría de ellos son normopotasémicos (Mosso et al, 2003). Encajan en el perfil del paciente hipertenso inespecífico, indistinguible a primera vista del hipertenso primario, y no detectable salvo que se realice una búsqueda dirigida a detectar el proceso. Al limitar la búsqueda de casos a los pacientes hipertensos que presentasen potasio sérico bajo con aldosteronas elevadas, las series iniciales hallaron una prevalencia baja de HAP, inferior al 1%, considerándose una entidad rara (Kaplan, 1994), (Canguly, 1998). Varios estudios informaron sobre la prevalencia baja del HAP; independientemente del factor ya mencionado de la hipopotasemia se podrían haber desestimado los verdaderos datos de prevalencia por otras razones, como la insistencia en unos niveles elevados de aldosterona tanto plasmáticos como urinarios y la no consideración de la capacidad de diversas medicaciones de producir test negativos falsos, tales como los diuréticos, los cuales elevan los niveles de ARP (actividad de renina plasmática) y por tanto causan ARR falsos (Beevers et al, 1974).

Con posterioridad aparecieron series que indicaban una prevalencia mayor, siendo criticadas inicialmente por haber sido realizadas en centros

especializados, con pacientes seleccionados. Actualmente, a raíz de distintas comunicacións de diferentes continentes realizadas sobre pacientes seleccionados e non seleccionados, se acepta e se ha terminado por establecer que a prevalencia do HAP na poboación xeral hipertensa está en torno ao 10% (Calhoun, 2007). As principais causas que han producido a actual eclosión de novos casos de HAP son, por un lado a percepción de formas máis ligeras do proceso manifestadas exclusivamente por hipertensión en calquera dos seus graos, e por outro lado a búsqueda de casos mediante a ampla utilización do cociente aldosterona plasmática / actividade de renina plasmática como ferramenta de detección inicial de pacientes afectados.

La discrepancia entre los valores de prevalencia reconocidos actualmente y los previos, se basa en los diferentes criterios de selección que clásicamente se usaban para sospechar el HAP: exclusivamente la presencia de hipopotasemia espontánea en el paciente hipertenso o la situación de hipertensión refractaria. Aunque la presencia concomitante de HTA e hipopotasemia predice el HAP con una seguridad del 50% (Stowasser et al, 2001) las cifras bajas de potasio sólo se dan en un porcentaje escaso de pacientes en las series actuales del HAP.

La tendencia actual máis consensuada con respecto al HAP es la de que se trata de un proceso frecuente, que a búsqueda e confirmación de casos é útil para os afectados polo proceso, beneficiándose de un mellor control da HTA con un tratamento específico, da corrección dos trastornos electrolíticos subyacentes ou manifestos, da posibilidade ocasional de tratamento quirúrgico definitivo, da posible detección de outros casos nas familias en aquelas formas de presentación familiar, e da melloría do pronóstico cardiovascular que supondría o bloqueo específico da aldosterona en los casos sometidos a tratamento médico, al evitarse la vasculopatía por la aldosterona. Clínicamente los pacientes con HAP tienen mayor morbilidad cardiovascular que los hipertensos esenciales con niveles similares de presión arterial (Milliez et al, 2005) (Stowasser et al, 2005). Asimismo se ha comunicado mayor mortalidad de causa cardiovascular en los

pacientes tratados con HAP con respecto a hipertensos esenciales y normotensos (Reincke et al, 2012).

Aunque en la identificación inicial de la entidad se estableció como secundaria a un adenoma adrenal productor de aldosterona, tras la descripción del cuadro en relación a hiperplasia adrenal ( Ross, 1965) (Davis et al, 1967) pronto se comprobó que el HAP es un cuadro sindrómico, que engloba diversos trastornos asociados caracterizados por la secreción crónica excesiva de aldosterona, que ha perdido de forma parcial o total su control por el sistema renina-angiotensina, con la supresión concomitante del mismo debido a la expansión de volumen a consecuencia de la retención de sal y agua.

Los principales hechos fisiopatológicos son hipertensión arterial, alteración de la homeostasis del potasio y daño acelerado de los órganos diana.

Como entidad sindrómica obedece a diversas etiologías, habiéndose visto ampliado el cuadro original, secundario a un adenoma productor de aldosterona, por la descripción de varios subtipos. Las formas de presentación clínica del HAP no son homogéneas.

La característica principal del cuadro, la HTA, puede llegar a estar ausente, tal como se ha comprobado en las formas familiares al realizar el estudio del proceso en sujetos asintomáticos y con cifras de potasio dentro de la normalidad. El rango de hipertensión puede oscilar desde cifras ligeras hasta hipertensión severa refractaria a tratamiento. Puede existir o no hipopotasemia. En muchos casos la presentación inicial es imposible de distinguir del hipertenso usual esencial.

<b>Adenoma produtor de ALD</b>
- No respondedor a angiotensina II
- Respondedor a angiotensina II
<b>Hiperplasia adrenal</b>
- Respondedora a angiotensina II (HAP idiopático)
- No respondedora a angiotensina II (hiperplasia adrenal primaria)
<b>Familiar</b>
- FH I (GRA)
- FH II
- FH III
<b>Carcinoma suprarrenal</b>
<b>Ectópico (tumores extraadrenales)</b>

**TABLA Nº 1: HAP SUBTIPOS**

## **DETECCIÓN DIAGNÓSTICA**

Tras la descripción original del cuadro, durante los primeros años se sospechaba la existencia de HAP en pacientes que presentaban HTA grave o refractaria en los que se objetivaba la existencia concomitante de hipopotasemia con excreción urinaria de  $K^+$ , hipernatremia y alcalosis metabólica. De hecho, en la descripción inicial del síndrome, la hipopotasemia se consideraba una característica obligatoria. Ya se ha mencionado la controversia iniciada hace décadas acerca de la conveniencia o no de extender el estudio de un posible HAP a un mayor número de pacientes. Empleando los criterios clásicos de selección vamos a encontrar pocos casos, probablemente secundarios a adenomas productores de aldosterona y con expresividad clínica más intensa.



Aunque en gran parte se han alcanzado consensos sobre aspectos controvertidos del HAP, habiéndose publicado por la Endocrine Society americana unas guías clínicas estableciendo una serie de recomendaciones sobre la detección de casos, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con HAP (Funder et al, 2008), persiste el debate sobre la necesidad o no de realizar una detección inicial del proceso en todos los pacientes hipertensos. El cuadro se da con una frecuencia lo suficientemente alta en la población global de hipertensos para garantizar la rentabilidad de su búsqueda. El proceso de despistaje no es extremadamente complejo ni de elevado coste económico (algunos autores estiman que su coste es similar al de un estudio de lípidos) (Gordon, 1995), y con el diagnóstico podremos obtener un beneficio adicional en cuanto a tratamiento y pronóstico subsiguiente. En las guías americanas citadas, en el primero de los puntos se sugiere buscar el HAP en los grupos de población donde se da con mayor frecuencia: estadios 2 y 3 de HTA, hipertensión resistente, hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos; incidentaloma suprarrenal con HTA, e historia familiar de HTA de inicio temprano o ACVA (accidente cerebrovascular agudo) antes de los 40 años. Asimismo se recomienda estudio de todos los familiares en primer grado de pacientes con HAP.

El proceso diagnóstico clásico se ha simplificado actualmente desde que se ha extendido el uso del cociente ARR (el cociente entre la aldosterona plasmática expresada en ng/dL y la actividad de renina plasmática expresada en ng/mL/h, determinadas de manera simultánea) como herramienta de cribado para la búsqueda inicial de casos. Aunque para la detección del HAP se suele utilizar el ARR calculado con la ARP como denominador, algunos autores preconizan el uso de la renina plasmática, pero la ventaja del cambio no está suficientemente aclarada, (Wu et al 2010) (Rossi et al, 2010).

Indicadores utilizados previamente como los niveles de potasio sérico y aldosterona plasmática son poco útiles por su escasa sensibilidad. Los niveles bajos de ARP tienen una gran sensibilidad, pero su especificidad es baja, al solaparse con pacientes pertenecientes al denominado genéricamente grupo

de hipertensos con renina baja, grupo con características fisiopatológicas comunes que engloba varios procesos, alguno de ellos todavía sin aclarar, y entre los cuales se hallan los distintos tipos de HAP.

El cociente ARR fue usado por primera vez en 1973 para la detección de pacientes con HTA con renina baja y tres años más tarde en la detección del HAP. Su utilidad en la detección de adenomas productores de aldosterona en una serie de 348 hipertensos no tratados en el año 1983, llevó a la difusión y generalización de su uso (Hiramatsu et al, 1981).

Dada la alta prevalencia (10%) del HAP en la población hipertensa, y la constatación de las cada vez más numerosas evidencias de los efectos deletéreos de la aldosterona independientes de la presión arterial, existen suficientes argumentos para realizar una determinación de ALD y ARP para valorar el cociente ARR a todos los hipertensos a su diagnóstico (Martínez-Debén, 2004).

Hay discrepancias entre distintos autores sobre los valores del ARR que deben ser considerados anormales, oscilando entre 20 y 100. En un estudio realizado en población normotensa española se han determinado como valores anormales del cociente los superiores a 30 (Martínez-Debén et al, 2002). Es recomendable confirmar la elevación anómala con una medida adicional antes de proseguir con los pasos diagnósticos del proceso.

Se ha sugerido la combinación de un cociente  $ARR > 30$  conjuntamente con una  $ALD > 20$  ng/dL como rastreo inicial, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91 % (Weinberger et al, 1993). Con menores niveles de corte de aldosterona ( $> 15$  ng/dL) el grupo de la Clínica Mayo reduce el cociente a  $> 20$ . No obstante, diversos estudios han mostrado que existe una proporción sustancial de pacientes con HAP (hasta el 36%) en los cuales la aldosterona plasmática está en niveles inferiores a 15 ng/dL (Stowasser et al, 2004).

La extracción de la muestra debe seguir unas condiciones de protocolo establecidas (Funder et al, 2008). La determinación se debe hacer en sangre extraída por la mañana (preferiblemente entre las 8h y las 10h) tras dos horas de posición erguida, ya sea caminando, estático o sentado. Las cifras de potasio sérico han de ser normales, debiendo corregirse previamente la hipopotasemia si existe, ya que inhibe la secreción de aldosterona, tendiendo a producir resultados falsamente negativos, mientras que la hiperpotasemia los provoca falsamente positivos.

Como cualquier test bioquímico, el cociente no está exento de falsos positivos y negativos en diversas situaciones clínicas, o cuando se realiza bajo la influencia de determinados fármacos. Idealmente el cociente debería realizarse sin la influencia de fármacos, algo que puede no ser posible en determinados pacientes. El verapamilo y la doxazosina tienen efecto neutro y son de elección si es preciso dar antihipertensivos para mantener unas cifras seguras de PA.

**TABLA Nº 2: CAUSAS DE COCIENTE ALD/ARP FALSAMENTE POSITIVO O NEGATIVO** (Modificado de Stowasser M y Gordon RD. *Nephrology* 2001; 6(3):119-126.)

**FALSOS POSITIVOS (Cociente elevado a pesar de ausencia de HAP)**

- A. Situaciones clínicas:
  - Insuficiencia renal crónica
  - Hiperpotasemia
  - Síndrome de Gordon
- B. Fármacos:
  - $\beta$ -bloqueantes

- $\alpha$ -metildopa
- clonidina
- Inhibidores de renina
- AINES

**FALSOS NEGATIVOS (Cociente normal a pesar de presencia de HAP)**

A. Situaciones clínicas:

- Embarazo
- Restricción salina severa
- Hipopotasemia
- Hipertensión maligno-acelerada (concomitante)
- Hipertensión renovascular (concomitante)

B. Fármacos:

- Diuréticos
- Antagonistas de receptor de aldosterona
- ARA II
- Calcioantagonistas (dihidropiridínicos)
- Drospirenona

**CONFIRMACIÓN DE LA SECRECIÓN AUTÓNOMA DE ALDOSTERONA.**

No todos los hipertensos con cociente elevado tienen un HAP. Se ha estimado la prevalencia de ARR alto en la población hipertensa entre el 16% y

20% (Lim et al, 1999) (Loh et al, 2000) Dicha elevación no es diagnóstica de HAP, dado que la especificidad del cociente es limitado (Weinberger et al, 1993). Es necesario realizar una prueba de confirmación diagnóstica de la autonomía, parcial o total, de la secreción de aldosterona de sus reguladores fisiológicos.

Las pruebas más habitualmente usadas son la sobrecarga salina aguda intravenosa (TIS), la determinación de aldosterona en orina de 24 h tras 3 días de sobrecarga salina oral, el test de sobrecarga salina oral con fludrocortisona (FST) y el test de Captopril (TCP).

En el TIS se determina la aldosterona plasmática basal y postinfusión endovenosa de 2 litros de suero salino isotónico a lo largo de 4 horas. Niveles postinfusión inferiores a 5 ng/dL hacen bastante improbable la existencia de HAP, mientras que cifras superiores a 10 ng/dL establecen el diagnóstico como altamente probable. El rango de 5 a 10 es una zona gris indeterminada. Aunque es empleado con frecuencia, dada su sencillez y su realización ambulatoria, tiene una elevada tasa de falsos negativos, que llega a alcanzar el 82 % en una serie de 97 casos de HAP confirmado mediante positividad de FST estudiada por el grupo australiano de Gordon (Stowasser et al, 2001)

En el test de sobrecarga salina oral, tras 3 días de dieta suplementada en sal para garantizar una excreción urinaria mayor de 200 mEq de sodio, se determina la aldosterona en orina de 24 h del último día, considerándose positivos valores  $>12 \mu\text{g}/24$  horas (Young, 1997). Se deben controlar las cifras de potasio sérico, siendo necesario en ocasiones aportar suplementos orales. No están claros tampoco los niveles reales de positividad, habiendo series que con ese nivel de corte hallan un porcentaje de falsos negativos frente al FST del 38% (Stowasser et al, 2001) El mayor inconveniente es la dificultad por parte de muchos pacientes de realizar una correcta recogida de la orina de 24 horas. Se ha sugerido una mayor utilidad determinando la

tetrahidroaldosterona (Nielsen et al, 1972) (Abdelhamid et al, 2003) (Gomez-Sanchez et al, 1981), pero pocos laboratorios realizan esta determinación.

A pesar de su amplio uso y de diversas publicaciones acerca de los distintos test de confirmación del HAP, no existe un consenso claro de la utilidad y fiabilidad de los mismos, siendo necesarios estudios comparativos entre ellos para aclarar las distintas sensibilidades y especificidades.

Existen escasos estudios centrados en el TCP como prueba confirmatoria de HAP, con resultados dispares. Ninguno de ellos enfrenta dicha prueba con el considerado test de referencia: el test de fludrocortisona.

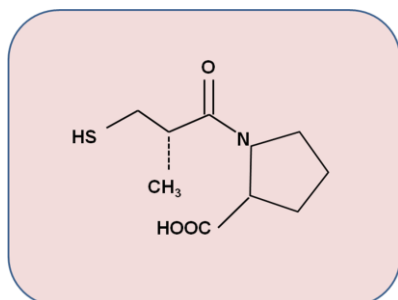
## TEST DE CAPTOPRIL

### BASE CONCEPTUAL

La angiotensina II (ANG II) es uno de los efectores finales del sistema renina-angiotensina-aldosterona, teniendo multiplicidad de efectos en el organismo. Se genera por la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) sobre la angiotensina I y constituye el vasoconstrictor fisiológico conocido más potente, desempeñando un papel principal en el mantenimiento de la presión arterial a medio-largo plazo.

En 1970, mientras se realizaban estudios sobre el veneno de la serpiente “Bothrops Jararaca” se descubrió que en el mismo existía una sustancia con actividad hipotensora. Dos años más tarde se logró aislar dicha sustancia, a la que se denominó Teprotide, demostrándose que su efecto hipotensor obedecía a su acción bloqueadora sobre la ECA. A partir de estos hallazgos se abrió el camino a la síntesis de diversas sustancias inhibidoras de la ECA (IECAs), que han constituido un pilar fundamental en las últimas décadas para el tratamiento de la HTA y la enfermedad cardiovascular.

En 1974 se describió por primera vez el fármaco Captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En el año 1977 se publicó un primer informe acerca de este fármaco como nuevo IECA sintético, no procediéndose a su comercialización hasta cuatro años más tarde, como prototipo de los IECA.



**FIGURA Nº 6: ESTRUCTURA QUÍMICA CAPTOPRIL**

El HAP se caracteriza por una secreción crónica excesiva de aldosterona, independiente de manera total o parcial de uno de sus principales reguladores fisiológicos, el sistema renina-angiotensina. Como consecuencia de la retención de sodio y expansión de volumen que se produce, la secreción de renina se inhibe. Por tanto los niveles de aldosterona se mantienen altos o normales (pero desproporcionados para los niveles de renina), y la ARP está baja, no disminuyendo con las maniobras de expansión de volumen, como la administración de sal, de compuestos retenedores de sal o suero salino. En este concepto se han basado los test clásicos de confirmación del HAP.

Tras la introducción del captopril, se generó la posibilidad de disminuir la producción de angiotensina II, y por tanto de aldosterona si el sistema mantenía su integridad fisiológica, incrementándose la producción de renina al inhibir la retroalimentación negativa. En los pacientes con HAP, en teoría, al existir producción autónoma de aldosterona, la administración de captopril disminuiría de manera aguda los niveles de angiotensina II, teniendo poca o ninguna influencia en los de aldosterona. La caída de los valores plasmáticos de aldosterona a las 2 horas de la administración de 25 mg de captopril fue comunicada por vez primera en 1979 (Atkinson et al, 1979). El nadir de la concentración plasmática de ANGII y ECA se produce a las 2 horas de la toma de captopril oral, motivo por el que se ha elegido ese período de tiempo para la realización de los estudios (Johnston et al, 1980) (Campbell et al, 1982)

## **REVISIÓN HISTÓRICA**

La primera mención del uso del captopril con fines diagnósticos en relación al HAP fue publicada en 1981 por Mantero y su grupo, en un trabajo cuya finalidad era evaluar el papel endógeno de la angiotensina II en pacientes con APA (6 pacientes) y con hiperaldosteronismo idiopático (5 pacientes). Tras la administración de 75 mg de captopril por vía oral se comprobó la nula modificación de los niveles de ARP y aldosterona plasmática y urinaria en los casos de APA, mientras que se producía un ascenso de ARP y un descenso



de aldosterona en los de hiperaldosteronismo idiopático, estableciendo la hipótesis de que ambos procesos correspondían a entidades distintas (Mantero et al, 1981).

En ese mismo año Hiramatsu describió un test de detección simple para identificar los APA, basado en el cálculo del cociente entre la aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmática (Hiramatsu et al, 1981). A partir de este trabajo el uso del cociente ARR se popularizó, adoptándose como la herramienta básica en el cribaje de pacientes para la detección del HAP.

En 1982 Luderer describe el efecto de la administración de captopril en dos pacientes con diagnóstico establecido de HAP secundario a APA, comprobando la no variación de la ARP suprimida, un ligero descenso de ALD, y una modificación leve transitoria de PA. Tras la exéresis del adenoma en ambos pacientes se pudo comprobar la modificación al patrón de respuesta habitual al fármaco (Luderer et al, 1982). Se sugiere la posible utilidad del captopril como test farmacológico para la detección y diagnóstico del HAP.

Traub en el mismo año plantea el uso del cociente en pacientes con el denominado entonces hiperaldosteronismo idiopático, dado que el trabajo de Hiramatsu había sido realizado exclusivamente en pacientes con APA (Traub, 1982). En un paciente varón de 51 años, con diagnóstico confirmado de HAP y sin evidencia de adenoma, se administraron 50 mg/8 h de captopril oral, midiéndose ALD, ARP y ECA antes y después del fármaco. El autor sugirió que el captopril podría ser utilizado con fines diagnósticos en la detección de la secreción autónoma de aldosterona.

Thibonnier, en 1983, estudia mediante TIS y TCP un total de 31 pacientes hipertensos, 13 con HTA esencial, 12 con APA y 6 con HAP secundario a hiperplasia adrenal, con dieta normosódica y sin medicación previa reciente. Compara los resultados de aldosterona plasmática tras TIS y

TCP. En este último test se administró una dosis de captopril de 1 mg/kg y la muestra post-test fue obtenida a las 3 horas. Se concluyó que valores de ALD superiores a 13 ng/dL en el TIS, y de 24 ng/dL en el TCP eran característicos del HAP secundario a APA (Thibonnier et al, 1983a) (Thibonnier et al, 1983b)

En 1983, Lyons llevó a cabo un estudio con 12 pacientes con HAP, enfrentados a 10 hipertensos esenciales y 9 normotensos para determinar el efecto de la administración de 25 mg de captopril oral en los niveles de ALD y ARP y precisar su uso como test de confirmación de HAP. La ALD se mantuvo por encima de 15 ng/dL en la práctica totalidad de los pacientes con HAP, tanto secundario a APA como en la variedad idiopática, mientras que en los otros dos grupos se producía un descenso significativo, por debajo de dichas cifras. La ARP aumentó por encima de 2 ng/mL/h en todos los pacientes normotensos., obteniéndose una respuesta variable en los hipertensos esenciales, que los autores justifican por el amplio rango basal previo, con un incremento reducido y valores en 7 de los 10 pacientes por debajo de 2 ng/mL/h. Sólo hubo diferencia significativa del ARR postcaptopril entre los pacientes con HAP y los normotensos. En los pacientes con HAP de ambas variedades no hubo diferencias significativas entre el ARR basal y el postcaptopril. El cociente fue mayor de 50 en todos los pacientes con APA y en 4 de los 5 con IHA (hiperaldosteronismo idiopático). A partir de estos datos se proponen como criterios diagnósticos de HAP tras el TCP un ARR post captopril  $\geq 50$  y una concentración de ALD  $\geq 15$  ng/dL.

Un nuevo trabajo para asentar la validez del TCP en el diagnóstico del HAP se realizó en la Universidad de Kumamoto de Japón en 1985 (Naomi et al, 1985). Se compararon los valores de ALD, ARP y ARR a los 90 minutos de la administración de 50 mg de captopril en 7 pacientes con HAP, 17 con HE (hipertensión esencial), 5 con HTA renovascular, 2 con HTA parenquimatosa renal, y en 8 voluntarios sanos. Se analizó la validez de los niveles de ALD por encima de 15 ng/dL, el incremento de ARP por encima de 1 ng/mL/h, y el  $ARR > 50$  o  $> 20$ . Los autores concluyeron que el parámetro más adecuado era el cociente  $ARR > 20$ .

Tras estos primeros estudios constatando la utilidad del TCP en el diagnóstico del HAP, en 1986 se cuestiona la superioridad de las determinaciones de ALD, ARP y su cociente tras captopril frente a las determinaciones basales (Muratani et al, 1986). Basándose en el pequeño número de pacientes en los estudios previos, y en la falta de comparación con otros métodos diagnósticos, este grupo estudió 19 pacientes con HAP (17 APAs y 2 IH) y 72 con HE. Los niveles basales de ALD y ARP eran amplios y se solapaban entre los pacientes de ambos grupos. Tras la administración de captopril, en el grupo del HAP no hubo cambios significativos ni en la ARP ni en la ALD, aumentando de forma significativa la ARP y descendiendo ligeramente la ALD en el grupo de HE. Seguía existiendo solapamiento similar entre los dos grupos en estos valores. Cualquier criterio diagnóstico basado en un parámetro único no alcanzaba una especificidad del 90%. El ARR basal tenía una especificidad del 94% y del 85% tras captopril. Cuando se combinó en un criterio la ALD y el ARR basales la especificidad se incrementaba al 97% con un punto de corte de  $ALD \geq 12,9$  ng/dL y de  $\geq 34,4$  para el ARR. El valor predictivo positivo de este criterio era de 90%. Con un punto de corte de  $ALD \geq 8,9$  ng/dL y  $ARR \geq 12,6$  tras captopril la especificidad de este criterio era de 93%, con un valor predictivo positivo del 79%. Se concluyó que es más útil el criterio combinativo basal que el tras captopril, siendo también superior a la respuesta presora a la administración de análogo de ANGII, la ARP post depleción salina y a la ALD tras sobrecarga salina. Ninguno de los criterios utilizados permitió separar los APA de los IH.

La aparente facilidad de realización del TCP podría verse alterada por la necesidad de ser realizado en condiciones de control estricto de ingesta de sodio, y el grupo de Naomi se planteó estudiar como este aspecto podría afectar a la sensibilidad y especificidad de la prueba. En 12 pacientes con HAP y 20 con HE se realizaron 3 TCP consecutivos cada 7 días bajo ingestas de sodio diferentes (34 mEq, 120 mEq, y 340 mEq) con dosis de 50 mg de captopril y obtención de muestras a los 90 minutos. Los resultados fueron concordantes bajo las diferentes ingestas salinas (Naomi et al, 1987).

En el mismo año un grupo vienés comunica su pequeña experiencia con el TCP en un pequeño grupo de pacientes que incluían 5 pacientes con HAP. Los autores reafirmaban la utilidad del test para el diagnóstico ambulatorio del HAP (Pirich et al, 1987).

Hambling, lleva a cabo un estudio con el mero objetivo de reevaluar el TCP como test diagnóstico (Hambling et al, 1992). El diseño consistía en la medición de la ALD y la ARP basales y tras la administración de 25 mg de captopril oral a los 60', 90'y 120'. Un  $ARR \geq 50$  postcaptopril ofrecía una sensibilidad del 100%, con una especificidad de 83% y un valor predictivo de 82%, siendo suficiente la evaluación a los 60 minutos. El test resultó tan sólo marginalmente superior a las mediciones basales, que con un ARR similar ofrecían una sensibilidad de 100%, una inferior especificidad del 75%, y un valor predictivo del 77%. Una aportación novedosa fue la utilización del TCP como herramienta diagnóstica excluyente de HAP en pacientes con un ARR postcaptopril  $< 50$  y una aldosterona postcaptopril  $< 120$  ng/dL.

Uno de los aspectos más complejos en el HAP es la diferenciación entre las formas de secreción unilateral y las hiperplasias bilaterales. Aunque el abordaje ocasional de este aspecto en los estudios anteriores con el TCP no ofrecía datos relevantes, Wambach llega a la conclusión de la utilidad del test para diferenciar los adenomas de las hiperplasias basándose en las determinaciones de ALD y concentración de renina plasmática y su cociente a los 60 minutos de la administración de 25 mg de captopril oral (Wambach et al, 1992).

Aunque el test siempre había sido utilizado en pacientes con HTA, los diferentes puntos de corte y criterios de positividad llevaron a la realización de un pequeño trabajo para establecer los valores de normalidad del procedimiento en población normotensa y el tiempo más idóneo para realizar las determinaciones tras la administración del fármaco (Tavintharan et al, 2000). Se concluye, al revés que en estudios previos, que la máxima

supresión de la aldosterona se produce entre la tercera y la cuarta hora. El inconveniente del estudio es su pequeño tamaño muestral (6 individuos).

La comparación directa, de manera prospectiva, con un test de expansión de volumen mediante la sobrecarga oral de sal, se planteó en 2001 (Agharazii et al, 2001). El estudio se realizó en 49 pacientes con HTA que habían presentado hipopotasemia no inducida. Este aspecto, de alguna manera, limita las conclusiones del mismo. Tras la realización de un TCP convencional, los pacientes fueron sometidos a una dieta con alto contenido de sodio (300 mmol/día) durante 3 días, procediéndose a la recogida controlada de orina de 24 horas en el último día para comprobar la sobrecarga salina. Mediante determinaciones plasmáticas de aldosterona se diagnosticaron 44 pacientes de HAP (22 con APA con exéresis quirúrgica y 22 con hiperplasia bilateral). Los autores llegan a la conclusión de que ambos test tienen una sensibilidad similar, no pudiéndose valorar la especificidad por haberse realizado los dos test en tan sólo 5 pacientes con HE. La correlación individual de los valores de ALD en ambos test fue excelente, no habiendo diferencias significativas en las curvas acumulativas de distribución. No se encontraron diferencias entre los pacientes con APA y los de hiperplasia adrenal. Concluyen que el test es seguro y tan efectivo como la sobrecarga salina oral en el diagnóstico del HAP.

En un estudio retrospectivo, el grupo de Kem realiza una valoración del ARR postcaptopril en el diagnóstico de HAP en pacientes con ARR basal <30 (Castro et al, 2002). Se revisaron los datos de las historias de pacientes con HTA a los que se les había realizado una evaluación de la posibilidad de HAP con realización de TCP, y se valoraron los ARR previos de los pacientes. Se consideró positividad del TCP si la ALD poscaptopril se mantenía por encima de 12 ng/dL o el ARR era >12. Hallaron 6 pacientes con un ARR basal entre 10 y 28, y con un TCP con criterios de HAP. Cinco de ellos tenían positividad del TIS. En los seis casos se confirmó HAP, con 2 adenomas y 4 IHA. Los autores concluyen que el uso del ARR basal puede llevar a un diagnóstico incorrecto o no concluyente en un número significativo de pacientes, y que la

realización de un TCP sirve no sólo como cribaje si no que establece un diagnóstico definitivo de HAP.

Tras estas publicaciones la idea generalizada era de que existía la necesidad de realizar un test de confirmación en los pacientes con sospecha de HAP en base a ARR elevado, y de que en este papel el TCP ofrecía resultados similares a la sobrecarga salina oral simple o la infusión salina, con ventajas de coste y con mayor seguridad (Racine et al, 2002).

Se ha valorado la utilidad del TCP comparativamente con el TIS en pacientes con HAP versus HTA con renina baja (Rossi et al, 2002). La validez del TCP como cribaje de HAP se estudió en una primera fase en una muestra de 75 pacientes hipertensos, 53 con HE con ARR <1 ng/mL/h, y 22 con HAP (6 con APA y 16 con IHA). A todos los pacientes se les realizó un TCP y un TIS (criterio estándar), con un nivel de corte de positividad en este último de 7,5 ng/dL. En el TCP se administraron 50 mg de captopril, y las determinaciones finales fueron extraídas a los 90 minutos. En los 75 pacientes participantes en el estudio preliminar un valor de corte del ARR postcaptopril de 35 se mostró como el de mayor especificidad (68%) para una sensibilidad del 100%; el valor positivo predictivo fue de 56,4%, frente al 35,6% del ARR basal. En el mismo trabajo se realizó un estudio posterior de la prevalencia del HAP en una muestra de 1046 hipertensos, utilizando el TCP como herramienta de cribaje. Un 12,8% de los pacientes tuvieron positividad del TCP con el criterio de ARR postcaptopril  $\geq 35$ . A todos ellos se les realizó TIS. Con el criterio de positividad del TIS anteriormente mencionado, un 6,3% del total de los pacientes confirmaron la presencia de HAP. La baja especificidad del TCP en este estudio frente a otros previos es interpretada en relación a la selección de la población estudiada, en este caso hipertensos con renina baja. Asimismo el haber usado el TIS como test comparador explicaría también en parte la inferior especificidad, dada la baja sensibilidad de este test con respecto a otros test confirmatorios del HAP.

Unos años después, Rossi llevó a cabo un estudio prospectivo comparando la precisión del TCP y el TIS para la confirmación del HAP secundario a un APA, bajo diferentes ingestas de sodio (Rossi et al, 2007). Aunque el TIS ya había sido usado como referente, no había estudios que compararan directamente el TCP frente al TIS. Se reclutaron 1125 pacientes a los que se les realizó TCP con dosis de 50 mg de captopril. Se consideraron positivos aquellos con ARR basal  $\geq 40$  y/o ARR postTCP  $\geq 30$ . A todos ellos, y a 1 de cada 4 que no cumplían criterios de positividad, se les realizó un posterior TIS. Se realizaron ambos test al 26,9% de los pacientes (317). Se estimó la precisión de los valores de ALD para el diagnóstico de APA con el área bajo la curva (ROC). Se diagnosticaron 120 pacientes con HAP, de los cuales 46 tenían un APA. La diferencia entre ambos test fue fronteriza ( $p=0,054$ ), obteniéndose un punto de corte de ALD para identificar APA de 13,9 y 6,75 ng/dL con el TCP y el TIS respectivamente. Sin embargo la sensibilidad y especificidad de las pruebas con estos puntos de corte fueron moderadas, habiendo valores solapados entre los pacientes con APA y sin él. Con respecto a las distintas ingestas de sodio la precisión del TIS sobrepasaba a la del TCP con ingestas de sodio  $\leq 130$  mEq/día. Si la ingesta era mayor, el TIS no ofrecía ventajas sobre el TCP, siendo más caro y laborioso.

En un pequeño subestudio realizado en Italia dentro de un comparativo entre TIS y FST, en 11 pacientes en los cuales ambos test eran concordantes, se procedió a hacer un TCP (dosis de 50 mg, y determinación post a los 120 minutos). En 6 de los pacientes ambos test eran positivos, confirmando HAP. Uno de ellos tenía un ARR postcaptopril  $< 30$  y una ALD postcaptopril  $< 8,5$  ng/dL, constituyendo un falso negativo del TCP. De los 5 pacientes con TIS y FST negativos, 3 presentaron un ARR postcaptopril  $> 30$ , siendo por tanto falsos positivos. Los autores, por vez primera plantean dudas acerca de la fiabilidad del test, aconsejando no usarlo salvo que exista alguna contraindicación para poder realizar el TIS o el FST (Mulatero et al, 2007).

La premisa conceptual del bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante un fármaco como maniobra diagnóstica para detectar HAP ofrecería la posibilidad de utilizar otra sustancia para realizar dicha acción. Basándose en el mayor cambio del ARR tras la administración de un ARAll en comparación con un IECA (Mulatero et al, 2002) se diseñó un estudio comparativo para evaluar la precisión diagnóstica del TCP frente a un test similar usando losartán como fármaco bloqueador (TLS) (Wu et al, 2009). Se estudiaron 135 pacientes con alta sospecha de HAP, realizándose TCP y TLS en dos días consecutivos, con posterior TIS en todos ellos. En el TCP se administraron 50 mg de captopril, extrayéndose la segunda muestra a los 60 minutos. En el TLS se administraron 50 mg de losartán, extrayéndose la segunda muestra a los 120 minutos. Se consideraron positivos cualquiera de los dos test si  $ARR_{post} > 35$  con  $ALD > 10$  ng/dL. El TIS se consideró positivo si  $ALD_{postinfusión}$  era mayor de 10 ng/dL. El objetivo primario del estudio fue comparar la precisión diagnóstica del TLS versus TCP en el diagnóstico del HAP. El objetivo secundario fue comparar los cambios agudos de ALD con estos dos fármacos. De los 135 pacientes, 72 mostraron positividad de ambos test, de los cuales 6 tuvieron un TIS negativo posterior. Dos pacientes con negatividad de ambos test presentaron un TIS positivo, asumiéndose en ellos el diagnóstico de HAP. El área bajo la curva (ROC) de la ALD postcaptopril fue significativamente menor que la de la ALD postlosartán. Con los criterios de positividad descritos las especificidades del TCP y del TLS fueron del 89,1% y del 93,8% respectivamente, con unas sensibilidades del 66,2% vs. 84,5%. Un  $ARR > 60$  postlosartán presentaba un valor predictivo positivo del 82% con un valor predictivo negativo del 57% para distinguir APA de IHA.

Tras la advertencia de Mulatero acerca de las imprecisiones del TCP (Mulatero et al, 2007), en un estudio diseñado para reevaluar la utilidad del TCP en el diagnóstico del HAP, usando no sólo la supresión de la ALD, sino el ARR postcaptopril, los autores cuestionan la utilidad del test, no recomendando su uso (Westerdahl et al, 2011). Al carecer de datos publicados sobre TCP en sujetos sanos, previamente al trabajo se realizó un estudio en una pequeña muestra de 16 individuos normotensos sin patología,



a los que se les hizo un TCP con 25 mg de captopril para obtener valores de referencia de ALD y ARR a los 120 minutos del test. Dado el amplio rango de concentraciones de aldosterona en los individuos normales no se pudieron establecer claramente valores de referencia del TCP. En el estudio realizado con los paciente hipertensos, basalmente la ALD fue más alta en los pacientes con HAP con respecto a los voluntarios sanos, no siendo así en los pacientes con HE. Postcaptopril la ALD tendió a ser inferior en los pacientes con HE comparados con los HAP. No hubo diferencias significativas en el ARR postcaptopril en los pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de HAP mediante FST como referencia, y los pacientes en los que, al tener FST negativo, quedaron catalogados como HE. El área bajo la curva para el ARR como variable independiente fue basalmente de 0,595 y de 0,664 a los 120 minutos tras captopril, indicando baja capacidad para diferenciar pacientes con HE o HAP. El trabajo concluye que el TCP no es fiable para ser utilizado como test de confirmación del HAP.

Un grupo de la Universidad de Tokio, utilizando los test de confirmación para HAP recomendados por las guías de las Sociedades de Hipertensión y de Endocrinología de Japón (Ogihara et al, 2009) (Nishikawa et al, 2011), investigó de forma retrospectiva el significado diagnóstico de los mismos en pacientes hipertensos con cribaje positivo para HAP en base a ARR elevado. Se estudiaron 120 hipertensos con  $ARR > 20$  a los que se realizó un TCP, un test de furosemida (FUT) o un TIS. A 57 de ellos se les realizaron los tres test, y en el grupo total a 57 pacientes se les realizó muestreo venoso adrenal, gammagrafía adrenal o cirugía de suprarrenal. Para el TCP se administraron 50 mg de captopril y se obtuvo la muestra post a los 90 minutos, considerando resultado positivo si el ARR post era superior a 20. Para el FUT se consideró positivo un valor de ARP  $< 2$  ng/mL/h a las 2 horas de la administración de 40 mg i.v. de furosemida. Para el TIS se consideró positividad con la existencia de un valor de ALD  $> 60$  pg/mL al final de la infusión de 2 litros de suero salino durante 4 horas. La proporción de pacientes con hallazgos positivos para TCP y FUT fue mayor del 85%, contrastando la positividad del TIS inferior al 65%. El 49% de los pacientes a los que se les realizaron los tres test mostraron

positividad de todos ellos. Se concluye que en los hipertensos con ARR elevado no es necesario realizar más de un test de confirmación siendo el TCP válido y cómodo en relación a los otros dos recomendados. Con respecto a la utilidad de los test empleados para poder diferenciar las formas de secreción unilateral frente a las de secreción bilateral, se concluye que el TIS fue con más frecuencia positivo en las primeras frente a las segundas, aunque no puede sustituir al muestreo venoso adrenal para tal finalidad (Nanba et al, 2012).

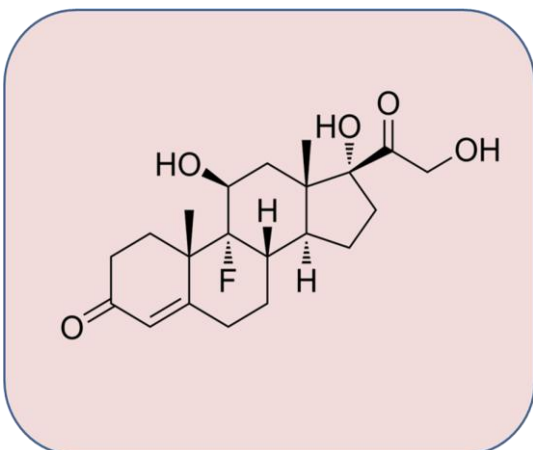
En conjunto, los datos revisados de los relativamente escasos estudios efectuados hasta la actualidad muestran una falta de homogeneidad de protocolos y resultados para el TCP en su consideración como herramienta de confirmación del HAP. No existe tampoco unanimidad con respecto a los valores a partir de los cuales se establece positividad del test.

## TEST DE FLUDROCORTISONA

### BASE CONCEPTUAL

La Fludrocortisona es un glucocorticoide sintético con potentes efectos mineralocorticoides. Su uso terapéutico se restringe a la reposición oral en los pacientes con insuficiencia adrenocortical o en las formas pierde-sal del síndrome adrenogenital congénito. Posee una intensa actividad retenedora de sodio, que la contraindica para todas las situaciones en las que no se precise una alta acción mineralocorticoide. Es también usada para elevar la presión arterial en pacientes con hipotensión postural crónica severa, como diabéticos con disfunción autonómica o pacientes en tratamiento con levodopa.

Además de su uso para tratar las condiciones médicas precisadas, se utiliza coadministrada con sal y adecuada reposición de potasio en la prueba de confirmación diagnóstica del HAP denominada test de sobrecarga salina oral con fludrocortisona o test de fludrocortisona (FST). En las condiciones fisiológicas que se dan en el sujeto sano, la administración de la fludrocortisona lograría la supresión de la aldosterona plasmática, mientras que en un paciente con secreción autónoma de la misma los niveles no se modificarían sustancialmente. En la literatura no hay datos definitivos que identifiquen uno de los test utilizados en la confirmación del HAP como gold standard, aunque el FST es considerado por muchos autores como tal.



**FIGURA Nº 7: ESTRUCTURA QUÍMICA FLUDROCORTISONA**

## REVISIÓN HISTORICA

El primer intento de desarrollo de un test diagnóstico de la presencia de un APA mediante el uso de sustancias con efecto mineralocorticoide se publicó en 1967, utilizando la administración intramuscular de la DOCA (Desoxicorticosterona acetato) (Biglieri et al, 1967). Bajo dieta con alto contenido de sodio, tras haberse determinado la aldosterona urinaria basal, se procedió a la realización del test en 9 sujetos normales, 13 con HE, 5 con HTA renovascular y en 15 de los 28 pacientes con HAP en los que previamente se habían estudiado valores repetidos de eliminación urinaria basal de aldosterona. El test consistió en administrar 10 mg de DOCA cada 12 horas durante 3 días, en el último de los cuales se recogió orina de 24 horas para determinar valores de aldosterona. La excreción urinaria disminuyó un porcentaje medio del 70% en los sujetos normales, un 61% en los HE, y un 59% en los que tenían HTA renovascular, incrementándose un 14% de media en los HAP. Se concluyó que dada la presencia, infrecuente, de valores normales de excreción de aldosterona en pacientes con HAP, el test DOCA constituiría una herramienta útil para el diagnóstico de APA.

El mismo grupo de Biglieri, de la Universidad de California en San Francisco, realizó un estudio de valoración de distintas maniobras para intentar estimular o suprimir la secreción de aldosterona en 22 pacientes con APA (Slaton et al, 1969). Al igual que en el estudio previo, la secreción de aldosterona se valoró a través de la determinación de su eliminación urinaria. Las maniobras utilizadas fueron: inyección intravenosa de ANGII, DOCA intramuscular, restricción salina, contracción de volumen mediante extracción rápida de 500 cc de sangre, expansión de volumen, repleción de K<sup>+</sup>, infusión intravenosa de ACTH, administración de dexametasona a lo largo de 3 días, y excreción de aldosterona postoperatoria. Todos los pacientes eran hipopotasémicos. La administración de ANGII estimuló la excreción de aldosterona en sólo 3 de 12 pacientes, aunque la dosis administrada se vio limitada por la respuesta hipertensiva. La DOCA no suprimió la excreción de

aldosterona en ninguno de los pacientes estudiados (18/18), y la restricción salina tampoco pudo estimular la excreción de aldosterona (13/13). La repleción de K<sup>+</sup> y la ACTH estimularon la producción de aldosterona de manera significativa en la mayoría de los pacientes. La dexametasona suprimió la producción de aldosterona en 6 de 14 pacientes. La flebotomía y la expansión de plasma no influyeron consistentemente en la excreción de la hormona. Tras la cirugía la excreción hormonal disminuyó a niveles subnormales, no respondiendo a la estimulación con ACTH, restricción salina o ANGI. Las conclusiones extraídas fueron que los APA generalmente no se afectan por las maniobras que actúan a través del SRAA durante períodos cortos de tiempo, y que el balance de K<sup>+</sup> y la ACTH tienen un papel regulador importante en la producción de aldosterona por estos tumores. Se confirma la falta consistente de respuesta a DOCA y restricción salina de los APA, preconizándose la utilidad de estas maniobras en el diagnóstico diferencial de los pacientes con esta patología frente a los hipertensos esenciales.

La primera mención de la utilidad de la administración de un mineralocorticoide oral como procedimiento efectivo en la evaluación diagnóstica del HAP se publica en 1969 (Horton, 1969). El trabajo evaluó los efectos a corto plazo de sustancias estimuladoras y supresoras de la ALD en sujetos normales y 6 sujetos con HAP. La administración de fludrocortisona (0,3 mg/6 h) en sujetos normales no suprimió la ALD en el primer día de la prueba, haciéndolo de manera drástica al tercer día lo cual iría en contra de un mecanismo de contrarregulación directa por los mineralocorticoides y a favor de un mecanismo indirecto por expansión de volumen. En los pacientes con APA no se conseguía suprimir de manera significativa la ALD el 3º día. Concluyen al respecto que la fludrocortisona oral parece un test práctico para verificar la supresibilidad de la aldosterona en el hombre.

De nuevo el grupo de Biglieri realiza un trabajo sobre HAP usando la fludrocortisona como instrumento diagnóstico (Biglieri et al, 1970). Se realizó un estudio en 23 pacientes hipertensos y 3 normotensos, con el objetivo de verificar si el test de fludrocortisona podría distinguir el hiperaldosteronismo

primario del secundario de una manera similar al test de DOCA. Se administraron 400 microgramos de fludrocortisona oral en dosis divididas al día durante tres días, con suplementos orales de potasio. Se recogió la orina de 24 horas al tercer día de manera ambulatoria para determinar aldosterona urinaria. Posteriormente 15 de los pacientes fueron hospitalizados, realizándose un test de DOCA. Los pacientes fueron divididos en 5 grupos: 3 normotensos sanos, 10 con HTA esencial y ocasionales cifras bajas de K<sup>+</sup> sérico, 5 con APA, 5 con hiperplasia nodular adrenal, y 3 con sospecha de APA no confirmado completamente. Los resultados validaron el FST para el diagnóstico de HAP, tanto secundario a APA como a hiperplasia nodular, basándose en la respuesta de la aldosterona urinaria, concluyéndose que la reducción de la excreción aumentada de aldosterona urinaria hasta el rango normal constituye una evidencia presuntiva fuerte de que el hiperaldosteronismo no es debido a un APA o a hiperplasia adrenal. Los resultados fueron comparables al test de DOCA, teniendo la ventaja de que el estudio se puede realizar ambulatoriamente y por vía oral.

Padfield intentó demostrar diferente utilidad del FST para distinguir en los HAP las formas secundarias a APA de las secundarias a hiperplasia (Padfield et al, 1975). Se estudiaron 49 pacientes divididos en cuatro grupos: HAP (22), HTA con renina baja (11), Exceso de DOCA (4), y HE (12). Tras la administración de fludrocortisona oral (400 µgr cada 12 h durante tres días) se comprobó que la aldosterona plasmática no disminuía de manera significativa en los pacientes con HAP, no habiendo diferencias entre los pacientes con APA demostrado en la cirugía frente a aquellos con hiperplasia adrenal. Por primera vez usando la fludrocortisona se valoran niveles de aldosterona en plasma y no urinarios.

La utilidad del FST valorando la tetrahydroaldosterona (TH-aldo) urinaria fue revisada por Lund en un estudio con 13 pacientes normotensos, 8 pacientes HE, 24 pacientes con HAP, y 5 pacientes con HTA con hipopotasemia con renina y aldosterona altas (Lund et al, 1980). Tras la administración del mineralocorticoide la excreción diurna de TH-aldo se redujo

en más del 50% en los sujetos normales, existiendo asimismo reducción significativa, aunque menor, en los pacientes con HE. Los pacientes con HAP no reducían sus valores de TH-aldo o incluso se veían incrementados. Los autores concluyen que la conjunción en un mismo paciente de 3 criterios (renina baja, excreción de TH-aldo elevada, y no supresión con fludrocortisona) tenía un valor predictivo del 100% para la presencia de APA.

Previamente al uso de test basados en la administración de sustancias con efecto mineralocorticoide, el diagnóstico del HAP se basaba en pruebas de sobrecarga salina, oral o intravenosa. Hasta entonces el TIS era ampliamente utilizado. En su primera descripción (Kem et al, 1971) el nivel normal de supresión de la ALD se estableció en 5 ng/dL. Posteriormente el dintel se elevó a 10 ng/dL (Weinberger et al, 1979). En una nueva evaluación del TIS en la confirmación del HAP ligero se utilizó como comparador el FST (Holland et al, 1984). Previamente al estudio se determinaban ALD, aldosterona urinaria y tetrahydroaldosterona. Tras la realización del TIS, se procedió a someter a los pacientes a un FST, con la particularidad de que la dosis de fludrocortisona empleada era mucho más alta que la aceptada en el protocolo habitual actual: 0,5 mg/12 h. Se estudiaron 75 pacientes con HTA con renina baja, 45 pacientes con HTA con renina normal-alta, y 20 sujetos normales. Tanto en estos últimos, como en los hipertensos con renina normal-alta, la ALD casi siempre se suprimió por debajo de 5 ng/dL. Se establecieron valores de normalidad para el FST en 21 sujetos normales. En 18 pacientes del grupo de renina baja se estableció el diagnóstico de HAP, al tener un TIS positivo (ALD postinfusión >10 ng/dL); en todos estos pacientes en los que se realizó un FST, el resultado fue positivo. De los 15 pacientes que en el TIS tuvieron ALD postinfusión entre 5-10 ng/dL, 7 presentaron FST positivo. En el caso de valores de ALD postinfusión inferiores a 5 ng/dL, tan sólo 1 entre 24 pacientes tuvo FST positivo. Los autores concluyen que el dintel de positividad del TIS debería ser bajado a 5 ng/dL para evitar una elevada tasa de falsos negativos.

Utilizando una dosis diferente y más ampliamente aceptada de fludrocortisona, el grupo de Mulatero desarrolló un estudio comparativo multicéntrico del TIS frente al FST en 100 pacientes hipertensos con ARR inicial elevado (Mulatero et al, 2006). La positividad del TIS se estableció en ALD postinfusión >5 ng/dL y la del FST en ALD en deambulación post-test >5 ng/dL. Se usó la metodología de las curvas ROC para determinar las características de las distintas variables predictoras del diagnóstico. Ambos test resultaron seguros y bien tolerados. En la mayor parte de los pacientes el TIS ofreció un diagnóstico correcto (88%) y dio un alto valor predictivo positivo (92%), con alta sensibilidad y especificidad (90% y 84% respectivamente). Dentro de los pacientes que pudieron ser clasificados por subtipos de HAP, ningún APA escapó al diagnóstico mediante TIS. Se concluyó que el TIS es una alternativa razonable frente al FST, y de menor coste y complejidad.

En el 2009 Westerdahl (Westerdahl et al, 2009), desarrolló un estudio enfocado a reevaluar el test FST, replanteando la duración del mismo, valorando la posibilidad de realizarlo en menos tiempo de los 4-5 días habituales, de reducir los aportes de sodio oral necesarios para la supresión de aldosterona, y estudiando el valor del punto de corte óptimo de aldosterona plasmática. Inicialmente se reclutaron 24 individuos sanos, en dieta usual de sodio y sin recibir medicación, a los que se realizó un FST, dividiéndolos en 3 grupos a los que se les suministraron diferentes suplementos de sodio oral. Se incluyeron asimismo 24 pacientes hipertensos, seleccionados entre 200 con HTA en base a tener un ARR elevado. Dieciséis de ellos se consideró que tenían un HAP según los criterios diagnósticos convencionales de un FST efectuado.

En los individuos sanos, a lo largo del FST se produjo un descenso paralelo de la aldosterona con la renina plasmática. En los tres grupos, en el día 3 del test se demostró una disminución significativa de ambas hormonas, no habiendo un mayor descenso el día 4. Los valores normales límite calculados (percentil 95%) para la aldosterona fueron de 11 ng/dL en el día 3 y 8 ng/dL el día 4 del test. La supresión a valores bajos en el día 3 fue



independiente de los aportes de sodio suministrados. No hubo cambios significativos en la PA.

En los 24 pacientes con HTA y ARR elevado, 16 (66,6%) tuvieron supresión incompleta de ALD durante el FST. La principal aportación de este estudio es demostrar que el FST puede ser completado en tres días, dado que no hay una supresión mayor significativa de aldosterona después de dicho día. Asimismo es importante la demostración de la no necesidad de administrar suplementos de sodio manteniendo una dieta usual que aporte 500 mg/día de sal. Hay que reseñar, no obstante, que la metodología empleada en la determinación de ALD (método DPC) no permite una comparación adecuada con los estudios basados en determinaciones usuales de ALD con otras metodologías, para poder señalar niveles de corte de referencia.

En el año 2012, considerando algunas publicaciones que sugerían disminuir el dintel de positividad del TIS a 50 pg/mL y la sugerencia de una mayor sensibilidad del FST en el diagnóstico del HAP, un grupo de la Universidad de Düsseldorf realizó un trabajo comparativo retrospectivo de ambos test en pacientes con APA (Willenberg et al, 2012). Se excluyeron pacientes con HAP secundario a hiperplasia adrenal.

Se incluyeron 155 pacientes con HTA. En 90 casos se diagnosticó HAP mediante FST, TIS o ambos. El resto de los pacientes (65 casos) fueron catalogados como HE tras la exclusión de posibles causas secundarias. El protocolo del TIS fue el convencional, realizándose el FST, de manera poco habitual, ambulatoriamente.

Ambos test suprimieron la ALD en los pacientes con HE, mientras que sólo el TIS lo hizo en los pacientes con HAP. La ALD post tuvo mayor supresión tras el TIS con respecto al FST en los pacientes con HAP. Para el TIS el corte óptimo de positividad se obtuvo en 31,5 ng/L (sensibilidad de

82,5%, especificidad de 91,8%). El estudio sugiere una menor sensibilidad del TIS frente al FST cuando se aplican valores de corte iguales en los dos test. Varios pacientes que suprimen adecuadamente sus valores plasmáticos con un test de sobrecarga aguda como el TIS, pueden tener un APA.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**



### **OBJETIVO PREVIO:**

- Obtención de los valores de normalidad del test de captopril en población normotensa, para los que previamente se ha realizado un subestudio.

### **OBJETIVO FUNDAMENTAL:**

- Evaluar la utilidad diagnóstica del test de captopril en el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario a partir del test de fludrocortisona.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Evaluar si la capacidad diagnóstica del test de captopril se modifica por la variable sexo.
- Evaluar si la capacidad diagnóstica del test de captopril se modifica por la variable edad.

### **HIPÓTESIS:**

- El test de captopril podría ser válido para la confirmación de la existencia de HAP, en pacientes hipertensos con datos iniciales sugestivos de la presencia del proceso.



**VALORES DE NORMALIDAD DEL  
TEST DE CAPTOPRIL EN  
POBLACIÓN NORMOTENSA**





## **INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

Tras su descripción inicial en 1982 (Traub et al, 1982), el test de captopril ha venido siendo utilizado como herramienta diagnóstica de confirmación del HAP en pacientes hipertensos con cocientes ARR basales elevados.

Existen discrepancias y lagunas en la literatura con respecto a sus niveles de corte para establecer positividad, y en su validación frente a alguno de los otros test utilizados, fundamentalmente el test de sobrecarga salina oral con fludrocortisona, para algunos el test de referencia en este aspecto.

No hay datos publicados de los valores de normalidad del test en población sana normotensa, que puedan ayudar a establecer valores de referencia de positividad de dicho test. Con el presente estudio se han intentado documentar dichos valores.

## **METODOLOGÍA**

Se incluyeron en el estudio un total de 43 individuos, de los cuales 24 fueron mujeres (56%) y 19 varones (44%), catalogados como normotensos tras obtener los valores de presión arterial con el procedimiento estándar en al menos 2 ocasiones diferentes.

La edad media de los individuos fue de 33 años (rango: 19 - 59 años), con una distribución proporcional en el rango de edades. El peso medio fue de 70 kg (rango: 49-103 kg). Previamente al estudio los individuos mantuvieron sus hábitos dietéticos rutinarios, incluyendo su ingesta salina habitual, realizando un ayuno de al menos 10 horas antes del procedimiento para garantizar la no existencia de interferencias de absorción del fármaco utilizado en el test. El protocolo del TCP fue el convencional descrito en la literatura. Tras una toma de presión arterial basal y frecuencia cardíaca (FC), se procedió a obtener una muestra basal de sangre para determinación de ALD y ARP entre las 08:00 h y las 09:00 h, tras 30 minutos de reposo en posición sentada. A continuación se administró una dosis de 25 mg de captopril oral, incrementada a 50 mg en caso de peso del sujeto >85 kg. Tras 120 minutos en

posición sentada, se realizó nueva extracción sanguínea para determinación de una segunda muestra de ALD y ARP. Al final del procedimiento se midieron de nuevo PA y FC. En la muestra basal se determinó creatinina, sodio y potasio plasmáticos, comprobándose su normalidad en todos los casos.

. El valor de la aldosterona plasmática se expresó en pg/mL, y la ARP en ng/ml/h.

Para la estimación de los intervalos de referencia se han tomado los valores comprendidos entre los percentiles 2,5 y 97,5. Para la detección de valores aberrantes se ha utilizado la fórmula  $Q3 \pm 1,5 (Q3 - Q1)$ , donde Q1 es el primer cuartil y Q3 el tercer cuartil.

## **RESULTADOS**

Se han creado intervalos de valores de referencia a partir de los datos de 43 sujetos normotensos, 24 fueron mujeres (56%) y 19 varones (44%). De estos participantes la media de edad y peso estuvo en torno a 33 años y 70 kg respectivamente.

Tras la obtención de los valores de la PA basal en posición sentada, antes del TCP, tomando como referencia la segunda de dos mediciones consecutivas separadas por 2 minutos, se observó una media de 110,6 mm Hg en cuanto a valores de presión sistólica (PAS), y una media de 69,5 mm Hg en los valores de presión diastólica (PAD), con 73,8 latidos/min (lpm) de media en la frecuencia cardíaca. En una tercera medición de PA basal, realizada en posición ortostática, se observaron valores de 110,9 mm Hg para PAS y 66,4 mm Hg para PAD, con una frecuencia cardíaca media de 80,7 lpm.

Tras la administración del fármaco Captopril no hubo variaciones significativas con respecto a los valores de PA a mayores del pequeño descenso inducido en las cifras de PAD.

		Edad	Peso	PASB1	PADB1	FCB1	PASB2	PADB2	FCB2	PASOB	PADOB	FCOB
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	<b>Perdidos</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Media</b>		33,30	70,374	111,44	70,33	74,16	110,60	69,49	73,77	104,91	66,44	80,72
<b>Desv. típ.</b>		13,217	15,5935	11,965	7,609	11,650	12,929	7,579	9,906	14,017	11,537	12,215
<b>Mínimo</b>		18	45,0	85	49	50	85	52	55	70	43	58
<b>Máximo</b>		59	103,5	134	86	103	136	90	102	136	106	120
<b>Percentiles</b>	<b>2,5</b>	18,10	45,320	85,40	50,10	50,30	85,00	52,70	71,00	43,40	58,40	55,30
	<b>25</b>	20,00	60,000	102,00	64,00	68,00	100,00	65,00	95,00	59,00	72,00	68,00
	<b>50</b>	29,00	66,700	110,00	71,00	75,00	108,00	68,00	104,00	65,00	80,00	73,00
	<b>75</b>	45,00	80,800	121,00	75,00	81,00	120,00	74,00	116,00	72,00	88,00	80,00
	<b>97,5</b>	58,90	103,350	133,60	85,90	102,20	135,90	89,30	135,50	104,10	118,50	101,20

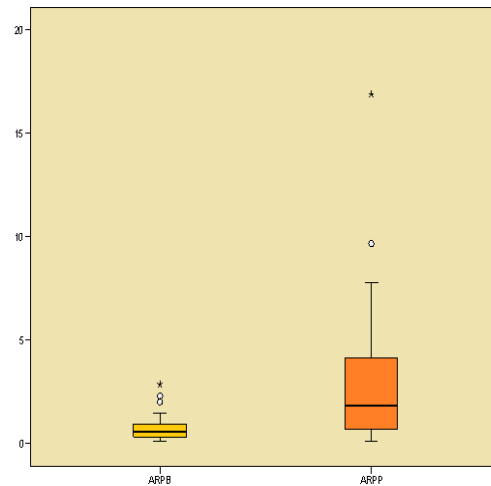
**TABLA Nº 3: VALORES ESTADÍSTICOS PARA LAS VARIABLES EDAD, PESO Y PA (SISTÓLICA, DIÁSTOLICA, ORTOÉSTATICA) BASAL**

		PASP1	PADP1	FCP1	PASP2	PADP2	FCP2	PASOP	PADOP	FCOP
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	<b>Perdidos</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Media</b>		99,63	62,81	67,00	99,19	62,47	66,72	93,30	58,12	77,00
<b>Desv. típ.</b>		13,741	10,475	10,799	12,404	8,625	9,659	14,535	9,974	14,244
<b>Mínimo</b>		70	34	47	76	38	50	57	24	43
<b>Máximo</b>		124	87	93	121	82	94	117	86	120
<b>Percentiles</b>	<b>2,5</b>	70,10	35,20	47,10	76,10	39,10	57,40	25,90	43,90	50,10
	<b>25</b>	90,00	57,00	59,00	90,00	57,00	85,00	52,00	69,00	59,00
	<b>50</b>	99,00	62,00	66,00	98,00	62,00	96,00	60,00	77,00	66,00
	<b>75</b>	110,00	71,00	75,00	108,00	68,00	103,00	63,00	84,00	73,00
	<b>97,5</b>	123,60	86,70	92,60	121,00	81,60	116,80	84,90	118,10	93,00

**TABLA Nº 4: VALORES ESTADÍSTICOS PARA PA (SISTÓLICA, DIÁSTOLICA, ORTOÉSTATICA) POSTCAPTOPRIL**

		<b>ARPB</b>	<b>ARPP</b>	<b>ALDB</b>	<b>ALDP</b>	<b>ARRB</b>	<b>ARRP</b>
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	43	43	43	43	43	43
	<b>Perdidos</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Media</b>		,718	2,9642	167,53	53,621	37,466	8,6840
<b>Desv. típ.</b>		,5938	3,2397	128,055	31,2279	38,7153	16,20815
<b>Mínimo</b>		,1	,10	21	17,0	2,3	,13
<b>Máximo</b>		2,9	16,90	642	185,0	178,0	67,50
<b>Percentiles</b>	<b>2,5</b>	,100	,1000	21,87	2,530	,1500	,8230
	<b>25</b>	,320	,6100	81,40	12,190	1,1300	,9200
	<b>50</b>	,560	1,8300	138,00	24,640	2,5400	1,0000
	<b>75</b>	1,000	4,2800	203,00	49,020	5,7400	1,1200
	<b>97,5</b>	2,813	16,177	628,30	175,116	67,2650	1,2190

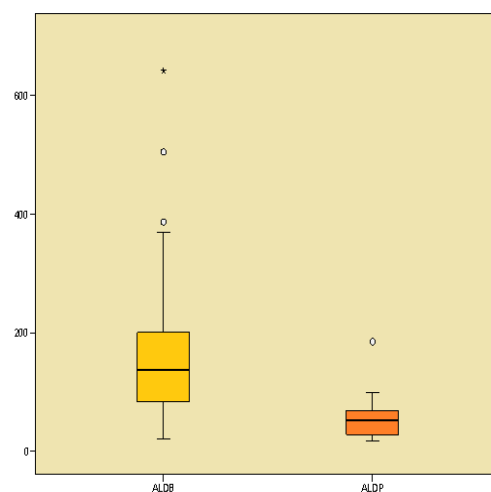
**TABLA Nº 5: VALORES ESTADÍSTICOS PARA ARP, ALD Y ARR BASALES Y POSTCAPTOPRIL**



**FIGURA Nº 8: NIVELES DE LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA (ng/mL/h) EN CONDICIONES BASALES (B) Y TRAS LA PRUEBA DE CAPTOPRIL (P).**

En cuanto a los valores de la ARP en condiciones basales, los valores de normalidad (P2,5 – P97,5) estarían comprendidos entre 0,10 y 2,81 ng/mL/h, con valores intermedios (P50) en torno a 0,56 ng/mL/h.

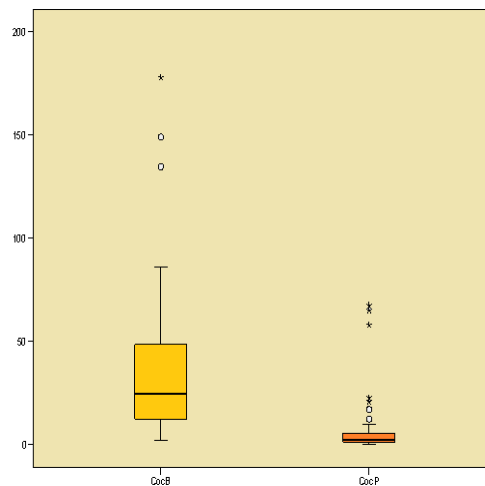
Para la ARP postcaptopril se podrían considerar valores normales los comprendidos entre 0,10 y 16,2 ng/mL/h, con valores intermedios en torno a 1,83 ng/mL/h.



**FIGURA Nº 9: NIVELES DE LA ALDOSTERONA PLASMÁTICA (pg/mL) EN CONDICIONES BASALES (B) Y TRAS LA PRUEBA DE CAPTOPRIL (P).**

Se han observado como valores de referencia para la ALD basal los comprendidos entre 21,9 y 628 pg/mL, con valores intermedios en torno a 138 pg/mL.

Para la ALD postcaptopril los valores hallados oscilaron entre 17,3 y 176 pg/mL, con valores intermedios en torno a 52,3 pg/mL.



**FIGURA Nº 10: VALORES DEL COCIENTE ARR EN CONDICIONES BASALES (B) Y TRAS LA PRUEBA DE CAPTOPRIL (P).**

Entre los valores del cociente ARR basal, hemos observado que se podría considerar como valores de referencia los comprendidos entre 2,53 y 175, con valores intermedios en torno a 24,6.

Para el cociente ARR postcaptopril se podrían considerar valores de referencia los comprendidos entre 1,1 y 67,3, con valores intermedios en torno a 2,5.

A maiores, se analizaron los valores de creatinina, sodio y potasio séricos, estableciéndose la media en torno a 1,01 mg/dL, 141 mEq/L y 4,3 mEq/L, respectivamente.

		<b>Creatinina</b>	<b>Sodio</b>	<b>Potasio</b>
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	43	43	43
	<b>Perdidos</b>	0	0	0
<b>Media</b>		1,0193	141,12	4,279
<b>Desviación típica.</b>		,10936	1,592	,3166
<b>Mínimo</b>		,82	138	3,4
<b>Máximo</b>		1,22	145	5,2
<b>Percentiles</b>	<b>2,5</b>	,8230	138,10	3,430
	<b>25</b>	,9200	140,00	4,100
	<b>50</b>	1,0000	141,00	4,300
	<b>75</b>	1,1200	142,00	4,500
	<b>97,5</b>	1,2190	145,00	5,170

**TABLA Nº 6: VALORES ESTADÍSTICOS PARA CREATININA, SODIO Y POTASIO**

**CONCLUSIONES:**

- 1- Se han observado respuestas coherentes de descenso de la ALD y elevación de la ARP tras la administración de captopril.



2- Aunque el tamaño muestral ( $n=43$ ) cumple los requerimientos establecidos para el cálculo de los intervalos de referencia 2,5 y 97,5% en la población de interés, debemos tener en cuenta que la existencia de datos aberrantes puede hacer que sean menos confiables los intervalos que hemos determinado.

3- Es probable que algún individuo que ya presentaba un ARR y/o ALD elevados, presenten un estado latente de HAP oculto y con el paso del tiempo desarrollen hipertensión.



# **METODOLOGÍA**



## PACIENTES

- **ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se ha realizado en la Unidad de Hipertensión Arterial, que se encuentra situada en el segundo piso del Centro de Especialidades, integrado en la zona oeste del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), que pertenece al Servicio Gallego de Salud del Área Sanitaria de Ferrol.

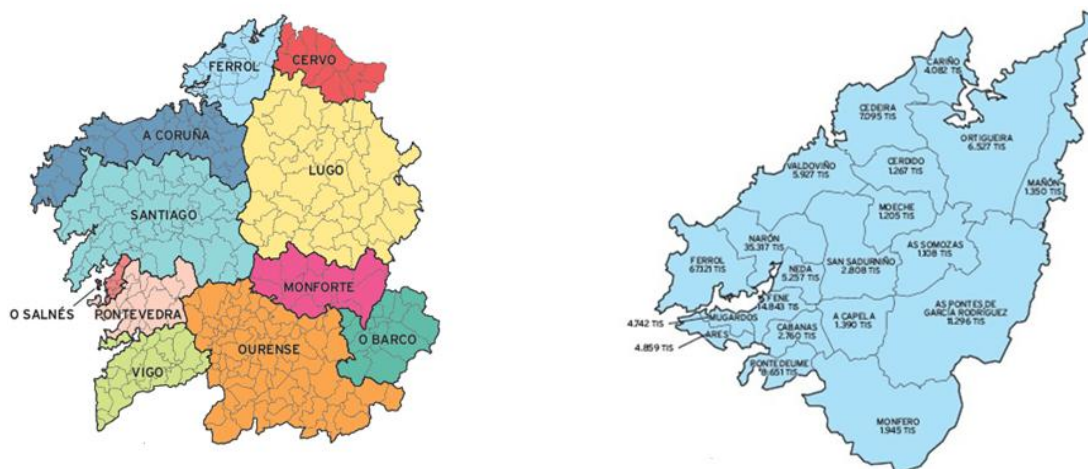


**FIGURA Nº 11: COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE FERROL**

- **POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

La población de este estudio son los pacientes hipertensos del Área Sanitaria de Ferrol. Según el Instituto Gallego de Estadística las cifras oficiales de la población del Área Sanitaria de Ferrol (formada por 20 ayuntamientos: A Capela; As Pontes; Ares; As Somozas; Cabanas; Cariño; Cedeira; Cerdido; Ferrol; Fene; Mañón; Monfero; Moeche; Mugardos; Narón; Neda; Ortigueira; Pontedeume; San Sadurniño; Valdoviño) son cercanas a los 203.000 habitantes (IGE, 2012).

La ciudad de Ferrol situada en el noroeste peninsular, al norte de la provincia de A Coruña, en Galicia, cuenta con una población de 71.997 habitantes según el Instituto Gallego de Estadística (IGE, 2012).



**FIGURA Nº 12: LOCALIZACIÓN Y COMPOSICIÓN DEL ÁREA SANITARIA DE FERROL (ÁREA SANITARIA DE FERROL, MEMORIA 2012)**

- **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

La selección de los pacientes se basó en los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser paciente de la Unidad de Hipertensión Arterial, donde se realiza el estudio.
2. Tener visitas programadas en la Unidad de Hipertensión Arterial dentro del período de estudio.
3. Diagnóstico de hipertensión arterial.
4. Objetivación de un cociente ARR elevado en una valoración diagnóstica inicial del paciente. Se consideraron elevados los

cocientes aldosterona plasmática (pg/mL) / actividad de renina plasmática (ng/mL/h) mayores de 30, con confirmación en al menos 2 determinaciones.

5. Tener realizados el TCP y FST como parte de su estudio clínico en el proceso diagnóstico de confirmación del HAP.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral fue de 220 pacientes hipertensos, 119 (54%) hombres y 101 (46%) mujeres, estudiados en la Unidad de Hipertensión Arterial del Área Sanitaria de Ferrol a lo largo de los años 2006-2011.

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Considerando que el 35% de la población adulta en nuestro país se ve afectada por la hipertensión arterial (Benegas, 2005), se puede fácilmente calcular la magnitud de esta enfermedad en el Área Sanitaria de Ferrol (203.000 habitantes, con una población adulta de 181.000, IGE 2012), rondando aproximadamente los 60.000 afectados. Y por lo tanto un número estimado de pacientes con HAP de 6.000 (10% de la población general hipertensa; Calhoun, 2007).

El porcentaje de la variable edad en el momento del diagnóstico, categorizada en tres grupos: jóvenes (< 40 años), adultos (40-65 años) y mayores (>65 años), fue del 52%, 68% y 18% respectivamente, con la mayoría de los pacientes en la edad adulta.

- **TIPO DE ESTUDIO**

Al tratarse de un estudio transversal de valores demográficos y de laboratorio, con acceso a los mismos con carácter dissociado a las historias clínicas, no se ha pedido consentimiento informado a los pacientes, al existir el total anonimato ni datos identificativos de los pacientes registrados en la base de datos específica.

Se tomó como criterio diagnóstico de positividad para el HAP un valor de aldosterona plasmática (ALD)  $\geq 50$  pg/mL en el último día del test de fludrocortisona (FST).



## **ESTUDIO GENERAL**

### DETERMINACIÓN DE ALDOSTERONA

Se realizó mediante radioinmunoensayo competitivo del proveedor Immunotech para la determinación de aldosterona (18, 11-hemiacetal de 11b, 21 dihidroxi-3,20-dioxopregn-4-en-18-al) en suero, plasma y orina.

En el ensayo los standarts y las muestras se pipetea en los tubos recubiertos de anticuerpo y a continuación se añade el trazador marcado con I125. Después de una incubación se aspira el contenido de los tubos y se mide la radioactividad.

La curva patrón se obtiene a partir de 6 standarts con las siguientes concentraciones: 0, 10, 40, 150, 600 y 2000 pg/mL.

El coeficiente de variación intraensayo es de 15%. El límite de detección es de 6 pg/mL.

Los valores de referencia son:

Aldosterona orina: 2,1 – 18 mcg/24h

Aldosterona suero (ortostática): 35 – 275 pg/mL

Aldosterona suero (supina): 10 – 105 pg/MI

## DETERMINACIÓN DE ARP

La ARP se determinó por radioinmunoensayo en tubo recubierto tras generación de angiotensina I usando como reactivo GAMMACOAT Plasma Renin activity (Clinical Assays – DIASORIN).

Los coeficientes de variación para ARP intra e interensayo fueron 4.6-10.0% y 5.6-7.6% respectivamente. El límite inferior del ensayo fue de 0,1 ng/mL/h

Los valores de referencia son:

Actividad de renina plasmática basal (1 hora supino): 0,4-1,9 ng/mL/h

Actividad de renina plasmática ortostática (30 min): 1,9 – 6 ng/mL/h

## **TEST DE CAPTOPRIL**

A todos los individuos se les realizó el test de captopril según protocolo.

### PROTOCOLO DEL TEST DE CAPTOPRIL

#### Preparación del paciente

- Interrupción de medicación antihipertensiva de manera supervisada durante la semana previa a la prueba. Si es necesario se podrá administrar, hasta 24 horas antes, doxazosina hasta dosis máximas, pudiéndose combinar con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo).

- En el caso de la espironolactona, la interrupción del fármaco se hará al menos durante 8 semanas.
- En la mañana de la prueba el paciente no tomará ninguna medicación hasta después de la misma.
- Ayunas de 10 horas para garantizar no interferencias de absorción.

Procedimiento:

- Toma de PA basal y frecuencia cardíaca.
- Extracción en laboratorio (posición sentada) a las 08:00h. para determinación de aldosterona plasmática y actividad de renina plasmática (rotular: basal).
- Administrar 25 mg de captopril por vía oral. En caso de peso mayor a 85 Kg subir dosis a 50 mg.
- El paciente permanecerá sentado en la sala de espera de laboratorio durante 2 horas.
- Extracción de sangre, al cabo de las dos horas, para determinación de segunda muestra de aldosterona plasmática y actividad de renina plasmática (rotular: postcaptopril).
- Toma de PA y frecuencia cardíaca al finalizar el procedimiento.

- Indicar al paciente que reanude su medicación habitual previa.

## TEST DE FLUDROCORTISONA

A todos los individuos se les realizó el test de fludrocortisona según protocolo.

### PROTOCOLO DE TEST DE SUPRESIÓN SALINA ORAL CON FLUDROCORTISONA

El estudio se realiza con el paciente hospitalizado, bajo dieta normosódica. Ingreso programado la tarde-noche previa al inicio del test

**Día 0 (basal)**: extracción de aldosterona y cortisol séricos a las 8 am tras pasar la noche en posición de decúbito (muestra 1). Extracción de aldosterona y cortisol séricos a las 10 am, tras estar estas 2 h deambulando (muestra 2).

FLUDROCORTISONA ACETATO 0.1 mg a las 10 h, 16 h, 22 h y 4 h.

CLNA (sellos) 50 mmol con el desayuno, almuerzo y cena.

CLORURO POTÁSICO (8 mEq): 3 cp, administradas simultáneamente con cada una de las tomas de fludrocortisona acetato (modificación diaria según los controles de  $K^+$ , manteniendo un rango amplio de 3,5 a 5 mEq/l).

**Días 1, 2, 3 y 4:** mismo tratamiento. En los días 3 y 4 repetición de determinaciones de aldosterona sérica a las 10 am de la misma manera que el día basal (día 3: muestra 3; día 4: muestra 4).

- Recogida de orina de 24 h desde las 8 am del día 3 al 4 enviándose a laboratorio para determinación de aldosterona, cortisol, sodio, potasio y creatinina.
- Control en los días de tratamiento de  $K^+$  en sangre a las 8 h, 10h, 15h y 19h, ajustando a la mañana siguiente los suplementos de  $K^+$  oral según los controles.

## **ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Se analizó una base de datos con 220 registros, en formato Excel, que se sometió a revisión y control de calidad. Sobre esta base de datos, se estudió la utilidad diagnóstica de tres marcadores: aldosterona plasmática (ALD), actividad de la renina plasmática (ARP) y el cociente entre ambas variables (ARR) post-TCP.

El análisis descriptivo de las variables usadas en el estudio se describió usando la frecuencia de la presencia o no de HAP en función al sexo y a la edad con su correspondiente p-valor. El análisis descriptivo de los marcadores a estudio se describió utilizando la mediana y desviación estándar y el p-valor para los marcadores usados como predictores del HAP.

Posteriormente se representó mediante gráficas las densidades de los marcadores (ALD, ARP y ARR) en relación con la presencia o no de HAP mediante la estimación de la densidad (método Kernel). Estos mismos análisis se repitieron para los diferentes marcadores, según sexo y edad.

A continuación, se determinaron las curvas ROC y las áreas bajo la curva (AUC). Asimismo, se hallaron los puntos de corte óptimos mediante el criterio de Youden. Para los puntos de corte óptimos, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de probabilidad y precisión diagnóstica de los diferentes marcadores.

La estimación de las AUC y curvas ROC se realizaron para el conjunto de la muestra, así como para hombres y mujeres, y por grupos de edad.

Para la realización de estos análisis se ha utilizado el package pROC, disponible en CRAN-R, <http://cran.r-project.org/>.

# **RESULTADOS**





## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La muestra del estudio estaba constituida por 95 (43%) pacientes que en base a los resultados del FST fueron clasificados como hipertensos esenciales (HE), y 125 (57%) pacientes clasificados como hipertensos secundarios a hiperaldosteronismo primario.

En las tablas presentadas a continuación se muestra un análisis descriptivo de las variables usadas en el estudio.

La tabla nº7 presenta las frecuencias de pacientes con y sin HAP en función al sexo y a la edad junto con su correspondiente p-valor.

	no HAP (HE)	HAP	p-valor
nº observaciones	95 (43 %)	125 (57 %)	
sexo			0.0835
Hombre	44 (20 %)	75 (34 %)	
Mujer	51 (23 %)	50 (23 %)	
edad			0.9312
[0, 40)	27 (12 %)	25 ( 11 %)	
[40, 65)	59 (27 %)	91 (41 %)	
[ >65)	9 (4 %)	9 (4 %)	

**TABLA Nº 7: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.**

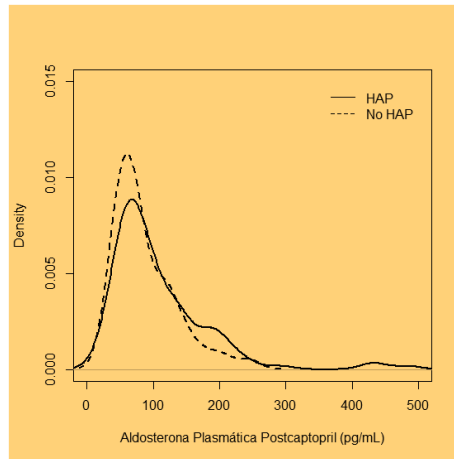
La tabla nº8 muestra la mediana, la desviación estándar y el p-valor para los marcadores usados como predictores de HAP.

	Mediana	Desviación estándar	p-valor
ALD	78.40	0.0034	0.3515
ARP	0.16	0.1209	0.1477
ARR	40.34	0.0039	0.1852

**TABLA Nº 8: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS MARCADORES A ESTUDIO.**

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

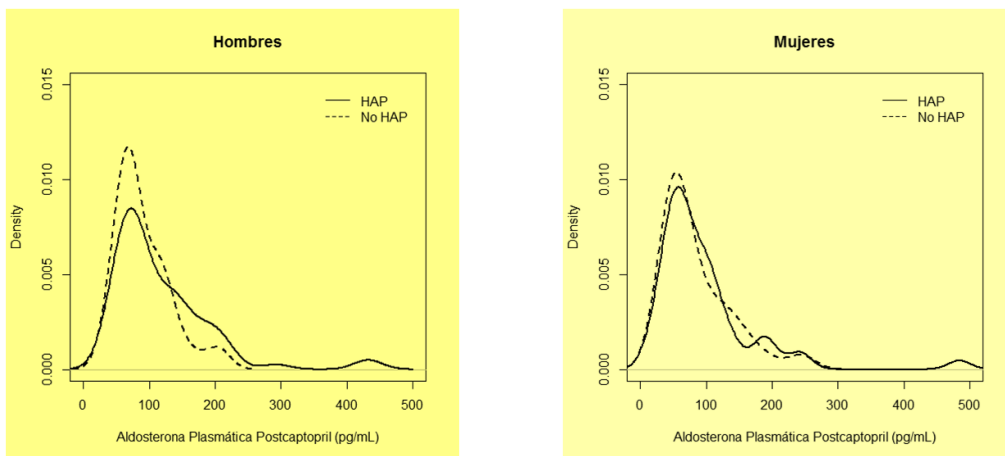
### Curva de densidad global para el marcador aldosterona posterior a test de captopril.



**FIGURA Nº 13: CURVA DE DENSIDAD GLOBAL**

Se observó que este marcador resulta poco eficiente a la hora de discriminar entre pacientes hipertensos esenciales y con HAP dado que se observó solapamiento importante entre las dos curvas de densidad.

### Curvas de densidad dependiendo del sexo para el marcador aldosterona posterior a test de captopril.

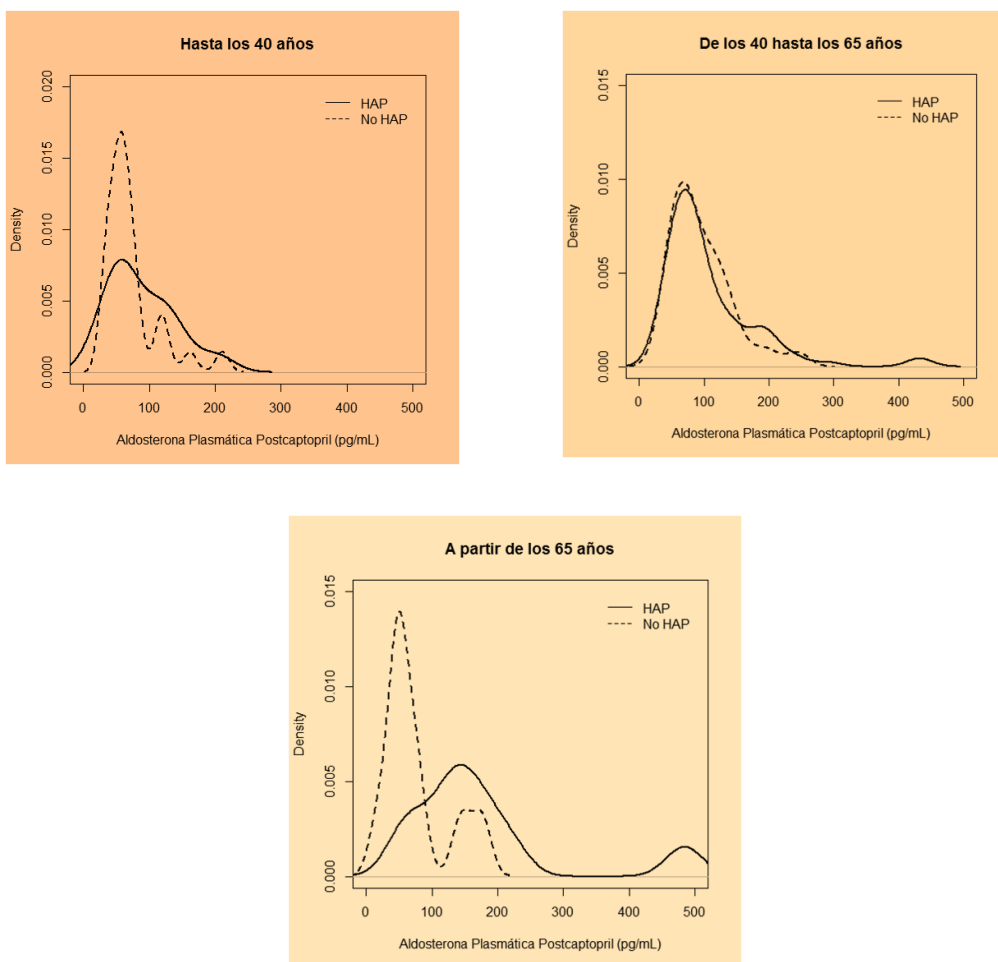


**FIGURAS Nº 14 Y 15: CURVAS DE DENSIDAD EN HOMBRES Y MUJERES.**

Se observó también un solapamiento importante cuando dividimos la muestra entre hombres y mujeres.

**Curvas de densidad dependiendo de la edad para el marcador aldosterona posterior a test de captopril.**

Para ello se categorizó la variable edad en tres grupos: jóvenes (< 40 años), adultos (40-65 años) y mayores (> 65 años)

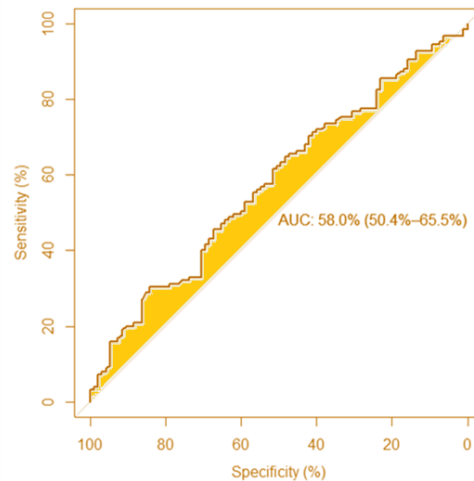


**FIGURAS Nº 16, 17 Y 18: CURVAS DE DENSIDAD EN JÓVENES, ADULTOS Y MAYORES.**

Se observó un grado alto de solapamiento en los grupos de edad de jóvenes y adultos, con menor solapamiento en el caso de los mayores.

### **Curva ROC para el marcador aldosterona posterior a test de captopril**

En la siguiente gráfica se presenta la curva ROC y el AUC.



**FIGURA Nº 19: CURVA ROC PARA ALDOSTERONA .**

El AUC para este marcador es 0,58 (IC95%: 0,50-0,65).

La performance de este marcador es mala, dado que roza la no información.

Utilizando el método propuesto por Youden, se obtuvo un punto óptimo de corte de 129,5 pg/mL.

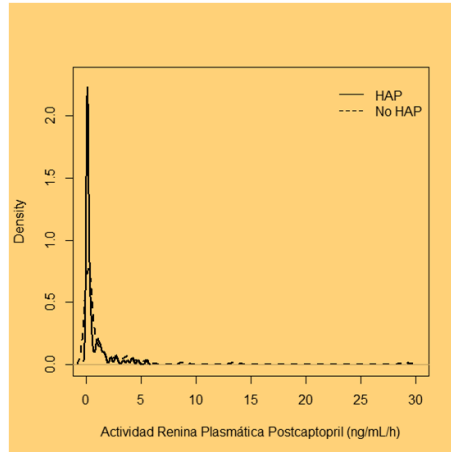
Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión diagnóstica (PD) y cocientes de verosimilitud (RV+/RV-) se presentan en la siguiente tabla , para el punto de corte de la aldosterona plasmática post-TCP igual a 129,5 pg/mL.

ALD	S	E	VPP	VPN	PD	RV+	RV-
129,5 pg/mL	30,4%  (IC95%:0,21-0,40)	84,2%  (IC95%:0,21-0,40)	0,72	0,48	0,54	1,92	0,82

**TABLA Nº 9: VALORES DE (S), (E), (VPP), (VPN), (PD) Y (RV+/RV-), PARA EL PUNTO DE CORTE DE LA ALDOSTERONA PLASMÁTICA POST-TCP IGUAL A 129,5 pg/mL**

La sensibilidad del TCP para este punto de corte es baja, pero la especificidad es buena.

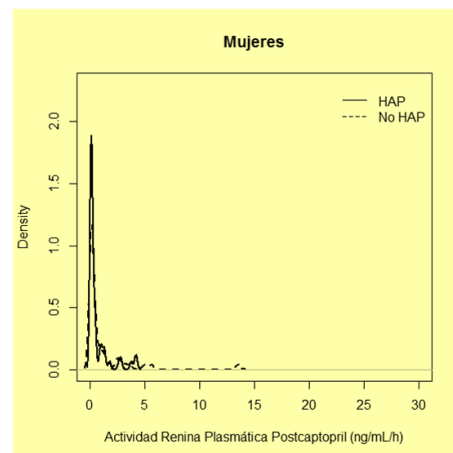
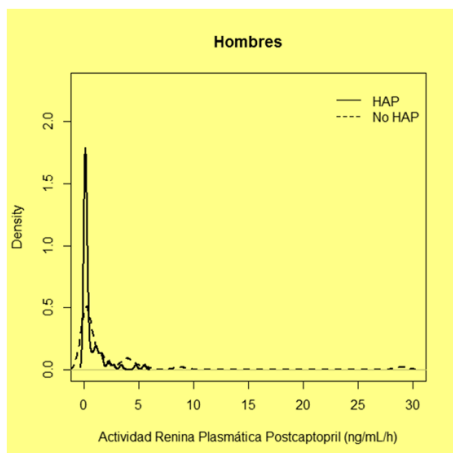
**Curva de densidad global para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril.**



**FIGURA Nº 20: CURVA DE DENSIDAD GLOBAL**

Al ver esta gráfica se puede afirmar que este marcador es un mal predictor para la presencia o ausencia de HAP dado que existe un solapamiento prácticamente total entre las curvas de densidad.

**Curvas de densidad dependiendo del sexo para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril.**

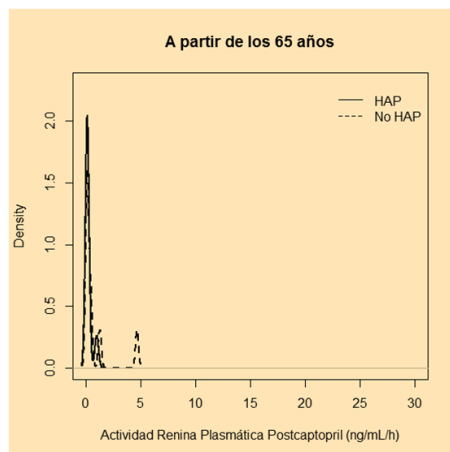
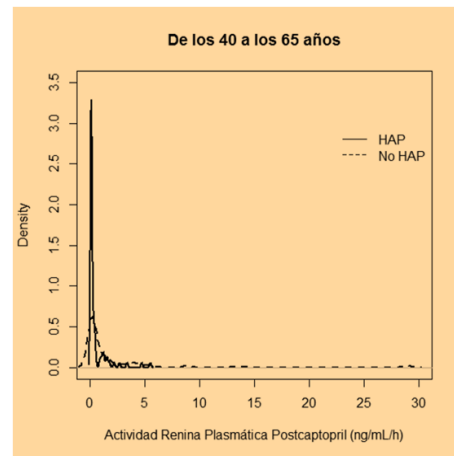
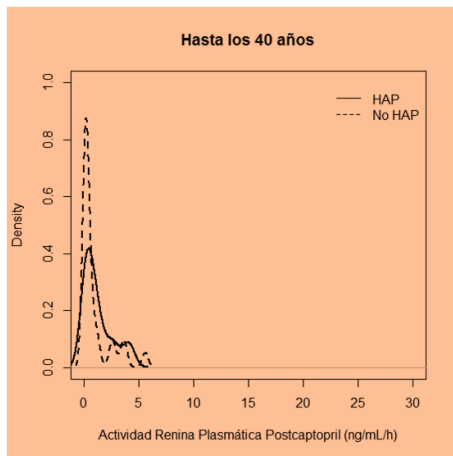


**FIGURAS Nº 21 Y 22: CURVAS DE DENSIDAD EN HOMBRES Y MUJERES.**

Al dividir la muestra por sexo, se obtuvo un solapamiento considerable entre pacientes con HAP y HE. Lo que provoca una mala discriminación.

**Curvas de densidad dependiendo de la edad para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril.**

Al dividir la muestra en tres grupos de edad, se observó que este marcador sigue teniendo una mala discriminación entre pacientes con HAP y HE



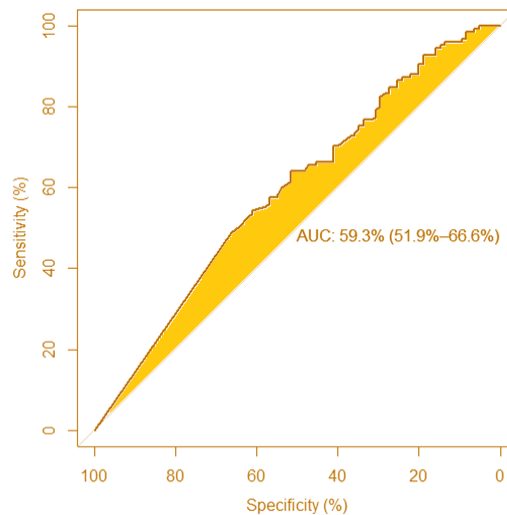
**FIGURAS Nº 23, 24 Y 25: CURVAS DE DENSIDAD EN JÓVENES, ADULTOS Y MAYORES.**



Gráficamente se pudo ver que existía un solapamiento considerable en cada uno de los grupos definidos.

### **Curva ROC para el marcador actividad de renina plasmática posterior a test de captopril**

En esta gráfica se contempla la correspondiente curva ROC y el AUC.



### **FIGURA Nº 26: CURVA ROC PARA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA**

El AUC para este marcador es 0,59 (IC95%: 0,52-0,66).

En este caso se sigue rozando la no información.

Utilizando el método propuesto por Youden, se obtuvo un punto óptimo de corte de 0,27 ng/mL/h.

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión diagnóstica (PD) y cocientes de verosimilitud (RV+/RV-) se presentan en la siguiente tabla , para

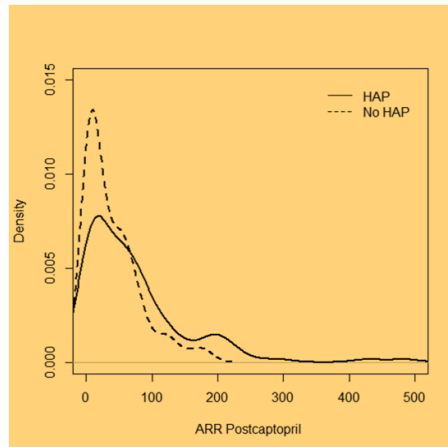
el punto de corte de la actividad de la renina plasmática post-TCP igual a , 0,27 ng/mL/h.

ARP	S	E	VPP	VPN	PD	RV+	RV-
<b>0,27</b> ng/mL/h	64%  (IC95%:0,54-0,74)	51,65%  (IC95%:0,43-0,61)	0,64	0,52	0,58	1,32	0,69

**TABLA Nº 10: VALORES DE (S), (E), (VPP), (VPN), (PD) Y (RV+/RV-), PARA EL PUNTO DE CORTE DE LA ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMÁTICA POST-TCP IGUAL A 0,27 ng/mL/h**

La sensibilidad del TCP para este punto de corte es buena, mientras que la especificidad es baja.

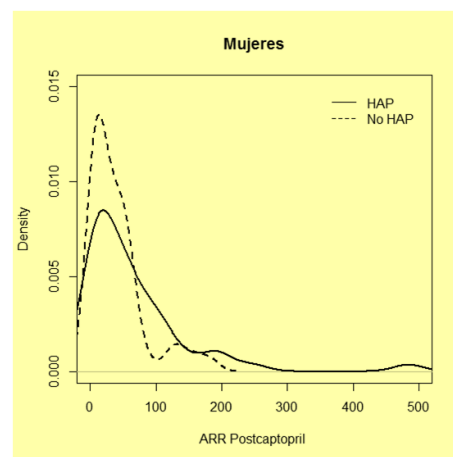
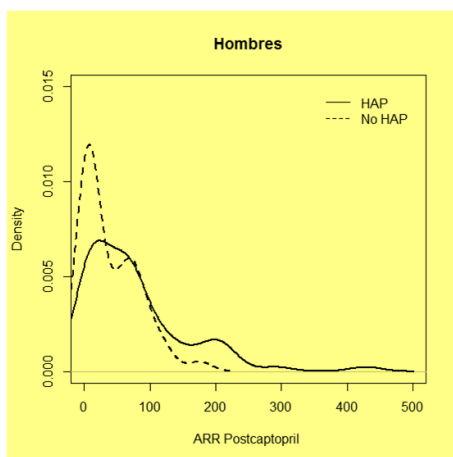
**Curva de densidad global para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril**



**FIGURA Nº 25: CURVA DE DENSIDAD GLOBAL**

La gráfica con las curvas de densidad de individuos con HAP y HE muestra una mala discriminación entre ellas pues, se pudo observar una superposición entre ambas curvas.

**Curvas de densidad dependiendo del sexo para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril.**

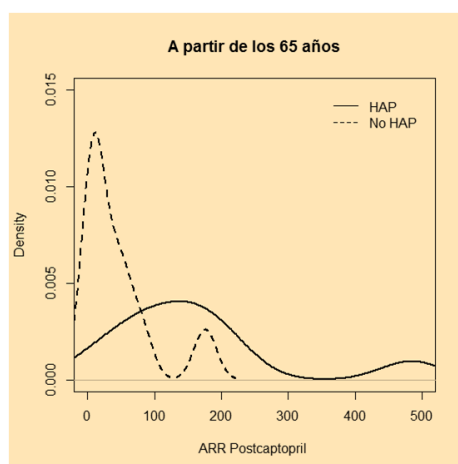
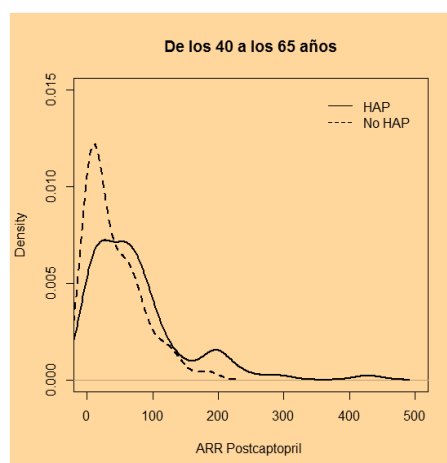
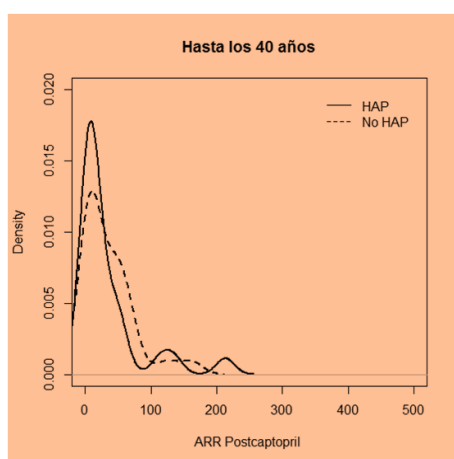


**FIGURAS Nº 27 Y 28: CURVAS DE DENSIDAD EN HOMBRES Y MUJERES.**

Al dividir la muestra por sexo, siguió existiendo un importante solapamiento entre las curvas de densidad de pacientes con HAP y HE, provocando un resultado poco eficiente de discriminación.

### **Curvas de densidad dependiendo de la edad para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril**

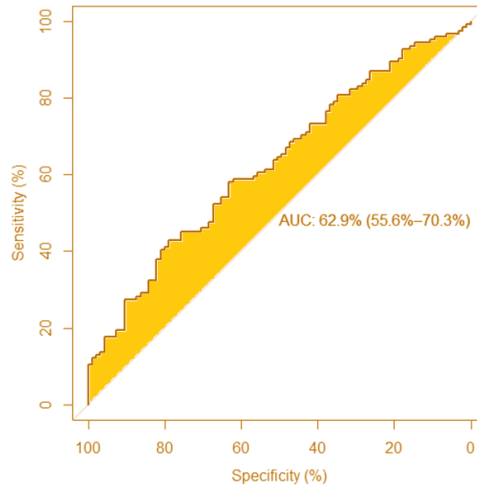
Al diferenciar entre grupos de edades, este nuevo marcador también ofreció una superposición entre las curvas de densidad. Es decir, siguió existiendo una mala discriminación entre pacientes con y sin HAP.



**FIGURAS Nº 29, 30 Y 31: CURVAS DE DENSIDAD EN JÓVENES, ADULTOS Y MAYORES.**

### **Curva ROC para el marcador cociente ARR posterior a test de captopril**

En la siguiente gráfica se presenta la curva ROC y el AUC.



**FIGURA Nº 32: CURVA ROC PARA COCIENTE ARR.**

El AUC para este marcador es 0,63 (IC95%: 0,56-0,70).

Utilizando el método propuesto por Youden, se obtuvo un punto óptimo de corte de 61,63

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión diagnóstica (PD) y cocientes de verosimilitud (RV+/RV-) se presentan en la siguiente tabla , para el punto de corte del cociente ARR post-TCP igual a 61,63.

ARR	S	E	VPP	VPN	PD	RV+	RV-
<b>61,63</b>	42,7%  (IC95%:0,33-0,53)	79%  (IC95%:0,72-0,86)	0,73	0,52	0,58	2,03	0,73

**TABLA Nº 11: VALORES DE (S), (E), (VPP), (VPN), (PD) Y (RV+/RV-), PARA EL PUNTO DE CORTE DEL COCIENTE ARR POST-TCP IGUAL A 61,63.**

La sensibilidad del TCP para este punto de corte es muy baja, mientras que la especificidad es buena

# **DISCUSIÓN**





## RELEVANCIA DEL ESTUDIO

El hiperaldosteronismo primario es un síndrome definido por la secreción excesiva de aldosterona de forma parcial o totalmente autónoma de su principal regulador, el sistema renina-angiotensina, con la supresión concomitante del mismo debido a la expansión de volumen a consecuencia de la retención de sal y agua. Los principales hechos fisiopatológicos son hipertensión arterial, alteración de la homeostasis del potasio y daño acelerado de los órganos diana.

Después de una polémica durante el inicio de la década de los 2000, acerca de la prevalencia del HAP entre la población hipertensa general, en la actualidad se ha llegado a un consenso de opinión de que ésta es alta, y cercana a 1 de cada 10 hipertensos. En lo que no ha habido polémica, si no crecientes evidencias, es en el papel patogénico de la aldosterona en el contexto de la enfermedad vascular, de manera independiente de su efecto presor. La intersección de estas dos cuestiones genera la necesidad de identificar a los pacientes afectados de este proceso para poder implementar un tratamiento adecuado, que normalice las cifras de presión arterial elevadas y bloquee la aldosterona.

Si consideramos, según las estimaciones actuales en nuestro país, que el 35% de la población adulta se ve afectada por la hipertensión arterial (Banegas, 2005) se puede fácilmente calcular la magnitud del problema poblacional que representa la elevación de la presión arterial, quizá el principal problema de salud pública en los países occidentales.

Con respecto al HAP, a un nivel de aproximación, el cálculo en nuestra Área Sanitaria (203.000 habitantes), con una población adulta de 181.000 y una prevalencia de hipertensión arterial del 35% (60.000 afectados), ofrecería un número estimado de pacientes con hiperaldosteronismo primario de 6.000 individuos. La base de datos de la Unidad de HTA del Área de Ferrol tiene registrados en el momento actual más de 400 pacientes con diagnóstico

confirmado de hiperaldosteronismo primario, siendo la serie más amplia de toda España, y constituyendo, a nivel de nuestro país el centro de referencia en lo relacionado con esta patología. De esta experiencia y preocupación por el tema, ha surgido la posibilidad de investigar aspectos que en la actualidad siguen estando sin aclarar y generan polémica en la literatura científica. Clave en el contexto de esta patología es disponer de un elemento diagnóstico fiable, eficaz, barato y cómodo para el paciente.

Hasta la actualidad, la mayor parte de los test diagnósticos del HAP se basan en la sobrecarga de sal, que genera expansión de volumen y, fisiológicamente, supresión del sistema renina-angiotensina, con descenso de los niveles de aldosterona. La aplicación de la idea de realizar un bloqueo farmacológico del sistema sin necesidad de someter al organismo a una sobrecarga salina, con los riesgos que esto podría conllevar en determinados pacientes, surgió paralelamente al descubrimiento de fármacos capaces de realizar este bloqueo. Aunque no los más idóneos para ello, los IECAS fueron los primeros en ser descubiertos, y pronto surgió la iniciativa de aplicar el primero sintetizado para realizar un test diagnóstico en el contexto del paciente hipertenso con sospecha de HAP.

A pesar de que los primeros estudios realizados que se publicaron indicaban que el bloqueo del SRAA mediante captopril constituía un test idóneo para diagnosticar la sobreproducción independiente de aldosterona, han ido surgiendo en los últimos años trabajos que han puesto en entredicho su validez.

Los primeros estudios fueron realizados con pacientes con cuadros floridos de secreción excesiva y autónoma, secundarios a APA, y seleccionados en base a la presencia de hipopotasemia y HTA severa. En estos pacientes la secreción suele ser totalmente autónoma y elevada, y la respuesta a cualquier intento de supresión con los test habitualmente empleados suele ser nula. En las series actuales, donde los pacientes se seleccionan en base al cociente ARR, la inclusión de casos más leves, secundarios a hiperplasias adrenales, y con mantenimiento parcial de la

regulación de producción de aldosterona, es mayoritaria, y la respuesta a las maniobras de supresión es más variada. En este contexto, los resultados de los estudios más recientes han mostrado discrepancias con lo inicialmente sugerido, sembrando dudas acerca de la utilidad del TCP.

La simplicidad, facilidad de realización, buena tolerancia y bajo coste del TCP representarían criterios para su elección prioritaria como test de confirmación del HAP. Se hace por tanto importante el establecer su validez de manera definitiva para tal utilidad.

Aunque en un trabajo reciente se han aportado datos acerca de los posibles valores de normalidad del TCP en población sana (Westerdahl et al, 2011), el escaso número de sujetos estudiados y la dispersión de los resultados obtenidos, nos llevó a intentar establecer dichos valores previamente a la realización del estudio actual, con el fin de acotar unas referencias en población normal voluntaria que nos permitiesen establecer un dintel para definir la positividad del test.

## **METODOLOGÍA EMPLEADA**

El primer aspecto metodológico a tener en cuenta para la realización de este estudio es el criterio de selección que se ha seguido para la inclusión de los pacientes en el mismo.

Clínicamente se optó por el criterio de cribaje en pacientes hipertensos de aquellos que presentasen un cociente ARR elevado, algo ampliamente aceptado en la actualidad y definido en las guías internacionales como mejor herramienta de selección inicial. Aunque el método de búsqueda de los pacientes que podrían tener un HAP está claro, la cifra del cociente ARR a partir del cual se debe realizar un test de confirmación sigue siendo objeto de debate, decantándose los distintos grupos por niveles diferentes, y en ocasiones por combinaciones de un ARR determinado con unas cifras concretas de aldosterona plasmática simultánea. Hemos optado por un  $ARR > 30$  en base al estudio en población normal realizado previamente por nuestra Unidad de HTA (Martínez-Deben et al, 2002). Dada la variabilidad del

cociente en los pacientes se ha exigido la confirmación del valor elevado en al menos una segunda determinación.

Otro de los aspectos polémicos relacionados con el TCP es la elección de la dosis del fármaco a administrar y los tiempos de extracción de muestras tras la toma del captopril. Aunque no existen argumentos definitivos para dicha elección, nos hemos decantado por el protocolo más comúnmente utilizado, que permite una valoración comparativa más adecuada con el resto de los trabajos publicados en la literatura.

A partir de su descripción en el año 1969 (Horton, 1969) se ha mantenido un protocolo estándar del FST durante bastantes años con respecto a duración del mismo, realización durante ingreso hospitalario y dintel diagnóstico de aldosterona plasmática.

La práctica totalidad de los grupos realiza el test en cuatro días, aunque se han publicado resultados similares acortándolo a 3 días (Westerdahl et al, 2009), algo que no ha tenido apenas aceptación. La mayor parte de los pacientes representados en nuestro estudio son previos a estas evidencias, y con fines mixtos, asistenciales y de investigación, hemos mantenido el protocolo sin cambios con respecto a su duración.

Uno de los aspectos más criticados para la utilización del FST como test de elección confirmatorio del HAP es su alto coste, al realizarse con ingreso hospitalario, y la incomodidad que supone para el paciente permanecer ingresado durante 4 días. De manera temprana se ha apuntado la posibilidad de la realización ambulatoria de la prueba (Biglieri et al, 1970), y de manera reciente se ha publicado un estudio (Willenberg et al, 2012) en el que se desarrolla el FST ambulatoriamente, una forma poco habitual. La posibilidad de aplicar este protocolo en nuestro medio es escasa, dada la dispersión en el medio rural de la población asistida y la gran dificultad y gasto económico personal para los pacientes que supondría el tener que acudir a realizar los controles de K<sup>+</sup> al centro de referencia hospitalario a lo largo del día, ya que en las extracciones periféricas se alteran los valores de manera significativa con el transporte.

Un aspecto polémico que ha surgido en los últimos años en la literatura es el nivel de corte de positividad del test con respecto a la aldosterona plasmática en último día. Clásicamente se ha venido aceptando como criterio de positividad una  $ALD \geq 50$  pg/mL a las 10 h del último día de la prueba. El grupo de Gordon de la Universidad australiana de Brisbane, comienza a reseñar en sus trabajos un nivel de corte de 60 pg/mL, sin ninguna referencia acerca del cambio de valores que se había realizado.

Como demostración de que en ocasiones la literatura científica soporta dogmas y conceptos sin evidencias claras o sin peso suficiente, desde entonces se ha ido aceptando este nuevo valor (no por todos los grupos), que incluso se ha introducido en las guías actuales (Funder et al, 2008).

Históricamente hemos manejado desde el inicio de la Unidad de HTA de nuestro centro el valor clásico de corte de 50 pg/mL, que hemos continuado manteniendo mientras no se publiquen evidencias claras favorables a un nuevo valor.

## **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los criterios de selección de los pacientes recogidos en esta tesis, conllevaban el estudio de hipertensos con ARR elevado. El valor del cociente viene determinado en gran medida por el denominador: la ARP. Cuando la ARP está suprimida el cociente con gran probabilidad será elevado. Esto restringe la muestra a pacientes con renina baja, entre los que están incluidos los pacientes con HAP. Como grupo, los pacientes con renina baja tienen características diferenciadoras frente a los pacientes con renina normal-alta, mayores numéricamente en el colectivo de pacientes hipertensos (Bühler et al, 1984). Parte de las posibles diferencias estadísticas dentro del colectivo de pacientes estudiado podrían verse anuladas por este criterio de uniformidad inicial, puesto que selecciona un grupo de individuos con un rasgo fisiopatológico común, como es el tener la renina suprimida. No obstante, el propósito de este estudio es buscar la posible utilidad de un test, el TCP, para diferenciar los pacientes que tiene una secreción crónica excesiva de

aldosterona frente a los que no la tienen, y en este sentido el criterio de uniformidad fisiopatológica de los pacientes no influiría en los resultados del objetivo del estudio.

No es frecuente en los estudios publicados sobre HAP la evaluación por separado de los resultados diferenciando entre varones y mujeres, a pesar de que la fisiología de la aldosterona muestra importantes diferencias entre ambos sexos, aunque estas diferencias son marcadas sobre todo con respecto a la excreción urinaria de la hormona y sus metabolitos (Bourgeois et al, 2010). A pesar de que la base conceptual del TCP no implicaría a priori la existencia de ninguna diferencia, nos ha parecido oportuno analizar la muestra dividida por sexos, a mayores del análisis global de la misma. Como era esperable, no hemos hallado diferencias significativas en este aspecto del estudio. Como comentario adicional, históricamente se ha atribuido una mayor prevalencia del HAP en las mujeres, hecho no confirmado en nuestra serie, donde la distribución de la muestra por sexos ha estado equilibrada, con un 54% de varones y un 46% de mujeres.

Con la edad disminuyen los niveles de renina y, en condiciones fisiológicas, de aldosterona (Pasqualetti et al, 1987). La validez de un test que explora el bloqueo de un sistema que se modifica con el envejecimiento, podría estar condicionada por este hecho, por lo que el análisis de la muestra estudiada en función de la edad es necesario para verificar si este parámetro tiene algún efecto sobre el mismo. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en la utilidad del test en los distintos tramos de edad.

Nuestra investigación ha estado centrada en la evaluación de la utilidad del TCP como test de confirmación diagnóstica para el hiperaldosteronismo primario. Los resultados del presente estudio, realizado en una amplia muestra de pacientes hipertensos (N=220) a los que se realizó un FST, dentro del estudio diagnóstico de su proceso, acreditan a la determinación de la

aldosterona plasmática tras el test de captopril como un test ambulatorio no válido para el diagnóstico confirmatorio del HAP.

Podemos afirmar que el marcador ALD tiene poca utilidad discriminativa. Los niveles de aldosterona plasmática tienen valores similares tanto en los hipertensos esenciales como en los pacientes con hiperaldosteronismo primario. Su sensibilidad es escasa y por tanto proporciona poca capacidad para detectar la enfermedad, es decir, tiene una probabilidad baja de clasificar correctamente a un individuo con HAP dando lugar a una alta proporción de falsos negativos. En cambio, la capacidad de clasificar correctamente a un sujeto como hipertenso esencial es notablemente mejor. La probabilidad de detectar HAP en el TCP con el marcador ALD es del 30,4% mientras que la probabilidad de detectar pacientes con hipertensión esencial es de 84,2%.

Además hemos tenido en cuenta los cocientes de probabilidad tomándolos, del mismo modo que la sensibilidad y especificidad, como una de las mejores medidas para evaluar la utilidad de una prueba diagnóstica. Se obtuvo un indicador positivo de 1,92 indicando de ese modo que es 1,92 veces más probable que un test positivo provenga de un verdadero individuo con HAP que de un hipertenso esencial. También se obtuvo un indicador negativo de 0,82, el cual nos indica que aumenta la probabilidad 0,82 veces de encontrar un resultado negativo en un paciente con HAP en comparación a un HE. Los resultados de ambos indicadores para el marcador ALD tras el test de captopril son muy poco relevantes.

Analizando del mismo modo la ARP y el cociente ARR, hemos observado que el marcador ARP es poco específico, tendrá alta proporción de falsos positivos, ya que tiene poca capacidad para detectar a los HE y los incluirá como pacientes con HAP. Al contrario, el marcador ARR tiene buena especificidad pero su sensibilidad, al igual que el marcador aldosterona es baja.

## **FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN**

El proceso diagnóstico del HAP conlleva la realización de un despistaje del proceso y la confirmación de la secreción autónoma de la aldosterona. El despistaje inicial del HAP se ha simplificado desde el uso del cociente ARR, como herramienta de cribaje, sin embargo no hay un consenso acerca de los valores del cociente a partir de los cuales se deba sospechar la existencia del proceso. Nuestro grupo ha establecido como valor de corte en la población española la cifra de 30. Para establecer definitivamente el diagnóstico del HAP es necesario realizar alguna prueba que confirme la producción autónoma de la aldosterona de manera independiente de su regulador crónico fisiológico: la ANGII. Las pruebas más habitualmente usadas son la sobrecarga salina aguda intravenosa, la determinación de aldosterona en orina de 24 horas tras tres días de sobrecarga salina oral, el test de sobrecarga salina oral con fludrocortisona y el test de captopril.

A partir del resultado obtenido por el que consideramos al TCP como un test de confirmación diagnóstica del HAP no válido, creemos que son necesarios más estudios comparativos entre los distintos test de confirmación restantes para aclarar las distintas sensibilidades y especificidades valorando de ese modo la utilidad y fiabilidad de los mismos.

Un factor importante que influye en la elección de un determinado test confirmatorio es su coste. Es evidente que poder realizar el proceso diagnóstico del HAP en el colectivo de pacientes hipertensos depende de los medios y recursos de nuestro medio. Como se ha mencionado anteriormente la realización de un análisis de sangre para determinar la ALD y ARP es un procedimiento sencillo con un coste similar al de un perfil de lípidos. En este sentido la determinación de la aldosterona plasmática en el test de captopril es obviamente más barata que cualquiera de los otros tests propuestos por la Endocrine Society Clinical Practice Guideline americana, básicamente porque no requiere ingreso hospitalario. Dado el elevado número de pacientes hipertensos que podrían tener un HAP, y que eventualmente podrían ser



sometidos al proceso diagnóstico correspondiente, este test podría haber tenido una gran utilidad práctica.

Las determinaciones analíticas, bioquímicas y hormonales, en las que se basó el estudio formaron parte de la práctica usual asistencial en este tipo de pacientes, y no supusieron por tanto ningún coste económico adicional.

Otro aspecto a tener en cuenta como posible futura línea de investigación es la utilidad del test de captopril en función de la respuesta postural de aldosterona. La capacidad diagnóstica del test de captopril podría variar en función de los subtipos del HAP. Entre los distintos subtipos de HAP algunas formas mantienen una cierta respuesta a la ANGII, y el bloqueo agudo con captopril podría generar en parte una disminución de la aldosterona, que daría lugar a falsos negativos del test. No se han realizado estudios que valoren la distinta eficacia del test dividiendo a los pacientes en aquellos que tienen un test postural positivo o lo presentan negativo.

En 1973 Canguly y sus colaboradores (Canguly et al, 1973) fueron los primeros en implementar el estudio postural como prueba de diagnóstico diferencial del HAP. Argumentaban el criterio clásico de que la aldosterona no se regulaba por la ANGII. Este concepto se modificó en el 1990 cuando se dan a conocer dentro de los APAs e hiperplasias, los subtipos de HAP que responden parcialmente al SRAA (Irony et al, 1990).

Por otra parte la prueba postural apunta a evaluar los cambios en los niveles de aldosterona a la bipedestación. Consiste en la toma de una muestra de sangre basal, tras el reposo en decúbito supino toda la noche previa a la extracción (1ª muestra: ALD1) y una segunda muestra tras 2 horas de deambulación (2ª muestra: ALD2). Considerando la práctica habitual en nuestra unidad sería conveniente su realización previa al inicio del FST y aprovechando de este modo un único ingreso hospitalario por parte de los pacientes.

Para la obtención del porcentaje de variación de la aldosterona se ha venido utilizando la siguiente fórmula:  $[(ALD2-ALD1)/ALD1]*100$ , con criterio de positividad en una variación de la misma  $\leq 30\%$  (Rosita et al, 1991). Se podría

considerar un resultado negativo para aquellos pacientes con hiperaldosteronismo primario respondedor a ANGII, un incremento de los niveles de aldosterona  $\geq 30\%$ . En cambio un valor de aldosterona inferior al basal o una elevación inferior al 30% se consideraría positivo, confirmando de este modo la existencia de una secreción autónoma de aldosterona independientemente del SRAA.

# **CONCLUSIONES**



1. El TCP es un test de escasa utilidad para la confirmación diagnóstica del Hiperaldosteronismo Primario.
2. Los resultados del presente estudio no acreditan a la determinación de la aldosterona plasmática tras el Test de captopril como un test ambulatorio válido para el diagnóstico de confirmación del Hiperaldosteronismo Primario.
3. Los resultados del presente estudio no acreditan a la determinación de la actividad de la renina plasmática tras el Test de captopril como un test ambulatorio válido para el diagnóstico de confirmación del Hiperaldosteronismo Primario.
4. Los resultados del presente estudio no acreditan a la determinación del cociente ARR tras el Test de captopril como un test ambulatorio válido para el diagnóstico de confirmación del Hiperaldosteronismo Primario.
5. No se han hallado diferencias significativas en el Test de captopril en cuanto a las variables sexo y edad.
6. La realización de un simple análisis de sangre para hacer una determinación simultánea de aldosterona y actividad de renina plasmáticas, como se ha visto, es un procedimiento sencillo que nos permite hacer un despistaje inicial en los pacientes de la posibilidad de la presencia de un HAP.

Partiendo de los datos obtenidos en el presente estudio y la bibliografía publicada, nuestra propuesta práctica para el trabajo diario asistencial en los pacientes que siendo hipertensos tienen un cociente  $ARR > 30$  sería:

- Dada la variabilidad de la medida, repetir la determinación si el valor se encuentra elevado. Una medición del ARR aislada no es suficiente para el diagnóstico del HAP ni para iniciar un estudio confirmatorio.
  - Es importante que las cifras de potasio sérico sean normales, por lo que si existe hipopotasemia debe corregirse, ya que la misma tiende a disminuir de manera independiente la secreción de aldosterona y a producir resultados falsamente negativos, y la hiperpotasemia por mecanismo inverso falsamente positivos.
  - Descartar razonablemente o confirmar el diagnóstico del Hiperaldosteronismo primario mediante alguno de los distintos test de confirmación diagnóstica restantes, descartado el test de captopril como test útil para tal fin: Test de fludrocortisona; Test de Infusión salina aguda intravenosa; Test de sobrecarga salina oral.
7. A la hora de la elección de uno de ellos no existe un consenso claro de la utilidad y fiabilidad de los mismos que puede hacer prevalecer el uso de uno de ellos sobre los otros, siendo necesarios más estudios comparativos para aclarar las distintas sensibilidades y especificidades.
8. El TCP podría ser útil en la confirmación del HAP según la repuesta postural de aldosterona.

---

## **ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA**

---





Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G, Haack D, Lewicka S, Fiegel P, et al. Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism. A comparative study. *Am J Hypertens*. 2003; **16**:522-30.

Addison T. On the constitutional local effects of disease of the suprarenal capsules. London: P. Highley; 1855.

Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril Suppression Versus Salt Loading in Confirming Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2001; **37**:1440-3.

Atkinson AB, Brown JJ, Fraser R, Leckie B, Lever AF, Morton JJ, et al. Captopril in hypertension with renal artery stenosis and in intractable hypertension: acute and chronic changes in circulation concentrations of rennin, angiotensins I and II and aldosterone, and in body composition. *Clin Sci*. 1979; **57** Suppl 5:S139-43.

Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005; **22**: 353-62.

Beevers DG, Nelson CS, Padfield PL, Barlow DH, Duncan S, Greaves DA, et al. The prevalence of hypertension in an unselected population, and the frequency of abnormalities of potassium, angiotensin II and aldosterone in hypertensive subjects. *Acta Clin Belg*. 1974; **29**:276-80.

Bérubé D, Luu The V, Lachance Y, Gagné R, Labrie F. Assignment of the human 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene (HSD3) to the p13 band of chromosome 1. *Cytogenet Cell Genet*. 1989; **52**:199-200.

Biglieri EG, Slaton PE Jr, Kronfield SJ, Schambelan M. Diagnosis of an Aldosterone-Producing Adenoma in Primary Aldosteronism. *JAMA*. 1967; **201**:510-4.

Biglieri EG, Stockigt JR, Schambelan M. A Preliminary Evaluation for Primary Aldosteronism. *Arch Intern Med.* 1970; **126**:1004-7.

Bourgeois MM, Richards IS. Gender-specific differences in the urinary expression of aldosterone, IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Biomark Med.* 2010; **4**:843-7.

Brand E, Chatelain N, Mulatero P, Féry I, Curnow K, Jeunemaitre X, et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension.* 1998; **32**:198-204.

Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol.* 1993; **25**:563-75.

Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circ Res.* 1990; **67**:1355-64.

Brilla CG, Weber KT. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res.* 1992; **26**:671-7.

Brooks RV, Felix-Davies D, Lee MR, Robertson PW. Hyperaldosteronism from adrenal carcinoma. *Br Med J.* 1972; **1**:220-1.

Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Robertson JI. Variations in plasma renin concentration in several physiological and pathological states. *Can Med Assoc J.* 1964; **90**:201-6.

Bühler FR, Bolli P, Kioswski W, Erne P, Hulthén UL, Block LH. Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients. *Am J Med.* 1984; **77**: 36-42.

Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism?. Hypertension. 2007; **50**:447-53.

Campbell BC, Shepherd AN, Reid JL. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1982; **13**:213-7.

Canguly A, Dowdy AJ, Luetscher JA, Melada GA. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 1973; **36**:401-4.

Canguly A. Primary aldosteronism. N Engl J Med. 1998; **339**:1828-34.

Castiglioni A. A history of medicine. New York: Alfred A. Knopf; 1941.

Castro OL, Yu X, Kem DC. Diagnostic Value of the Post-Captopril Test in Primary Aldosteronism. Hypertension. 2002; **39**:935-8.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003; **42**:1206-52.

Chua SC, Szabo P, Vitek, Grzerschik KH, John M, White PC. Cloning of cDNA encoding steroid 11 $\beta$ -hidroxilasa (P450c11). Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; **84**:7193-7.

Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. JAMA. 1964; **190**:213-21.

Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg.* 1964; **107**:159-72.

Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism: a new clinical entity. *Trans Assoc Am Physicians.* 1955; **68**:215-33.

Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *JAMA.* 1964; **190**:222-5.

Conn JW. Primary aldosteronism. A new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; **45**:3-17.

Conn JW. The evolution of primary aldosteronism: 1954-67. *Harvey Lect.* 1966-1967; **62**:257-91.

Crabbè J. Stimulation of active sodium transport across toad bladder with aldosterone in vitro. *J Clin Invest.* 1961; **40**:2103-10.

Davis WW, Newsome HH Jr, Wright LD Jr, Hammond WG, Easton J, Bartter FC. Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity. *Am J Med.* 1967; **42**:642-7.

Deane HW, Masson GM. Adrenal cortical changes in rats with various types of experimental hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 1951; **11**:193-208.

Deane HW, Shaw JH, Greep RO. The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex. *Endocrinology.* 1948; **43**:133-53.

Feldman D, Funder JW, Edelman IS. Subcellular mechanisms in the action of adrenal steroids. *Am J Med.* 1972; **53**:545-60.

Fishman LM, Küchel O, Liddle GW, Michelakis AM, Gordon RD, Chick WT. Incidence of primary aldosteronism uncomplicated "essential" hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria. *JAMA.* 1968; **205**:497-502.

Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.* 1991; **4**:786-91.

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**:3266-81.

Gomez-Sanchez CE, Holland OB. Urinary tetrahydroaldosterone and aldosterone-18-glucuronide excretion in white and black normal subjects and hypertension patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; **52**:214-9.

Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991; **18**: 283-6.

Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest.* 1995; **18**:495-511.

Gross F. Renin und Hipertesisin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe?. *Klin Wochenschr.* 1958; **36**:693-706. German.

Hambling C, Jung RT, Gunn A, Browning MC, Bartlett WA. Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol.* 1992; **36**:499-503.

Hartroft PM, Hartroft WS. Studies on renal juxtaglomerular cells. II. Correlation of the degree of granulation of juxtaglomerular cells with the width of the zona glomerulosa of the adrenal cortex. *J Exp Med.* 1955; **102**:205-12.

Hartroft PM, Hartroft WS. Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterona acetate. *J Exp Med.* 1953; **97**:415-29.

Hiramatsu k, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify Idosterone-producing adenoma by measuring plasma rennin activity. *Arch Intern Med.* 1981; **141**:1589-93.

Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension.* 1984; **6**:717-23.

Horton R. Stimulation and suppression of aldosterone in plasma of normal man in primary aldosteronism. *J Clin Invest.* 1969; **48**:1230-6.

Irony I, kater CE, Biglieri EG, Shackleton CH. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens.* 1990; **3**:576-82.

Johnston CL, Millar JA, Casley DJ, McGrath BP, Matthews PG. Hormonal responses to angiotensin blockade. Comparison between receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circ Res.* 1980; **46**:1128-34.

Kaplan NM. *Clinical Hypertension.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.

Kaplan NM. Commentary on the incidence of primary aldosteronism. Current estimations based on objective data. Arch Intern Med. 1969; **123**: 152-5.

Kawamoto T, Mitsuuchi Y, Toda K, Yokoyama Y, Miyahara K, Miura S, et al. Role of steroid 11 $\beta$ -hidroxilasa and steroid 18-hydroxylase in the biosynthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; **89**:1458-62.

Kem DC, Weinberger MH, Mayes DM, Nugent CA. Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. Arch Intern Med. 1971; **128**:380-6.

Kono T, Ikeda F, Oseko F, Imura H, Tanimura H. Normotensive primary aldosteronism: report of a case. J Clin Endocrinol Metab. 1981; **52**:1009-13.

Kuizenga MH, Cartland GF. Fractionation studies on the adrenal cortical extract with notes on the distribution of biological activity among the crystalline and amorphous fractions. Endocrinology. 1939; **24**:526-35.

Lachance Y, Luu-The V, Verreault H, Dumont M, Rhésume E, Lablanc G et al. Structure of the human type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/5-4 isomerase (3  $\beta$ -HSD) gene: adrenal and gonadal specificity. DNA Cell Biol. 1991; **10**:701-11.

Lieberman S, Lin YY. Reflections on steroid sidechain cleavage process catalyzed by cytochrome P450(scc). J Steroid Biochem Mol Biol. 2001; **78**:1-14.

Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary care population. Lancet. 1999; **353**:40.

Lityński M. Nadciśnienie tętnicze wywołane guzami korowo-nad-nerczowymi. Pol Tyg Lek. 1953; **8**: 204-8. Polish.

Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; **85**:2854-9.

Luderer JR, Demers LM, Harrison TS, Hayes AH Jr. Converting enzyme inhibition with captopril in patients with primary hyperaldosteronism. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;**31**:305-11.

Lund JO, Nielsen MD. Fludrocortisone suppression test in normal subjects, in patients with essential hypertension and in patients with various forms of aldosteronism. *Acta Endocrinol.* 1980; **93**:100-7.

Lyons D, Kem DC, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML. Single Dose Captopril as a Diagnostic Test for Primary Aldosteronism\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; **57**:892-6.

Mason JI. The 3  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trends Endocrinol Metabolism.* 1993; **4**:199-203.

Mantero F, Fallo F, Opocher G, Armanini D, Boscaro M, Scaroni C. Effect of angiotensin II and converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Sci.* 1981; **61**:289-93.

Martínez-Debén FS, Touceda DS, Fernández F, Castro R, Paredes ML. Valores de normalidad del cociente aldosterona/actividad de renina plasmática en población española normotensa. *Hipertensión.* 2002; **19** Supp 7: S1-21.

Martínez-Debén FS. Es conveniente el despistaje del hiperaldosteronismo en el paciente hipertenso. *Hipertensión.* 2004; **21**:119-26.



Mellon SH, Bair SR, Monis H. P450c11B3 mRNA, transcribed from a third P450c11 gene, is expressed in a tissue-specific, developmentally, and hormonally regulated fashion in the rodent adrenal and encodes a protein with both 11-hydroxylase and 18-hydroxylase activities. *J Biol Chem.* 1995; **270**:1643-9.

Milliez P, Gired 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**:1243-8.

Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11 $\beta$ -hydroxylase (P-45011 $\beta$ ). *J Biol Chem.* 1989; **264**:20961-7.

Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003; **42**: 161-5.

Mulatero P, Bertello C, Garrone C, Rossato D, Mengozzi G, Verhovez A, et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension.* 2007;**50**:e26-7.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of confirmatory test for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; **91**:2618-23.

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.

Muratani H, Abe I, Tomita Y, Ueno M, Kawazoe N, Kimura Y, et al. Is single oral administration of captopril beneficial in screening for primary aldosteronism?. *Am Heart J.* 1986; **112**:361-7.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**:1688-94.

Naomi S, Iwaoka T, Umeda T, Inoue J, Hamasaki S, Miura F, et al. Clinical evaluation of the captopril screening test for primary aldosteronism. *Jpn Heart J.* 1985; **26**:549-56.

Naomi S, Umeda T, Iwaoka T, Sato T. Effects of Sodium Intake on the Captopril Test for Primary Aldosteronism. *Jpn Heart J.* 1987; **28**:357-65.

Nielsen MD, Lund JO, Munck O. Urinary excretion of tetrahydroaldosterone in normal subjects and in patients with adrenal insufficiency and Conn's syndrome. *Acta Endocrinol.* 1972; **71**: 498 – 511.

Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism. The Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J.* 2011; **58**:711-21.

Nomura K, Han DC, Jibiki K, Demura H, Tsushima T, Shizume K. Primary aldosteronism with normal aldosterone levels in blood and urine. *Acta Endocrinol.* 1985; **110**: 522-5.

Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of hypertension. *Hypertens Res.* 2009; **32**:3-107.

Padfield PL, Allison ME, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, et al. Response of plasma aldosterone to fludrocortisone in primary hyperaldosteronism and other forms of hypertension. *Clin Endocrinol.* 1975; **4**:493-500.

Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D. Effect of aging on the renin-aldosterone system in healthy men. *Quad Sclavo Diagn.* 1987; **23**:409-16.

Pirich K, Vierhapper H, Graninger W, Nowotny P, Waldhäusl W.[Detection of primary aldosteronism using captopril test]. *Wien Klin Wochenschr.* 1987; **99**:608-11. German.

Racine MC, Douville P, Lebel M. Functional Test for Primary Aldosteronism: Value of Captopril Suppression. *Curr Hypertens Rep.* 2002; **4**:245-9.

Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism. The German Conn's registry. *Hypertension.* 2012; **60**: 618-24.

Robertson JL. The Franz Gross Memorial Lecture. The renin-aldosterone connection: past, present and future. *J Hypertens Suppl.* 1984; **2**(3):S1-14.

Ross EJ. Conn's syndrome due to adrenal hyperplasia with hypertrophy of zona glomerulosa, relieved by unilateral adrenalectomy. *Am J Med.* 1965; **39**:994-1002.

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**:1892-9.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. Comparison of the Captopril and Saline Infusion Test for Excluding Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension.* 2007; **50**:424-31.

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.

Shinzawa K, Ishibashi S, Murakoshi M, Watanabe K, Kominami S, Kawahara A, et al. Relationship between zonal distribution of microsomal cytochrome P-450s (P-450(17)alpha,lyase and P-450C21) and steroidogenic activities in guinea-pig adrenal cortex. *J Endocrinol.* 1988; **119**:191-200.

Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Nether R, Euw JV, Schindler O, et al. Aldosteronisolierung und Eigenschaften über Bestandteile de Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. *Helv Chim Acta.* 1954; **37**: 1163-1200. German.

Simpson SAS, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T. Isolierung eienes neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineral-stoffwechsel. *Experientia.* 1953; **9**: 333-5. German.

Slaton PE Jr, Schambelan M, Biglieri EG. Stimulation and suppression of aldosterone secretion in patients with aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969 ; **29**:239-50.

Snow MH, Nicol P, Wilkinson P, Hall R, Johnston IDA, Hacking PW, Rolland C. Normotensive primary aldosteronism. *Br Med J.* 1976; **I**: 1125-6.

Stowasser M, Gordon RD. Prevalence and diagnostic workup of primary aldosteronism. *Nephrology.* 2001; **6**(3): 119-26.

Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol.* 2004; **217**:33-9.

Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and fuction in normotensive

individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90**: 5070-6.

Sutherland DJA, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J.* 1966; **95**: 1109-19.

Tavintharan S, Rajasoorya C, Soong WC. Captopril suppression tests in normotensive individuals. *J Med Assoc Thai.* 2000; **83**:225-9.

Taymans SE, Pack S, Pak E, Torpy DJ, Zhuang Z, Stratakis CA. Human CYP11B2 (aldosterone synthase) maps to human chromosome 8q24.3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; **83**:1033-6.

Thibonnier M, Sassano P, Dufloux MA, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Test diagnostique simple de l'hyperaldosteronisme primaire. 1983; **12**:1461-6. French.

Thibonnier M, Sassano P, Dufloux MA, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Un nouveau test diagnostique de l'hyperaldosteronisme primaire tumoral. 1983; **134**:188-94. French.

Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skandinavisches Archiv für Physiologie.* 1898; **8**:223-271. German.

Traub YM. Captopril v Aldosterone to Plasma Renin Activity Ratio in Screening for Primary Aldosteronism. *Arch Intern Med.* 1982; **142**: 2231-2.

Vinson GP, Whitehouse BJ, Goddard C, Sibley CP. Comparative and evolutionary aspects of aldosterone secretion and zona glomerulosa function. *J Endocrinol.* 1979; **81**(2):5P-24P.

Wambach G, Degenhardt S, Bönner G, Stimpel M, Grimm U, Krone W. [Does the captopril test improve the diagnosis of primary hyperaldosteronism?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; **117**:1175-80. German.

Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and Renin- Angiotensin-Aldosterone system. *Circulation.* 1991; **83**: 1849-65.

Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med.* 1993; **153**:2125-9.

Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, Kem DC, Canguly A, Kramer NJ et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization and treatment. *Ann Intern Med.* 1979; **90**: 386-95.

Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Nerbrand C, Valdemarsson S. Primary aldosteronism among newly diagnosed and untreated hypertensive patients in a Swedish primary care area. *Scand J Prim Health Care.* 2011; **29**:57-62.

Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Valdemarsson S. Captopril suppression: limitations for confirmation of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; **12**:326-32.

Westerdahl C, Bergenfelz A, Larsson J, Nerbrand C, Valdemarsson S, Wihl A et al. Re-evaluation of the fludrocortisone test. Duration, NACL supplementation and cut-off limits for aldosterone. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009; **69**:234-41.

White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; **83**:5111-5.

Willenberg HS, Vonend O, Schott M, Gao X, Blondin D, Saleh A et al. Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test for the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2012; **44**:527-32.

Wu VC, Chang HW, Liu KL, Lin YH, Chueh SC, Lin WC, et al. Primary Aldosteronism: diagnosis accuracy of the Losartan and captopril tests. *Am J Hypertens.* 2009; **22**:821-7.

Wu VC, Kuo CC, Chang HW, Tsai CT, Lin CY, Lin LY, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: Comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity. *Clin Chim Acta.* 2010; **411**:657-63.

Young WF Jr. Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment. *Endocrinologist.* 1997; **7**:213-21.

Zhou MY, Gomez-Sanchez EP, Foecking MF, Gomez-Sanchez CE. Cloning and expression of the rat adrenal cytochrome P-45011B3 (CYP11B3) enzyme cDNA: preferential 18-hydroxylation over 11 beta-hydroxylation of DOC. *Mol Cell Endocrinol.* 1995; **114**:137-45.

Zipser RD, Speckart PF. "Normotensive" primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 1978; **88**: 655-6.

