

¿Cuál es la prevalencia del hiperaldosteronismo primario oculto?

Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PM, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism. A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2020;173:10-20.

Análisis crítico: **Elena García de Vinuesa Calvo, Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva***

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

NefroPlus 2020;12(2):37-40

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Conocer la prevalencia del hiperaldosteronismo primario a través de la producción no suprimible de aldosterona independiente de renina en todo el espectro de pacientes con hipertensión arterial (HTA).

■ Tipo de diseño

 Estudio transversal multicéntrico.

■ Ámbito

 Pacientes incluidos en 5 estudios distintos pertenecientes a 4 centros médicos de Estados Unidos (Birmingham, Alabama; Boston, Massachusetts; Charlottesville, Virginia, y Salt Lake City, Utah).

■ Pacientes

 Se incluye a un total de 1.846 pacientes. A todos los pacientes se les realizó una prueba de supresión con sobrecarga oral de sal como método de confirmación del diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Los pacientes que no consiguieron una excreción de sodio en orina de 24 horas ≥ 190 mmol fueron excluidos. Se suspendió, siempre que fue posible, el tratamiento antihipertensivo entre 2 y 12 semanas antes. En los pacientes con HTA resistente se suspendieron los antagonistas de receptores de mineralocorticoides y los bloqueadores de la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Cada estudio tenía sus propios criterios de inclusión y exclusión:

- Estudio *Salt Sensitivity of Blood Pressure (Charlottesville, Virginia)*: voluntarios sanos con normotensión e hipertensión.
 - Inclusión: 18-70 años. IMC: 18-30 kg/m².
 - Exclusión: HTA grave o secundaria, enfermedad renal o cardiovascular, o embarazo.
- Estudio *Prospective Phenotyping of Autonomous Aldosterone Secretion* (Boston, Massachusetts): voluntarios con normotensión arterial y sobrepeso.

- Inclusión: tensión arterial sistólica (TAS): 120-135 mmHg no tratada; tensión arterial diastólica (TAD): 75-85 mmHg no tratada; índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m² y familiar de primer grado con HTA antes de los 60 años.
- Exclusión: obesidad mórbida, diabetes mellitus mal controlada, enfermedad renal o cardiovascular, cáncer activo, uso de opioides o glucocorticoides, o embarazo.
- Estudio *Hypertensive Pathotype Consortium* (Boston, Massachusetts y Salt Lake City, Utah): voluntarios con normotensión (TAS y TAD normales, sin familiares de primer grado con HTA antes de los 60 años) o hipertensión (aumento de TAS o TAD, o uso de antihipertensivos).
 - Exclusión: HTA sospechada o conocida secundaria, enfermedad renal con enfermedad cardiovascular.
- Estudio *Resistant Hypertension Clinic* (Birmingham, Alabama): estudio de mecanismos hormonales en la HTA resistente (TA no controlada con, al menos, 3 fármacos y 1 de ellos un diurético, o TA controlada que precisa más de 4 fármacos).
 - Exclusión: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, HTA secundaria a hiperaldosteronismo primario u otras causas, o uso prolongado de glucocorticoides.

De los 1.015 pacientes aptos, 691 tenían una excreción de sodio ≥ 190 mmol/24 horas y una actividad de renina inhibida (< 1 μ g/l por hora sentado y $< 0,6$ μ g/l por hora en posición supina). De ellos, 289 pacientes eran normotensos, 115 eran hipertensos en estadio 1, 203 eran hipertensos en estadio 2 y 408 tenían hipertensión arterial resistente. En estos pacientes, una excreción de aldosterona > 12 μ g/24 horas se consideró hiperaldosteronismo primario (independiente de renina y no suprimible).

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Enmascaramiento

 No procede por el tipo de estudio.

■ Medición de variables

Medición de la tensión arterial el día de la recogida de muestras de sangre y orina; los estadios de tensión arterial se clasifican según las guías de hipertensión de la ACC/AHA de 2017. Orina de 24 horas para medir excreción de sodio y aldosterona. Medición de renina plasmática. Cálculo de la relación aldosterona/renina.

■ Análisis estadístico

– Análisis primario: análisis de la distribución de los valores de aldosterona en orina de 24 horas en cada

estadio de TA. La media ajustada de aldosterona y la prevalencia ajustada de hiperaldosteronismo primario se calcularon mediante la opción PROC GLM y LSMEANS del paquete estadístico SAS, versión 9.4.

– Análisis secundario: regresión lineal múltiple para evaluar la relación continua entre la excreción de aldosterona y biomarcadores de activación del receptor mineralocorticoide.

■ Promoción y conflicto de intereses

No hubo conflicto de intereses. Los datos fueron recogidos del National Health Institute. Este no participó en el diseño, no gestionó ni analizó el estudio, pero proporcionó los fondos para su realización.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Los principales niveles ajustados de excreción urinaria de aldosterona fueron 6,5 µg/24 h (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 5,2-7,7 µg/24 h) en normotensión; 7,3 µg/24 h (IC95%: 5,6-8,9 µg/24 h) en estadio 1 de hipertensión; 9,5 µg/24 h (IC95%: 8,2-10,8 µg/24 h) en estadio 2 de hipertensión, y 14,6 µg/24 h (IC95%: 12,9-16,2 µg/24 h) en hipertensión resistente.

Corresponde a una prevalencia ajustada que estima el hiperaldosteronismo primario oculto en el 11,3% (IC95: 5,9-16,8), el 15,7% (IC95%: 8,6-22,9), el 21,6% (IC95%: 16,1-27,0) y el 22,0% (IC95%: 17,2-26,8), respectivamente. El ratio aldosterona-renina (ARR) tenía poca sensibilidad.

Variable secundaria

Se observó una relación continua entre la intensidad de la producción de aldosterona no suprimible independiente de renina y los biomarcadores de la activación de receptores mineralocorticoides.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La prevalencia del hiperaldosteronismo primario es alta y, en su gran mayoría, oculta. La prevalencia de la producción no suprimible de aldosterona independiente de renina es paralela a la gravedad de la hipertensión. Estos hallazgos redefinen el síndrome del hiperaldosteronismo primario y su implicación en la patogenia esencial de la hipertensión.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Durante años, se pensó que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario era rara (1%) y una forma benigna de hipertensión arterial. En los últimos 30 años, para la detección se han utilizado el cociente aldosterona/renina, los niveles de aldosterona séricos y posteriormente diversas pruebas de confirmación. Actualmente, la prevalencia del hiperaldosteronismo primario en hipertensos varía según se base en límites superiores o inferiores de ARR y de aldosterona plasmática¹ y esta clasificación es efectiva. Hay que señalar que el estudio ha basado el diagnóstico en la aldosterona urinaria, un cambio metodológico que puede haber influido en los resultados.

Clásicamente ha habido un estereotipo de pacientes hipertensos graves e hipopotasémicos como condición indispensable para presentar hiperaldosteronismo primario. A día de hoy, el hiperaldosteronismo primario podría ser una causa de hipertensión arterial resistente y el 70% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tiene potasio en límites normales³.

Este estudio tiene limitaciones. La población estudiada no es representativa de la población nacional estadounidense. La heterogeneidad de los diferentes protocolos específicos de áreas, que reclutan a pacientes diversos, y el uso de múltiples análisis de laboratorios

podrían ser un sesgo de variabilidad. Además, el control de algunos de los reguladores de la producción de aldosterona podría haber influido en sus datos. Usaron protocolos con ingesta de potasio durante la sobrecarga de sodio y no investigaron la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Asimismo, y este no es un detalle menor, los pacientes con enfermedad renal y cardiovascular fueron excluidos. Esto implica que las principales causas de hipertensión arterial secundaria y resistente, como la enfermedad renal y la enfermedad renovascular, no se han incluido en el estudio. Puesto que la enfermedad renal es varias veces más frecuente que el hiperaldosteronismo en las unidades de hipertensión, la trascendencia de los hallazgos debe ser ajustada a la realidad clínica.

A pesar de estas limitaciones, este estudio tiene sus puntos de interés. Vuelve a mostrar que una medición aislada de la aldosterona plasmática, que hemos utilizado durante años como criterio de detección, podría infradiagnosticar la patología. Es menos conocido que la ACTH es, al menos, una secretagoga de aldosterona (en un corto periodo de tiempo) tan potente como el cortisol. Secreciones episódicas de ACTH producen picos mucho más altos y depresiones menores de aldosterona plasmática que el cortisol. Así, una muestra aislada de aldosterona plasmática no es representativa de las variaciones de la secreción de aldosterona a lo largo del día⁴. No obstante, no es la primera vez que el uso de niveles ajustados de forma diferente a la práctica clínica y analítica habitual dispara la prevalencia de hiperaldosteronismo. Por ejemplo, los datos de los estudios de Gouli et al.² y Markou et al.³ sugerían que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario en población hipertensa podría ser del 45-50%, cifra a todas luces difícil de creer.

La detección del hiperaldosteronismo primario se debería realizar en pacientes hipertensos con aldosterona normal o elevada, actividad de renina suprimida y elevado ARR⁵.

La idea de que esto debería plantear el uso habitual de antialdosterónicos precisaría demostrar primero que esta clase de tratamiento disminuye la mortalidad cardiovascular, lo cual no se ha observado hasta ahora.

En estos pacientes, debemos hacer hincapié en la restricción de sal en la dieta, no solo como intervención general, sino para no estimular la propia fisiopatología del hiperaldosteronismo primario. En el mismo sentido, es bueno recordar que la restricción estricta de sal no es conveniente cuando se realizan pruebas diagnósticas de hiperaldosteronismo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El hiperaldosteronismo primario probablemente esté infradiagnosticado en pacientes hipertensos. Teniendo en cuenta el coste en tiempo y en reactivos de las pruebas necesarias, se requerirán estudios adecuadamente diseñados para valorar la utilidad y la rentabilidad de la investigación del hiperaldosteronismo en pacientes con hipertensión leve. Se confirma la necesidad de incluir estos parámetros en la investigación de la hipertensión secundaria y/o resistente.

La excreción urinaria de aldosterona sería la medición de elección en este caso, aunque cabe preguntarse si no deberían reevaluarse los límites de normalidad de esta técnica a la vista de la discordancia con el cociente aldosterona/renina, una prueba de demostrada fiabilidad y con un amplio uso.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hiperaldosteronismo

Subespecialidad: Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Original

Palabras clave: Hiperaldosteronismo. Presión arterial. Enfermedad cardiovascular. Excreción. Hipertensión. Potasio. Hipertensión resistente. Sal. Sensibilidad. Sodio

NIVEL DE EVIDENCIA: IIa

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

El Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva y la Dra. Elena García de Vinuesa declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2015;467:587-94.
2. Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, Markou A, Androulakis II, Ragkou D, et al. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:1227-36.

3. Markou A, Sertedaki A, Kaltsas G, Androulakis II, Marakaki C, Pappa T, et al. Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2857-64.
4. Funder JW. Primary aldosteronism: At the tipping point. *Ann Intern Med.* 2020;173:65-6.
5. Hyla-Klekot L, Kokot F. Primary aldosteronism: a new insight into pathogenesis, diagnosis, and treatment in hypertensive patients. Review. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123:547-51.