



Nuestra experiencia en el hiperaldosteronismo primario

S. Gallego, A. Covarsí, J. Luengo*, P. González, M. A. Suárez y R. Novillo

Unidad de Hipertensión Arterial. Sección de Nefrología. *Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las formas de presentación, características clínicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario (HA1°) en la consulta externa de nefrología desde su apertura. **Método:** Se realizó un estudio retrospectivo revisando todas las historias clínicas de pacientes diagnosticados de HA1° desde 1981-2005. **Resultados:** Se diagnosticaron un total de 35 pacientes con una edad media de 50 años con predominio de varones (82%). El motivo principal de inicio de estudio de HA1° fue la hipertensión arterial (HTA) rebelde, seguido de hipertensión más hipopotasemia (34%). Dieciséis casos eran adenomas (7 adenomas clásicos y 9 renino-dependientes) y 14 hiperplasias (10 hiperplasias bilaterales y 4 hiperplasias adrenales primarias). Cinco casos fueron excluidos del estudio por encontrarse en el momento de realización del estudio pendientes de pruebas complementarias. Para diagnóstico de localización la prueba que mostró más concordancia con el diagnóstico final fue la gammagrafía I-131 colesterol seguida de la RMN y la TAC. En 8 casos se realizó muestreo venoso suprarrenal. Fueron intervenidos 10 de los 16 adenomas con resultado de normalización de cifras tensionales sin tratamiento en el 60% de ellos. El resto de los casos se encuentran en tratamiento con espironolactona con adecuado control tensional. El efecto adverso más frecuente fue la ginecomastia. **Conclusión:** En contra de lo publicado en la literatura, en nuestra serie observamos un claro predominio de varones. Obtuvimos una similar incidencia de adenomas e hiperplasias. La forma de presentación más frecuente fue la hipertensión arterial rebelde al tratamiento. La opción quirúrgica de los adenomas no significa un resultado curativo, pero sí un mejor control de las cifras tensionales con menos fármacos y una disminución de los niveles de aldosterona con el consiguiente descenso de la toxicidad miocárdica y vascular.

Palabras clave: **Hiperaldosteronismo primario. Hipertensión arterial secundaria. Aldosterona.**

OUR EXPERIENCE IN PRIMARY HIPERALDOSTERONISM

SUMMARY

Abstract: The aim of this paper is to analyze the ways of appearance, clinical characteristics, diagnosis and treatment related to patients suffering from primary hyperaldosteronism (HA1°) in external nephrology consultation since their opening. **Methodology:** A retrospective study was carried out, checking out all HA1° diagnosed patients of clinical records from 1981-2005. **Results:** 35 patients were diagnosed, with an average age of 50

Correspondencia: Dr. Juan Luengo Álvarez
Servicio de Medicina Interna
Hospital San Pedro de Alcántara
C/ Pablo Naranjo, s/n
10003 Cáceres (España)
E-mail: jluengoalvarez@hotmail.com

and a predominance of men (82%). The main reason for starting the HA1° study was persistent hypertension; other reasons were hypertension and hypopotassemia (34%). Sixteen of the cases were adenomas (7 classic adenomas and 9 renin-dependents) and fourteen of them were hyperplasia (10 bilateral hyperplasias and 4 primary adrenals hyperplasia). Five cases were excluded because they were waiting for complementary tests. For location diagnosis, gammagrafía I-131cholesterol was the test showing more agreement with final diagnosis, and then RMN and TAC. In eight of the cases, an adrenal vein sampling was made. Ten of sixteen adenomas suffered a surgery performance. The result showed standardization of tensional levels, without any treatment in 60% of the cases. The rest of them are currently treated with spironolactone under an appropriate tensional control. Gynecomastia was the most usual adverse effect found. **Conclusion:** Contrary to other published papers, we found out a male predominance in our database. A similar incidence of adenomas e hyperplasias was obtained. The most usual way of appearance was persistent hypertension to treatment. Adenomas surgery does not imply healing results, though it achieves a better tensional levels control, using less drugs and diminishing aldosterone levels. It implies a descent in myocardic and vascular toxicity.

Key words: **Primary hyperaldosteronism. Secondary hypertension. Aldosterone.**

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario (HA1°) es un síndrome clínico producido por una secreción aumentada de aldosterona por parte de la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal. Se distinguen 7 subtipos: adenoma clásico, adenoma renino-dependiente, hiperplasia bilateral suprarrenal, hiperplasia adrenal primaria, carcinoma suprarrenal y el hiperaldosteronismo familiar tipos I y II¹.

Fue descrito por primera vez en 1950 por Jerome Conn y cols.², al presentar un adenoma productor de aldosterona (adenoma clásico). A finales de los 60, Davis y cols.³ describieron otra forma de presentación del HA1° en asociación con hiperplasia de ambas suprarrenales, y ya en la década de los 90 Irony y cols.⁴ describen dos subtipos, el adenoma suprarrenal renino-dependiente y la hiperplasia adrenal primaria.

La prevalencia de esta entidad como causa de hipertensión arterial secundaria ha experimentado un aumento notable en los últimos años, pasando de ser < 1% de los pacientes con hipertensión arterial hasta situarse actualmente en un 10% en los estudios actuales y un 16-32% en HTA rebelde⁵⁻⁸. Esta diferencia está explicada por los diferentes métodos de *screening* utilizados y la población seleccionada. En los estudios clásicos se utilizaba la hipopotasemia y actualmente se utiliza un método de cribado más sensible, que nos lleva a la detección de formas más leves de HA1°: el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (cociente A/R)^{5,7,9}. Por este motivo, y ante el constante aumento de esta entidad, decidimos ampliar el estudio ya realizado en año 2001 sobre la prevalencia en nuestra Sección de Nefrología¹⁰.

El incremento de aldosterona está implicado en una toxicidad vascular, cardíaca y renal¹¹ independientemente de las cifras de tensión arterial^{12,13}. Por esto es importante su diagnóstico precoz y establecer si la secreción de aldosterona es uni o bilateral para instaurar el tratamiento específico: cirugía o tratamiento médico con diuréticos inhibidores de la secreción de aldosterona (espironolactona) o antagonistas del receptor de aldosterona (eplerenona).

La forma clásica de presentación del HA1° es una HTA moderada-severa con hipopotasemia, excreción aumentada de potasio en orina y alcalosis metabólica, aunque cada vez se diagnostican un mayor número de casos con normokaliemia, probablemente debido a la mayor sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Para el diagnóstico de localización existen varias herramientas: gammagrafía yodo-colesterol, tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). En la actualidad el muestreo de venas suprarrenales (MVS) está adquiriendo gran importancia por su elevada sensibilidad y especificidad^{14,15}.

En este estudio retrospectivo y descriptivo hemos analizado las características clínicas y bioquímicas, el diagnóstico de localización, y la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico de los pacientes diagnosticados de HA1° en la Sección de Nefrología del Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres) desde el año 1981 hasta el 2005.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron para este estudio todas las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de HA1° en

Tabla I. Algoritmo diagnóstico de los subtipos más frecuentes de HA1°

	Prueba postural	Gammagrafía I-colesterol	RMN o TAC	MVS
Adenoma clásico	↑ < 30% o ↓	Unilateral	Unilateral o normal	Positivo*
Adenoma renino-dependiente	↑↑	Unilateral	Unilateral o normal	Positivo*
Hiperplasia bilateral	↑↑	Bilateral	Bilateral o normal	Negativo
Hiperplasia adrenal 1ª	↑ < 30% o ↓	Uni/bilateral	Uni/bilat/normal	Uni/normal: MVS* positivo* Bilat: negativo

* Indicación de cirugía.

la consulta monográfica de HTA de la Sección de Nefrología de nuestro hospital desde 1981 hasta diciembre de 2005.

La sospecha diagnóstica de HA1° nos la planteamos ante: a) paciente hipertenso con hipopotasemia mantenida, no justificada por el empleo de diuréticos; b) HTA severa y/o refractaria; c) buena respuesta a espironolactona en paciente hipertenso mal controlado con 2-3 fármacos¹⁶, y d) paciente joven hipertenso, no obeso, no raza negra y sin historia familiar de HTA y e) incidentaloma adrenal en paciente hipertenso.

Ante estos pacientes con sospecha de HA1° realizamos test de *screening* inicial, midiendo aldosterona y renina basales (12 horas de reposo) y tras estimulación (2 horas de deambulación). Previo a estos análisis los pacientes llevaron una dieta libre en sal para asegurar una excreción urinaria de sodio > 150-200 mEq/24 horas. Asimismo se suspendieron con 2 semanas de antelación a la determinación de la prueba hormonal los fármacos antihipertensivos que pudieran interferir en el sistema renina-angiotensina: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y beta-bloqueantes, instaurándose tratamiento con alfa-bloqueantes, calcio-antagonistas o una combinación de ambos.

Diagnosticamos como HA1° aquellos que presentaron aldosterona basal superior a 16 ng/dl, renina baja/suprimida, pero no inferior a 0,3 ng/ml/min (en tal caso exigimos una aldosterona > 20 ng/dl), y un cociente A/R > 30 (diagnóstico probable) o > 50 (alto valor diagnóstico de HA1°).

Realizamos la prueba postural, valorada por el incremento de la aldosterona tras deambulación de dos horas, permitiéndonos dividir los adenomas en clásicos, cuando el porcentaje de incremento de la aldosterona tras estimulación era < 30%, y en adenomas renino-dependientes cuando este incremento superaba el 30%. Asimismo, las hiperplasias se subdividieron en hiperplasia bilateral idiopática cuando el incremento de aldosterona tras estimulación era > 30% y en hiperplasia adrenal primaria cuando este incremento era < 30%.

Para la localización de la lesión, se utilizaron: a) Prueba morfofuncional: gammagrafía con ¹³¹I-6E-yodo-metil-19-norcolesterol (¹³¹iodocolesterol) tras protocolo de supresión suprarrenal con dexametasona durante la semana previa y bloqueo de la captación tiroidea con lugol al 5%; b) Pruebas de imagen: TAC realizada con colimación de 5 mm y sección de corte de 5 mm; RMN realizada en secuencias de turbo, DP, SPIR y FLAIR, potenciadas en T1 y T2 mediante cortes axiales, sagitales y coronales.

Con los resultados anteriores clasificamos los HA1° en 4 grupos: Adenoma renino-dependiente, adenoma clásico, hiperplasia bilateral e hiperplasia adrenal 1ª (tabla I). En nuestra serie no hubo ningún caso de carcinoma suprarrenal ni de hiperaldosteronismo familiar tipo I y II.

Se consideró HTA rebelde cuando las cifras de TA eran iguales o superiores a 140 ó 90 mmHg tomando tres hipotensores (sin necesidad que uno fuera un diurético)¹⁷.

RESULTADOS

Obtuvimos un total de 35 pacientes diagnosticados de HA1°, lo que supone una prevalencia de aproximadamente 1,3% del total de pacientes hipertensos no seleccionados. Cinco de ellos no se incluyeron por encontrarse pendientes de pruebas complementarias para el diagnóstico etiológico.

29 eran varones y 6 mujeres con una edad media de 50 ± 8,4 años.

De los 30 pacientes diagnosticados, 16 fueron adenomas (7 adenomas clásicos y 9 adenomas renino-dependientes) y 14 hiperplasias (10 hiperplasias bilaterales y 4 hiperplasias adrenales primarias) (tablas I y II).

El motivo del estudio del HA1° fue hipertensión rebelde al tratamiento en 18 pacientes; HTA e hipopotasemia no justificada en 12 pacientes; control excelente de cifras de tensión arterial tras introducción de espironolactona en 2; incidentaloma en otros 2 pa-

Tabla II. Características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario (HA1°)

Variable	ADN-C (n = 7)	ADN-RD (n = 9)	HPB (n = 10)	HP Adrenal (n = 4)
Edad media (años)	49,4	52,8	48,5	52,3
Sexo (% varones)	85,7%	77,7%	90%	75%
TA media (mm de Hg)	155,7/93,5	180/104	174/103,3	160/101,2
Hipopotasemia (%)	28,6%	22,2%	30%	100%
HTA rebelde (%)	43%	55,5%	60%	0%

Los resultados están expresados como media a excepción del sexo, la prevalencia de hipopotasemia y de hipertensión arterial rebelde al diagnóstico. ADN-C: adenoma clásico; ADN-RD: adenoma renino dependiente; HPB: hiperplasia suprarrenal; HP Adrenal: hiperplasia adrenal.

cientes y por derivación desde otro servicio por alteración del sistema renina-angiotensina en 1 caso.

Las características demográficas, datos clínicos y analíticos así como el valor de tensión arterial al inicio del estudio de HA1° y porcentaje de hipopotasemia (< 3,5 mEq/l) e hipertensión arterial rebelde al principio del *screening* de HA1° se muestra en tablas II y III.

Las pruebas de imagen realizadas fueron: a 16 de los 30 pacientes un TAC, a 12 una RMN y a 26 se les realizó una gammagrafía I-colesterol. Los resultados de dichas pruebas fueron concordantes con el diagnóstico final en un 25% (4 casos), 41,6% (5 casos) y 92,3% (24 casos) respectivamente.

Diez pacientes diagnosticados de adenoma (5 adenomas clásicos y 5 renino-dependientes) han sido sometidos a cirugía, permaneciendo normotensos sin necesidad de medicación antihipertensiva 6 de los 10 pacientes. Cuatro permanecen normotensos con tratamiento farmacológico.

Los motivos por los que los otros 6 adenomas no se han intervenido fueron bien porque el paciente rechazó esta opción o porque mantienen un excelente control de tensión arterial con dosis bajas de espironolactona. Estos 6 pacientes mantienen tratamiento con una dosis media de espironolactona de 70 mg además de una media de otros fármacos antihipertensivos de 1,4.

Los 14 pacientes con hiperplasia están en tratamiento médico con una dosis media de espironolactona de 125 mg y 1,2 fármacos antihipertensivos.

Los efectos adversos descritos fueron: ginecomastia en 7 pacientes (2 pacientes diagnosticados de adenomas y 5 de hiperplasia), disminución de la libido y de la potencia sexual en 1 caso (hiperplasia) y aumento de creatinina en un caso (adenoma). En un caso de ginecomastia se cambió el tratamiento con espironolactona por eplerenona, desapareciendo dicho efecto adverso y consiguiendo buen control de cifras de tensión arterial.

DISCUSIÓN

Describimos 30 pacientes con HA1°, 16 adenomas, (7 clásicos) y 14 hiperplasias, (10 hiperplasia bilateral idiopática). El motivo de estudio más frecuente fue la HTA rebelde, definida anteriormente.

Hasta la inclusión del cociente aldosterona/renina la forma de presentación más frecuente de HA1° era la HTA con hipopotasemia; con la introducción en la clínica del cociente A/R como método de detección ha aumentado la prevalencia hasta un 10-32%, dependiendo de la población estudiada^{5-7,9,18}.

En los últimos años se ha discutido ampliamente sobre el valor diagnóstico de dicho cociente. Hay unanimidad en aceptar que cuanto más elevado sea el cociente, más indicativo es de posible HA1°^{1,6,12,19}. Una vez realizado el diagnóstico sintromico es necesario la confirmación diagnóstica, mediante pruebas confirmatorias: 1) sobrecarga con suero salino, 2) sobrecarga oral de sal durante 3 días previos para asegurar excreción urinaria de sodio > 150-200 mEq/24 h, 3) supresión con fludocortisona.

Nosotros realizamos la opción de dieta libre en sal durante los días previos por parecernos más cómoda para el paciente (confirmada con un sodio en orina > 150-200 mEq/24 h).

Debido al uso como *screening* del cociente A/R existe un número mayor de diagnóstico de formas leves de HA1°. Así, la proporción adenomas: hiperplasias se ha invertido y pudiera situarse en torno a 40:55, incluso como apunta Pérez Pérez AJ¹ una proporción adenoma: hiperplasia 1:1 es bastante verosímil en la actualidad. Nuestra serie concuerda con este dato (16 vs 14).

En nuestra serie existe un claro predominio de varones (29) frente a mujeres, en contra de lo objetivo en otras casuísticas^{20,21}.

La causa más frecuente de estudio de HA1° fue la HTA rebelde, posiblemente debido a ser nuestra sec-

Tabla III. Datos analíticos y pruebas de imagen de los pacientes con HA1°

Variable	ADN-C (n = 7)	ADN-RD (n = 9)	HPB (n = 10)	HP Adrenal (n = 4)
ARP basal (ng/ml/h)	0,27	0,12	0,21	1,2
ALD basal (ng/dl)	37,9	29,2	24,4	35,5
A/ARP basal	230,3	406,5	161	429,7
Na (mEq/l)	141,5	141,5	141,6	139,7
K (mEq/l)	3,7	3,4	3,7	3,2
Na urinario/24 h	178	173	171,3	246,5
K urinario/24 h	64,7	61,8	62,6	106,2
Gammagrafía	5/7	7/9	10/10	4/4
TAC	4/7	5/9	7/10	2/4
RMN	3/7	7/9	2/10	0/4

Los resultados están expresados como medias a excepción de las pruebas de imagen (gammagrafía, TAC, RMN), que se expresan como proporción. ARP: actividad de renina plasmática; ALD: aldosterona; A/ARP: cociente aldosterona/actividad de renina plasmática; TAC: tomografía axial computerizada; RMN: resonancia magnética nuclear.

ción un centro de referencia de HTA y tener sistematizado el uso de espironolactona en las HTA resistentes a 2 ó 3 fármacos. El segundo motivo en frecuencia de inicio de estudio de HA1° fue la hipertensión arterial e hipopotasemia, no justificada por empleo de diuréticos, apareciendo en 12 de los 30 pacientes, lo que supone un 40%, quizá una cifra elevada en relación con los últimos estudios, que apuntan a un mayor porcentaje de casos con normokaliemia^{22,23}.

Dos pacientes iniciaron el estudio de despistaje de HA1° ante un control excelente de TA tras introducción de espironolactona¹⁶. Para algunos autores, esta respuesta es un criterio de sospecha de HA1° que debe seguirse de estudios confirmatorios⁶. Finalmente, en 2 pacientes se inició el estudio de despistaje ante el hallazgo casual de una masa suprarrenal²⁴.

Las cifras medias de tensión arterial (TA) al inicio del estudio del HA1° fueron de 167/100. No encontramos diferencias de cifras tensionales entre los diferentes subtipos.

En un reciente estudio de Mosso L y cols.²⁵ se demostró que la prevalencia del HA1° aumentaba con el incremento de la severidad de la hipertensión arterial; así en hipertensión grado 1, grado 2 y grado 3 la prevalencia de HA1° era 2%, 8% y 13% respectivamente.

La dosis media de espironolactona utilizada fue de 70 mg en los adenomas y de 125 mg en las hiperplasias, hecho que nos ha llamado la atención por esperar resultados opuestos, ya que los pacientes con hiperplasia, con un cociente Ald/ARP menor, necesitarían teóricamente menos dosis de espironolactona. Quizá esto sea debido a que el cociente Ald/ARP en las hiperplasias, en nuestra serie no es inferior al de los adenomas, excepto en las hiperplasias bilaterales.

A pesar de no superar la dosis de espironolactona recomendada, a partir de la cual se incrementan los efectos adversos (150 mg/día)^{6,26}, siete de nuestros pacientes han presentado algunos de los descritos en la bibliografía, desapareciendo éstos bien con la

disminución de la dosis o con el cambio a eplerenona.

La caracterización en los diferentes subtipos es importante, aunque lo que tiene trascendencia terapéutica es establecer la localización de la hiperproducción hormonal. Las pruebas de imagen (TAC y RMN) están cuestionadas hoy en día y varios trabajos han rebajado su fiabilidad con una especificidad y un valor predictivo positivo de sólo 58% y 72%. La falta de sensibilidad se atribuye a que la mayoría de los adenomas no exceden los 2 cm y nódulos tan pequeños no son detectados por el TAC y RMN.

La gammagrafía, prueba morfofuncional, es una técnica sencilla y no invasiva. Se realiza tras supresión con dexametasona durante 7 días y frenación tiroidea con lugol durante 2, para elevar su fiabilidad. No obstante también tiene falsos positivos y negativos, dando una pobre resolución en los adenomas que miden menos de 1,5 cm¹⁸.

Tanto las pruebas de imagen como la gammagrafía en evaluación conjunta y con una prueba postural congruente adquieren un valor sinérgico. En nuestra serie la prueba que más concordancia mostró con el diagnóstico final fue la gammagrafía, seguida de la RMN y de la TAC.

El muestreo venoso es para algunos autores la prueba de referencia para el diagnóstico de hiperproducción hormonal uni o bilateral. No exento de riesgos, no se recomienda hacer de rutina y se reservaría para los casos donde exista discrepancia entre prueba postural/pruebas de imagen/gammagrafía o ante la opción quirúrgica para asegurar la secreción unilateral^{6,14,15}.

De los 16 adenomas diagnosticados se han intervenido 10, manteniéndose 6 con tensiones arteriales normales sin tratamiento y 4 hipertensos bien controlados con menor dosis de antihipertensivos que previo a la cirugía. Si bien el tratamiento quirúrgico supone la curación de la mayoría de los adenomas, no es raro la persistencia de HTA tras adrenalectomía te-

niendo en cuenta las modificaciones de la pared arterial (remodelado) producidas dependiendo del tiempo de evolución de la HTA. Así, en un estudio realizado por la Clínica Mayo, donde se valoraba la normalización de la HTA tras adrenalectomía en 97 pacientes, concluían que esto dependía de la menor edad del paciente, ausencia de historia familiar de HTA, menor tiempo de evolución de la HTA y del uso preoperatorio de 2 o menos hipotensores²⁷.

A pesar de que la HTA persista tras adrenalectomía (suele ser una forma más leve y de fácil control), merece la pena la intervención quirúrgica, ya que los niveles elevados de aldosterona tienen una toxicidad vascular, cardíaca y renal independiente del control de cifras tensionales, predisponiendo a eventos prematuros del tipo enfermedad cerebrovascular o fibrosis cardíaca¹².

Las hiperplasias deben mantener un tratamiento médico indefinido con espironolactona, no exenta de efectos adversos. Actualmente también disponemos de la eplerenona, un antagonista de los receptores de aldosterona, la cual muestra una mejor tolerancia debido a una menor actividad antiandrogénica y antiprogesterónica, aunque actualmente todavía no existen publicaciones sobre su eficacia en individuos con HA1°.

En conclusión, el hiperaldosteronismo es una entidad cuya prevalencia está actualmente en aumento. Lo importante es establecer si la hipersecreción hormonal es unilateral o no, con vistas a tratamiento quirúrgico o médico. El tratamiento quirúrgico no implica un resultado curativo, pero sí un mejor manejo de la hipertensión con menos fármacos y una disminución de los niveles de aldosterona con el consiguiente descenso de la toxicidad cardíaca y vascular que ello implica.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez Pérez AJ: Hiperaldosteronismo primario: subtipos y diagnóstico de localización. *Hipertensión* 18: 257-62, 2001.
- Conn JW: Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1954. *J Lab Clin Med* 116(2): 253-267, 1990.
- 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* 42(4): 642-7, 1967.
- Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CHL: Correctable subsets of primary aldosteronism: primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens* 3(7): 576-582, 1990.
- Sabio JM, Mediavilla-García JD, Jaén F, Fernández-Torres C, Aliaga L, Jiménez-Alonso J: Hiperaldosteronismo primario: análisis de una serie de 54 pacientes. *Med Clin (Barc)* 124(20): 765-8, 2005.
- Pérez Pérez AJ, Casal Rivas M, Courel Barrio MA, Andrade Olivé MA: Hiperaldosteronismo primario: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Hipertensión* 19: 70-9, 2002.
- Grim CE: Evolution of diagnostic criteria for primary aldosteronism: why is it more common in «drugs-resistant» hypertension today? *Current Hypertens Report* 6(6): 485-92, 2004.
- Khosla N, Hogan D: Mineralocorticoid hypertension and hypokalemia. *Semin Nephrol* 26(6): 434-40, 2006.
- Stowasser M: Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J Hypertens* 19(3): 363-6, 2001.
- Rebosa LF, Paniagua MC, Díaz F, Pérez P, Covarsí A, Lanchas I: Manejo del hiperaldosteronismo primario en la provincia de Cáceres. Experiencia de 20 años. *Hipertensión* 19(4): 157-62, 2002.
- Amoedo ML, Martín ML, Muray S, Craver L, Panades MJ, Ramos J, Pérez-Ruiz L, Fernández E: Nefropatía hipopotasémica como forma de presentación de un síndrome de Conn. *Nefrología* 26(2): 274-7, 2006.
- Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM: Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 16(3): 114-9, 2005.
- Schmidt BM, Schmieder RE: Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 16(1): 80-6, 2003.
- Hambling C, Jung RT, Browning MC, Gunn A, Anderson JM: Primary hyperaldosteronism —evaluation of procedures for diagnosis and localization. *Q J Med* 86(6): 383-92, 1993.
- Harper R, Ferrett CG, McKnight JA, McIlrath EM, Russell CF, Sheridan B, Atkinson AB: Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the preoperative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. *QJM* 92(11): 643-50, 1999.
- Fardella CE, Mosso L: Authors's response: prevalence of primary aldosteronism in unselected hypertensive populations—screening and definitive diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4003-4004, 2001.
- Taler SJ: Treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 7(5): 323-9, 2005.
- Rayner BL, Opie LH, Davidson JS: The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 90(4): 394-400, 2000.
- Pimenta E, Calhoun DA: Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8(12): 887-93, 2006.
- Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R y cols.: Primary Hyperaldosteronism. *Arch Surg* 141(5): 497-502, 2006.
- Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W y cols.: Predictive value of preoperative test in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85(12): 4526-33, 2000.
- Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17(4): 591-605, 2003.
- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archivald C, Smithers BM: High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after «non-selective» screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 21(11): 2149-57, 2003.
- Caralps A, Cofán F, Romero R, Bonal J, Reverter J: Importancia de una masa suprarrenal no funcionante en el estudio de una población hipertensa. *Nefrología* 14(6): 671-7, 1994.
- Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Ávila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE: Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42(2): 161-5, 2003.
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM: A review of medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 19(3): 353-61, 2001.
- Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, Van Heerden JA: Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 135(4): 258-61, 2001.