

Artículo original

Hipertensión por hiperaldosteronismo: más lesión cardíaca, mayor riesgo cardiovascular

María Abad-Cardiel^a, Beatriz Álvarez-Álvarez^b, Loreto Luque-Fernandez^c, Cristina Fernández^c, Arturo Fernández-Cruz^a y Nieves Martell-Claros^{a,*}

^a Unidad de Hipertensión, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^b Centro de Salud Andrés Mellado, Madrid, España

^c Unidad de Apoyo a la Investigación, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2012

Aceptado el 15 de julio de 2012

On-line el 13 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Hiperaldosteronismo primario
Hipertensión arterial secundaria
Hipertrofia ventricular izquierda
Crisis hipertensivas

RESUMEN

Introducción y objetivos: El hiperaldosteronismo primario es la causa de hipertensión arterial secundaria más frecuente. Las concentraciones de aldosterona elevadas producen daño cardíaco y mayor morbimortalidad cardiovascular, por lo que un diagnóstico precoz modificará su evolución. El objetivo es estudiar las características clínicas, la repercusión cardíaca y el riesgo cardiovascular en el hiperaldosteronismo primario.

Métodos: Se estudió a 157 pacientes con este diagnóstico. Se revisó el motivo del estudio y las exploraciones complementarias, ecocardiograma incluido. Como comparador se utilizó una cohorte de 720 pacientes con hipertensión arterial esencial seguida en nuestra unidad.

Resultados: Los pacientes con hiperaldosteronismo eran más jóvenes que los hipertensos esenciales (56,9 ± 11,7 frente a 60 ± 14,4 años; p < 0,001) y tenían presiones arteriales previas al diagnóstico etiológico mayores (136 ± 20,6 frente a 156 ± 23,2 mmHg), más antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz (el 25,5 frente al 2,2%; p < 0,001), mayor prevalencia de hipertrofia ventricular concéntrica (el 69 frente al 25,7%) y mayor riesgo cardiovascular. El tratamiento específico permitió el óptimo control de las presiones arteriales sistólica y diastólica (de 150,7 ± 23,0 y 86,15 ± 14,07 mmHg a 127,69 ± 15,3 y 76,34 ± 9,7 mmHg). Motivaron el estudio de hiperaldosteronismo: hipertensión resistente (33,1%), hipopotasemia (38,2%) y crisis hipertensivas (12,7%). Sólo el 4,6% de los pacientes llegaron remitidos desde atención primaria con diagnóstico de sospecha de hiperaldosteronismo.

Conclusiones: Debe sospecharse hiperaldosteronismo en pacientes con hipertensión resistente, hipopotasemia o crisis hipertensivas. El diagnóstico de hiperaldosteronismo permite un mejor control de la presión arterial. La hipertrofia ventricular izquierda es la lesión de órgano diana más frecuente.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hypertension Caused by Primary Hyperaldosteronism: Increased Heart Damage and Cardiovascular Risk

ABSTRACT

Introduction and objectives: Primary hyperaldosteronism is the most common cause of secondary hypertension. Elevated aldosterone levels cause heart damage and increase cardiovascular morbidity and mortality. Early diagnosis could change the course of this entity. The objective of this report was to study the clinical characteristics, cardiac damage and cardiovascular risk associated with primary hyperaldosteronism.

Methods: We studied 157 patients with this diagnosis. We analyzed the reason for etiological investigation, and the routinely performed tests, including echocardiography. We used a cohort of 720 essential hypertensive patients followed in our unit for comparison.

Results: Compared with essential hypertensive patients, those with hyperaldosteronism were younger (56.9 [11.7] years vs 60 [14.4] years; P<.001), had higher blood pressure prior to the etiological diagnosis (136 [20.6] mmHg vs 156 [23.2] mmHg), more frequently had a family history of early cardiovascular disease (25.5% vs 2.2%; P<.001), and had a higher prevalence of concentric left ventricular hypertrophy (69% vs 25.7%) and higher cardiovascular risk. Specific treatment resulted in optimal control of systolic and diastolic blood pressures (from 150.7 [23.0] mmHg and 86.15 [14.07] mmHg to 127.69 [15.3] mmHg and 76.34 [9.7] mmHg, respectively). We suspected the presence of hyperaldosteronism because of resistant hypertension (33.1%), hypokalemia (38.2%), and hypertensive crises (12.7%). Only 4.6% of these patients had been referred from primary care with a suspected diagnosis of hyperaldosteronism.

Keywords:

Primary hyperaldosteronism
Secondary hypertension
Left ventricular hypertrophy
Hypertensive crises

* Autor para correspondencia: Unidad de Hipertensión, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28003 Madrid, España.

Correo electrónicos: nmartellc@uhta.es, nmartell.hcsc@salud.madrid.org (N. Martell-Claros).

Conclusions: Hyperaldosteronism should be suspected in cases of resistant hypertension, hypokalemia and hypertensive crises. The diagnosis of hyperaldosteronism allows better blood pressure control. The most prevalent target organ damage is left ventricular hypertrophy.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

HAP: hiperaldosteronismo primario
HTA: hipertensión arterial
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
UHTA: unidad de hipertensión arterial

INTRODUCCIÓN

La aldosterona, principal y más potente hormona mineralocorticoide en el ser humano, se sintetiza en la corteza de la glándula adrenal a partir del colesterol¹ y es la responsable fisiológica del balance electrolítico renal². En el individuo sano, la aldosterona mantiene entre sus efectos el óptimo equilibrio que permite mantener saludable el sistema vascular. Sin embargo, cuando este está dañado, los efectos beneficiosos de la aldosterona se pierden y predominan los deletéreos para el sistema vascular, por lo que se producen disfunción orgánica³ e hipertensión arterial (HTA).

Actualmente la prevalencia del hiperaldosteronismo primario (HAP) es mucho más elevada que lo previamente aceptado, menos del 1% de la población hipertensa, y se asume que en consultas especializadas puede ser superior al 10%⁴. La prevalencia de HAP que se ha comunicado en España está entre el 5,1 y el 6%^{5,6} en unidades de medicina interna y cardiología.

El HAP es la más frecuente causa endocrina de HTA secundaria⁷. Bajo este epígrafe se conoce una variedad de alteraciones caracterizadas por producción elevada de aldosterona, relativamente autónoma del sistema renina-angiotensina-aldosterona y que no se suprime con la sobrecarga de sodio⁸. Esta sobreproducción de aldosterona ocasiona daño en el sistema cardiovascular, supresión de renina plasmática, HTA, retención de sodio y excreción de potasio que conduce a hipopotasemia. La exposición prolongada a elevadas concentraciones plasmáticas de aldosterona se asocia con mayor estrés oxidativo, remodelado cardiovascular, hipertrofia y fibrosis⁹. Esta hormona también está implicada en la síntesis de colágeno, y produce remodelación vascular y fibrosis miocárdica, en un proceso independiente de su efecto en la presión arterial (PA)^{10,11}.

Todo lo anterior se traduce en la mayor morbimortalidad cardiovascular que los pacientes con HAP tienen comparados con pacientes hipertensos esenciales apareados por edad, sexo y PA¹².

Además, la aldosterona tiene un papel importante en el metabolismo hidrocarbonado, con efectos directos en las células beta pancreáticas¹³ y la señalización de la insulina¹⁴, con lo que contribuye, mediante la disfunción endotelial, al síndrome metabólico, que a su vez ejerce su efecto en el desarrollo de la HTA refractaria y la enfermedad cardiovascular¹⁵. De hecho, en el HAP se ha documentado mayor frecuencia de casos de síndrome metabólico¹⁶.

Por todas estas causas, algunos autores postulan que es necesario realizar estudio de cribado a todos los pacientes hipertensos¹⁷, incluso en el contexto de HTA leve, sin hipopotasemia ni antecedentes familiares, debido a que, cuanto más se retrase el diagnóstico, más larga es la exposición a elevadas

concentraciones de aldosterona y mayor la posibilidad de sufrir cambios morfológicos irreversibles.

Clásicamente se ha asumido que el HAP es una enfermedad poco frecuente, de evolución benigna y que se sospecha sólo en presencia de hipopotasemia. Este perfil ha cambiado sustancialmente a raíz de los trabajos publicados en los últimos años. Su prevalencia puede llegar al 10% entre los hipertensos⁴ y se ha descrito que la hipopotasemia está presente en aproximadamente la mitad de los casos de HAP y que el riesgo cardiovascular de los pacientes es mayor^{10,11}.

Objetivos

Dada la importancia de esta causa secundaria de HTA y los pocos estudios publicados sobre el tema, nos propusimos:

- Conocer las características de los pacientes con HAP, en lo referente al motivo del estudio etiológico, cuadro clínico y bioquímico, el patrón morfológico y el perfil evolutivo que presentaban los pacientes diagnosticados de esta enfermedad en la Unidad de HTA (UHTA) del Hospital Clínico San Carlos (Madrid).
- Valorar el daño cardiaco y renal y el riesgo cardiovascular de los pacientes con HAP.
- Comparar el perfil clínico de los pacientes con HAP con una cohorte de hipertensos esenciales de nuestra UHTA.

MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se seleccionó a 172 pacientes de la UHTA, con diagnóstico de HAP desde 1983 hasta marzo del 2010. De los 172 pacientes seleccionados, se incluyó en el estudio a 157 que cumplían los siguientes criterios de inclusión para el diagnóstico de HAP: a) concentración de aldosterona por encima de la media, con actividad plasmática de renina suprimida y cociente de concentración de aldosterona (ng/dl)/renina (pg/dl) > 38, con demostración de anatomía de las glándulas adrenales patológica mediante técnicas de imagen (hiperplasia o adenoma); b) demostración de actividad funcional a pesar de supresión farmacológica mediante gammagrafía con colesterol marcado, o c) en caso de valoración de tratamiento quirúrgico, demostración de lateralización en la secreción de aldosterona en la toma de muestras de venas adrenales con determinación de concentración de aldosterona y de cortisol, previa a procedimiento invasivo.

Como comparador se utilizó una población de 720 pacientes hipertensos esenciales¹⁸ como representación de la población hipertensa seguida en nuestra UHTA.

Se excluyó a los pacientes de los que faltaban datos completos de la determinación de renina/aldosterona circulante o la prueba de imagen, que ocurrió en 15 casos.

La determinación de la PA en la consulta se realizó con aparatos validados y por personal entrenado siguiendo las normas propuestas por la Sociedad Europea de Hipertensión¹⁹. Se registraron las PA tanto a la llegada a la UHTA como en la visita posterior al diagnóstico tras instauración de tratamiento específico. Se recogieron de la historia clínica los datos biográficos y

antropométricos, los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo, así como el tiempo desde el diagnóstico de HTA. Además, se registró el motivo para el estudio de HTA secundaria que finalizó con el diagnóstico de HAP y si el médico de cabecera había derivado al paciente a la UHTA por sospecha de HAP.

Se registraron las exploraciones complementarias realizadas en la UHTA con las determinaciones analíticas al uso de función renal, perfil glucémico, perfil lipídico, determinación de sodio y potasio séricos y en orina de 24 h. Además, se recogieron los datos del ecocardiograma realizado en el Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Clínico San Carlos, con determinación de morfología del ventrículo izquierdo. Se consideró hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma cuando el grosor relativo de la pared fuera $> 0,44$ y el índice de masa ventricular izquierda, $> 125 \text{ g/m}^2$ (índice de masa ventricular izquierda normal, < 125 y grosor relativo de la pared $< 0,44$). Se diagnosticó remodelado concéntrico cuando el índice de masa ventricular izquierda fuera < 125 y el grosor relativo de la pared, $> 0,44$; finalmente, se consideró hipertrofia ventricular izquierda (HVI) excéntrica si el índice de masa ventricular izquierda era > 125 y el grosor relativo de la pared, $< 0,44$ ²⁰.

Las concentraciones plasmáticas de aldosterona y renina se determinaron en todos los pacientes después de suspender los fármacos antialdosterónicos, al menos con 4 semanas de antelación a la obtención de la muestra. Cuando fue posible se realizó la determinación sin tratamiento farmacológico, y cuando no fue posible la retirada del tratamiento (HTA refractaria), se administraron fármacos que aumentasen el valor predictivo positivo del cociente (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas del calcio). Las muestras de sangre para estas determinaciones se extrajeron de pacientes en régimen ambulatorio y en condiciones basales tras 15 min de reposo. Antes de la determinación, se administró suplementación con potasio oral a los pacientes que presentaban hipopotasemia. Si el cociente entre la aldosterona plasmática y la concentración plasmática de renina era > 38 , con cifras de aldosterona elevadas, se proseguía con el estudio etiológico.

A continuación se realizaba el estudio morfológico de las glándulas suprarrenales, mediante tomografía computarizada o gammagrafía con NP-59, es decir, 6β -[I-131] yodometil-19-norcolesterol, previa supresión con dexametasona. Considerando el resultado de las pruebas de imagen y según lo expuesto en la guía de consenso de la Sociedad de Endocrinología⁴, la población con HAP se subdividió en tres categorías: adenoma, hiperplasia simple e hiperplasia nodular.

Después del estudio morfológico, se realizaba venografía con toma de muestras de venas adrenales cuando había sospecha de lateralización, y se valoraba la posibilidad de tratamiento invasivo (quirúrgico o ablación por radiofrecuencia). Se respetaron los requisitos de tratamiento farmacológico y de normopotasemia similares al realizado antes del estudio hormonal.

Para la estratificación del riesgo cardiovascular, se utilizó la tabla de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología¹⁹ y se aplicaron los criterios del *Adult Treatment Panel III* para el diagnóstico del síndrome metabólico²¹.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos y se siguieron las normas de buenas prácticas clínicas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante sus frecuencias o porcentajes en el caso de variables cualitativas y con media \pm desviación estándar o error estándar en el caso de las cuantitativas.

La comparación de variables cualitativas se efectuó mediante la prueba de la χ^2 . La comparación de variables cuantitativas se determinó mediante: a) la *t* de Student cuando la variable tenía dos categorías, y b) test de ANOVA cuando tenía más de dos. La *t* de Student y el test de ANOVA se basan en la normalidad de las distribuciones y la homogeneidad de las varianzas. Estos supuestos fueron testados mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene respectivamente. Cuando no se cumplían estos supuestos se categorizó la variable en terciles y se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 15.0). En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error $\alpha < 0,05$.

RESULTADOS

Las características generales de nuestra población con HAP se describen en la *tabla 1*.

El tiempo medio de evolución de la HTA en estos pacientes era de 13,2 años y la prevalencia de fibrilación auricular crónica, del 4,8%. Había una importante carga familiar de HTA (56,9%) y diabetes mellitus (15,4%). En la familia, el 16,8% tenía antecedentes de eventos cerebrovasculares precoces y el 15,4%, de cardiopatía isquémica precoz.

De los resultados del ecocardiograma, disponible en 126 pacientes de la serie, el hallazgo más frecuente es la HVI concéntrica, que apareció en un 69% de los casos; el 25,4% eran normales, el 1,4% tenía remodelado y el 4,2%, hipertrofia excéntrica, es decir, el 74,6% tenía alteraciones en la morfología del ventrículo izquierdo.

Respecto al motivo por el que se realizó el estudio, la causa más frecuente fue la HTA refractaria (33,1%), seguida de la hipopotasemia (38,2%; el 14% espontánea y el 24,2% inducida por dosis baja de diuréticos, 12,5 o 25 mg de hidroclotiazida) (*fig.*).

Tabla 1

Características generales de la población con hiperaldosterismo primario y comparación con los hipertensos esenciales

Variables	HTAe	HAP	p
Pacientes (n)	720	157	
Varones (%)	51,7	56,1	0,005
Edad (años)	60 \pm 14,4	56,9 \pm 11,7	0,001
IMC	29,9 \pm 5,2	29 \pm 4,9	0,05
Perímetro de cintura (cm)			
Mujeres	93,6 \pm 12,4	93,9 \pm 15,8	ns
Varones	102,3 \pm 10,8	103,1 \pm 10,4	ns
PA (mmHg) previa al diagnóstico			
PAS	136 \pm 20,6	156 \pm 23,2	< 0,001
PAD	75,3 \pm 12,2	90,1 \pm 15	< 0,001
PA (mmHg) tras tratamiento			
PAS	136 \pm 20,6	128,9 \pm 15	< 0,001
PAD	75,3 \pm 12,2	76 \pm 10,4	ns
AP diabetes mellitus (%)	18,5	22,9	ns
AP dislipemia (%)	75	72,6	ns
AP cerebrovascular (%)	5,8	6,2	ns
AP cardiopatía isquémica (%)	5,5	2,1	ns
AF ECV precoz (%)	2,2	25,5	0,001

AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; ECV: enfermedad cardiovascular; HAP: hiperaldosteronismo primario; HTAe: hipertensión arterial esencial; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Salvo otra indicación, los datos expresan media \pm desviación estándar.

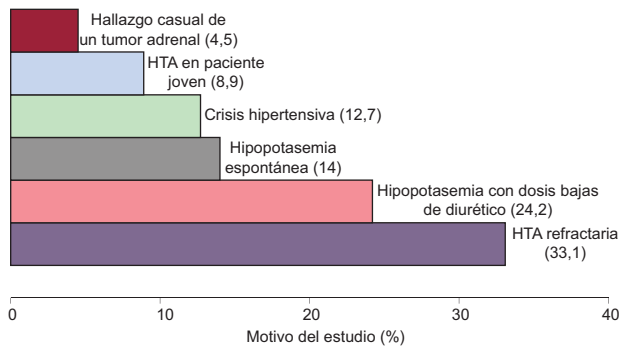


Figura. Motivo para realización del estudio (n = 157 pacientes). HTA: hipertensión arterial.

De los pacientes diagnosticados, solo el 4,6% venía derivado desde atención primaria por sospecha de HAP.

La media del potasio antes de llegar al diagnóstico etiológico fue de $3,42 \pm 0,61$ mmol/l (normal, 3,5-5,1 mmol/l); el potasio sérico tras tratamiento específico, $4,33 \pm 0,51$ mmol/l; sodio sérico, 140 ± 3 mmol/l (normal, 135-145 mmol/l); sodio en orina, 136 ± 73 mmol/24 h, y potasio en orina, $65,7 \pm 28$ mmol/24 h. La concentración plasmática media de renina fue $4,4 \pm 3,0$ pg/ml (normal, 3,0-33 pg/ml). La concentración sérica de aldosterona, $305 \pm 260,7$ pg/ml (normal, 97-626 pg/ml). El cociente medio aldosterona/renina fue de $425 \pm 1.301,4$ (normal, < 38).

Para el diagnóstico con pruebas de imagen, la técnica más utilizada fue la tomografía computarizada, que se realizó al 83,4% de los pacientes. Según esta técnica, la imagen más frecuente es la hiperplasia nodular, que se diagnostica al 38,9%, seguida por el adenoma (28,3%) y la hiperplasia simple (25,9%).

Se realizaron 77 (49%) gammagrafías con colesterol marcado tras supresión con dexametasona, y el diagnóstico más frecuente con esta técnica fue la hiperplasia simple bilateral (el 51,9% de los casos).

Para el diagnóstico final, en más de un tercio de la población (34,4%), se completó el estudio con una venografía adrenal con toma de muestras para determinación de aldosterona y cortisol. Tras completar el estudio diagnóstico (pruebas de imagen, gammagrafía y venografía), los diagnósticos asumidos como definitivos fueron: adenoma (17,4%), hiperplasia simple única (5,8%), hiperplasia simple bilateral (31,6%), hiperplasia nodular unilateral (10,9%) e hiperplasia nodular bilateral (34,2%).

La venografía modificó el diagnóstico en el 46,3%. Así, en el diagnóstico final se puede observar que hay mayor frecuencia de afección bilateral (65,8%), con una prevalencia de adenomas del 17,4%.

En la **tabla 1** se comparan las características clínicas entre los pacientes con HAP y los de la cohorte de pacientes hipertensos esenciales. Respecto a la población con pacientes hipertensos esenciales seguidos en la UHTA, los pacientes con HAP son más jóvenes y tienen mayor PA antes del diagnóstico etiológico, mejor control tras la instauración del tratamiento específico y más antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, con diferencias estadísticamente significativas.

En la **tabla 2** se muestra la comparativa del perfil bioquímico y de lesión de órgano diana entre ambas cohortes. Los pacientes con HAP presentan una prevalencia de lesión cardiaca de órgano diana significativamente mayor.

En la **tabla 3** se muestra la comparación del perfil de riesgo cardiovascular entre ambas cohortes. Como puede verse, los pacientes con HAP se sitúan en las bandas más altas de la estratificación del riesgo.

Tabla 2

Comparación del perfil bioquímico y de la lesión de órgano diana entre la cohorte de hipertensos esenciales y los pacientes con hiperaldosteronismo primario

Variables	HTAe	HAP	p
Pacientes (n)	720	157	
Colesterol total (mg/dl)	$204,1 \pm 38,5$	204 ± 36	ns
cHDL (mg/dl)	$56,9 \pm 13,9$	$55 \pm 14,3$	ns
cLDL (mg/dl)	$121,1 \pm 45,5$	$126,5 \pm 32,8$	0,08
Triglicéridos (mg/dl)	130 ± 77	$120 \pm 66,6$	ns
Ácido úrico (mg/dl)	$6,1 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,8$	ns
Glucemia basal (mg/dl)	$113,4 \pm 26,1$	$106 \pm 20,5$	< 0,01
Creatinina (mg/dl)	$1,1 \pm 0,5$	$1,07 \pm 0,27$	ns
Albumina/creatinina (mg/dl)	$56,4 \pm 219,1$	$26 \pm 591,7$	< 0,01
HVI concéntrica (%)	25,7	69	< 0,01

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HAP: hiperaldosteronismo primario; HTAe: hipertensión arterial esencial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ns: no significativo.

Tabla 3

Comparación de la distribución del riesgo cardiovascular entre los hipertensos esenciales seguidos en la Unidad de Hipertensión Arterial y los pacientes diagnosticados de hiperaldosteronismo primario (valorados según la guía SEC/SEH 2007)²⁰

Variable	HTAe	HAP	p
Pacientes (n)	720	157	
Riesgo poblacional	0,8%	2,8%	0,008
Riesgo añadido bajo	14,67%	6,2%	0,001
Riesgo añadido moderado	10,6%	20,7%	0,001
Riesgo añadido alto	61,4%	44,1%	0,001
Riesgo añadido muy alto	12,41%	26,2%	0,001

HAP: hiperaldosteronismo primario; HTAe: hipertensión arterial esencial.

DISCUSIÓN

Durante los últimos años han aumentado las publicaciones sobre la causa más frecuente de HTA secundaria, el HAP⁷, lo que puede deberse a que su diagnóstico ha aumentado de manera significativa al disponerse de métodos diagnósticos más sencillos⁴.

Nuestro estudio aporta, y por ello es una de sus fortalezas, la valoración exhaustiva de la serie de un registro unicéntrico más numerosa de las publicadas^{12,22,23}. En España, pocos han sido los estudios publicados sobre la materia^{5,6}, por lo que nuestra cohorte aporta información de gran interés para el conocimiento no sólo de sus características clínicas y de daño orgánico, sino también de sus formas de presentación y la valoración del riesgo cardiovascular.

La población hipertensa que habría que evaluar para descartar HAP está en debate⁷. Según algunos expertos, ciertos grupos de pacientes tienen mayor prevalencia de HAP y deberían ser los estudiados: los grados de HTA moderada/grave²², la HTA resistente²⁴, la HTA asociada a hipopotasemia, espontánea o inducida por diuréticos^{8,25,26}, la HTA asociada al hallazgo casual de un tumor adrenal²⁵, la HTA asociada a antecedentes familiares de HTA de inicio temprano o a ictus a edad temprana (< 50 años)²⁵, y en familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HAP⁴. En nuestra serie, se confirma el HAP como una causa muy frecuente de HTA resistente (33,1%). También es una causa que descartar siempre que haya hipopotasemia espontánea o inducida por dosis bajas de diuréticos (38,2%).

Un hallazgo de importancia es la evolución en forma de crisis hipertensivas que presenta el 12,7% de estos pacientes y que no se

había descrito previamente en la bibliografía, aunque sí la relación con emergencias hipertensivas en una serie de sólo 7 pacientes²⁷.

Su aparición en hipertensos menores de 40 años (8,9%) indica que se trata de una entidad que sospechar también en estos grupos de población que no muestran clínica sospechosa de otro secundarismo. Coincidimos con lo comunicado por Mosso et al²² en que los hipertensos con HAP son más jóvenes que los pacientes con HTA esencial, dato importante pues, al tratarse de una población con una expectativa de vida prolongada, su curación o, al menos, la instauración de un tratamiento específico les aportará un beneficio clínico importante.

En el reciente estudio de Scheuner et al²⁸, se ha demostrado que la valoración de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica puede incrementar el valor predictivo positivo de determinadas estimaciones de riesgo, argumentando que subyace una agrupación de factores de riesgo genéticos, a los que, una vez identificados, se podrá aplicar tests genéticos. Así, en nuestra población cobran más relevancia los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, puesto que pueden indicar un estrato genético común.

A pesar del aumento de prevalencia del HAP, en nuestro país sigue siendo poco sospechado, como refleja el bajo porcentaje (4,6%) de pacientes derivados con sospecha de HAP a la UHTA desde primaria. Esto podría estar justificado por la dificultad de realizar un cribado sistemático en atención primaria²⁹, la variabilidad en la presentación clínica del HAP, el alto coste del estudio y la aceptación generalizada de la espinolactona como cuarto fármaco en los pacientes con HTA resistente, que controlaría muchos casos de HAP³⁰.

En nuestro trabajo, a pesar de la menor edad de los pacientes con HAP, la PA es más elevada antes del diagnóstico etiológico que la de los hipertensos esenciales, y tras el diagnóstico se consigue un mejor control que en estos, lo que concuerda con los datos publicados en otras series^{22,31,32}.

De la lesión de órgano diana de los pacientes con HAP, destaca la elevada prevalencia de HVI valorada por ecocardiograma, resultado congruente con el comunicado por Morillas et al⁶, lo que puede estar justificado por el efecto deletéreo de las elevadas concentraciones de aldosterona que, actuando en tejido miocárdico, produce hipertrofia y fibrosis¹¹. Por lo observado, la asociación entre HVI y HAP es muy estrecha, por lo que, desde nuestro punto de vista, la presencia de HVI no justificada por la PA debería aconsejar el estudio etiológico.

Se ha descrito el papel deletéreo de la aldosterona en el metabolismo hidrocarbonado¹⁴. Nuestros pacientes presentan menor glucemia basal que los hipertensos esenciales, lo que coincide con los resultados de Matrozoza et al³³ y es contrario a los datos publicados previamente^{34,35}.

Respecto a la similitud en el perfil lipídico, nuestros datos coinciden con los publicados por otros autores^{33,35,36}. Holaj et al³⁵ sí encontraron cifras estadísticamente inferiores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en los pacientes con HAP.

Los pacientes con HAP tienen un claro aumento de su riesgo cardiovascular, al igual que ocurre con los sujetos de nuestra cohorte, cuando se los compara con la HTA esencial, dato aceptado en la bibliografía^{4,12,37}. Esta diferencia aparece a pesar de que la población con HAP es más joven y que se la compara con una cohorte de hipertensos seguidos en una unidad terciaria de HTA, con un riesgo cardiovascular superior al de otras poblaciones de hipertensos.

Este aumento de riesgo probablemente se relacione con los efectos deletéreos que produce la exposición prolongada a elevadas concentraciones de aldosterona¹², y se da pese a la menor prevalencia de síndrome metabólico en la población con HAP comparada con la población de hipertensos esenciales¹⁸ (datos no mostrados).

Fortalezas y limitaciones

Este trabajo tiene las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos. La serie se ha recogido durante 25 años, por la baja prevalencia de la enfermedad. La fortaleza del estudio es el elevado número de casos recogidos. En cuanto a la comparación entre hipertensos esenciales y los casos, los resultados serían más sólidos si se hubiese realizado como un estudio de casos y controles; no obstante, 720 pacientes con HTA esencial son representativos de la población seguida en nuestra UHTA.

CONCLUSIONES

Es esencial una actitud más activa en el estudio etiológico de los pacientes con HTA que presenten hipopotasemia espontánea o secundaria a dosis bajas de diuréticos o HTA resistente y también en hipertensos que en su evolución hayan sufrido episodios repetidos de crisis hipertensivas.

Más del 70% de los pacientes con HAP tienen HVI.

El tratamiento etiológico del HAP, reduciendo la exposición a elevadas concentraciones de aldosterona, permite llevar a los pacientes al óptimo control de la PA, lo que probablemente reduzca la HVI y el riesgo cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Martell N, Fernández-Cruz A. Alteraciones en la esteroidogénesis. En: Dieguez C, Yturriaga R, editores. Actualizaciones en endocrinología. Glándulas suprarrenales. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2008. p. 211-29.
- Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med J*. 2001;77:639-44.
- Adler GK, Williams GH. Aldosterone: Villain or protector? *Hypertension*. 2007; 50:31-2.
- 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.
- 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)*. 2005;124:765-8.
- Morillas P, Castillo J, Quiles J, Núñez D, Guillén S, Bertomeu-González V, et al. Prevalencia del hiperaldosteronismo primario y afección cardíaca en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol*. 2008;6:418-21.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol*. 2007;66:607-18.
- Nyirenda MJ, Padfield PL. Aldosterone and refractory hypertension. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes*. 2007;14:213-8.
- Rhee SS, Elizabeth N, Pearce EN. Sistema endocrino y corazón: una revisión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:220-31.
- Bunda S, Liu P, Wang Y, Liu K, Hinek A. Aldosterone induces elastin production in cardiac fibroblasts through activation of insulin-like growth factor-I receptors in a mineralocorticoid receptor-independent manner. *Am J Pathol*. 2007; 171:809-19.
- Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:174-80.
- Milliez P, Girerd 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.
- Rayner B. Primary aldosteronism and aldosterone-associated hypertension. *J Clin Pathol*. 2008;61:825-31.
- Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52: 401-9.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150:776-83.
- Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2008;26:613-21.
- Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J Hypertens*. 2000;18:363-6.

18. Martell N, Álvarez-Álvarez B, Fernández-Cruz A. Influence of metabolic syndrome on risk stratification in hypertensive patients: differences between 2003 and 2007 ESH-ESC guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:97-103.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
20. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-8.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
22. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42:161-5.
23. Chiou TT, Chiang P, Fuh M, Liu R, Lee W, Ng H, et al. Factors determining cardiovascular and renal outcomes after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Exp Med.* 2009;218:17-24.
24. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40:892-6.
25. Boscaro M, Ronconi V, Turchi F, Giacchetti G. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:332-8.
26. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008;371:1921-6.
27. Labinson PT, White WB, Tendler BE, Mansoorbpg GA. Primary hyperaldosteronism associated with hypertensive emergencies. *Am J Hypertens.* 2006;19:623-7.
28. Scheuner MT, Setodji CM, Pankow JS, Blumenthal RS, Keeler E. General Cardiovascular Risk Profile identifies advanced coronary artery calcium and is improved by family history: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:97-105.
29. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E, Egidi G. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:98-103.
30. National Clinical Guideline Centre for Hypertension. The clinical management of clinical hypertension in adults. Clinical Guideline 127. Methods, evidence and recommendations. August 2011. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
31. Mulatero P, Stowasser M, Loh K, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centres from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1045-50.
32. Lim PO, Young WF, Donald TMM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2001;19:353-61.
33. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism. A controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2009;53:605-10.
34. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA.* 2006;295:2638-45.
35. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimsky JJ. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1451-7.
36. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2008;26:2399-405.
37. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1125-30.