

TRABAJO ORIGINAL

Determinación del valor de corte de la relación aldosterona/actividad de renina plasmática para la detección de hiperaldosteronismo primario en hipertensión arterial esencial: estudio multicéntrico

Determination of the Aldosterone/Plasma Renin Activity Ratio for the Screening of Primary Hyperaldosteronism in Essential Hypertension: a Multicentric Study

Pardes E.¹, Belli S.², Cornaló D.³, Contreras L.⁴, Costa L.⁵, Chervin R.⁶, Damilano S.⁷, Fenili C.⁷, Gómez R.M.⁶, Leal Reyna M.⁸, Lupi S.¹, Martínez M.⁹, Nofal MT.¹⁰, Ruibal G.¹¹

¹Hospital Dr. J.M. Ramos Mejía, ²Hospital Dr. C. Durand, ³Hospital Rivadavia, ⁴Instituto de Investigaciones Médicas Dr. A. Lanari, ⁵Hospital Dr. A. Posadas, ⁶Hospital de Clínicas José de San Martín, ⁷Laboratorio Bioanalítica, ⁸Complejo Médico Policial (PFA) Churrucá - Visca, ⁹Hospital Francés, ¹⁰Clínica Bazterrica, ¹¹Hospital T. Álvarez,
Departamento de Suprarrenal. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)

Resumen

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es una afección caracterizada por la producción inapropiadamente elevada y una relativa autonomía del sistema renina-angiotensina. Estimaciones previas, basadas sólo en la evaluación de hipertensos con hipokalemia, consideraban al HAP como una causa poco frecuente de hipertensión (1%). Sin embargo, estudios actuales fundamentados en el cálculo de la relación aldosterona/actividad de renina plasmática (RAA) arrojan una incidencia mayor (5-10%), siendo la hipertensión arterial (HTA) normokalémica la presentación más frecuente.

Dada la amplitud de los valores de corte de la RAA, el Departamento de Suprarrenal de SAEM diseñó un estudio multicéntrico prospectivo en una población de Argentina con el objetivo de establecer nuestro propio valor y determinar así la prevalencia de HAP.

Dirección Postal: Pardes Ester: Av. San Martín 1650 7º C (1602) Florida, Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia a: epard2003@yahoo.com.ar

Palabras clave: Relación aldosterona/actividad de renina plasmática; Hiperaldosteronismo Primario; Hipertensión arterial; Detección; Estudio multicéntrico

Key words: Aldosterone/Plasma Renin Activity Ratio-Primary Hyperaldosteronism-Arterial Hypertension-Screening Multicentric Study

Fueron estudiados 353 individuos de ambos sexos, 104 controles normotensos, sin antecedentes familiares de HTA y 249 pacientes hipertensos. Se indicó dieta normosódica y la suspensión de antihipertensivos que interfirieran con el eje mineralocorticoideo. Las determinaciones de la actividad de renina plasmática (ARP), DIA-SorinRIA, y de aldosterona, RIA-DPC, fueron realizadas en un único laboratorio. Se realizó ionograma y se evaluaron parámetros clínicos y bioquímicos de síndrome metabólico. La RAA calculada según el percentilo 95 en los controles, fue establecida en la cifra de 36 como valor de corte para sospechar HAP en los hipertensos, requiriéndose una concentración de aldosterona >15 ng/ml. Con una $RAA \geq 36$, se realizaron pruebas confirmatorias de sobrecarga salina o de fludrocortisona.

La RAA fue ≥ 36 en 31/249 pacientes, confirmándose HAP en 8 (7 adenomas y 1 hiperplasia), con una prevalencia del 3.2%. Los restantes no completaron estudios confirmatorios. La presencia de síndrome metabólico fue similar en los hipertensos con y sin HAP.

En conclusión, este primer estudio multicéntrico argentino determinó nuestro valor de corte de la RAA en 36. Su aplicación permitió establecer una prevalencia de HAP del 3,2% que, aunque podría estar subestimada, resulta significativamente mayor que la previa histórica y concuerda con la incidencia referida en la bibliografía. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 27-39, 2010.**

No se declaran conflictos de interés.

Abstract

Primary hyperaldosteronism (PHA) or Conn's disease was classically suspected in the presence of hypertension (H) and hypokalemia. It was previously considered as a rare cause of H, being reported in only 1% of hypertensive patients. It can be caused by an adrenal adenoma (the former usual presentation) or by adrenal hyperplasia. But since the use of the aldosterone/plasma renin activity ratio (AAR) as the screening method in the last years, it is currently considered as almost the most frequent cause of secondary H., accounting for 5-10% of essential H. Plasma renin activity (PRA) determination is a laborious procedure with low reproducibility and it directly affects the AAR; thus each laboratory must assess its own cut-off value. Therefore, in the Adrenal Department of the Argentine Society of Endocrinology and Metabolism (SAEM), we performed this multicentric prospective study of a population of Argentina with the aim of assessing our own AAR cut-off level in normotensive controls in order to apply it for PHA screening in essential hypertensive patients.

We studied 353 adult subjects: 104 controls, aged $45,18 \pm 13,78$ years-old ($X \pm SD$), with no history of arterial hypertension in their first-degree relatives and with two separate day-registry of blood pressure $\leq 139/85$ mmHg and 249 hypertensive patients, aged $51 \pm 13,6$ years-old ($X \pm SD$), with arterial blood pressure $\geq 140/90$ mmHg in the sitting position. Subjects with cardiac, renal, hepatic and neurological diseases were excluded as well as those with Cushing's syndrome, hyperthyroidism, untreated hypothyroidism, diabetes mellitus and patients under glucocorticoids, oral contraceptive pills or estrogen therapy. A normal sodium diet was indicated and potassium was supplemented when needed. Blood was withdrawn between 8 and 10:00 a.m. with the subjects in the upright position. Aldosterone (A) was determined by DPC radioimmunoassay (RIA) and PRA, by DIA-Sorin RIA. The A normal levels are 4-30 ng/dl for ambulatory individuals on a normal sodium diet and the PRA normal values are $< 3,3$ ng/ml/h. In order to avoid false positive results in the hypertensive group, AAR was calculated when A was above 15 ng/dl.

We measured the waist circumference and we determined the body mass index.

Blood sodium, potassium, calcium, urea, creatinine, cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride and liver function tests were performed.

Statistical Analysis and Results

Since the AAR variable showed a non-normal distribution, the cut-off value was considered as the 95th percentile in the control group, which was calculated as 36. This is also in accordance to the function of

the empirical distribution of Collings and Hamilton.

In our 249 hypertensive patients, 31 had an AAR ≥ 36 . PHA was confirmed in 8: seven has an adrenal adenoma and one had hyperplasia. The prevalence of PHA in our population was 3,2 %, with a 95th confidence interval ranging from 1,4 to 6,2 %. In the remaining 23 patients, confirmatory tests could not be completed. There was no correlation between the severity of the hypertension and the AAR value, with no statistical significant differences between those with or without PHA. Likewise, we found no correlation between PRA and advancing age. In hypertensive patients, metabolic syndrome was more prevalent than in controls, but it was present to the same extent in those with or without PHA.

Conclusions

To our knowledge, this is the first multicentric study performed in Argentina to determine the aldosterone/plasma renin activity ratio in our normotensive control population. Our AAR value of 36 agrees with the levels reported in the international literature: thus an AAR ≥ 36 along with an aldosterone ≥ 15 ng/ml in hypertensive patients lead us to suspect PHA and to perform confirmatory tests. Applying these criteria, we found a prevalence of 3,2% of PHA in essential HTA. It is possible that this value may be underestimated due to the fact that confirmatory tests could not be completed in all the hypertensive subjects with an AAR ≥ 36 . In spite of this, our prevalence is significantly greater than the historical one and it lies in the range reported in the literature. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 27-39, 2010.**

No competing financial interest exist.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) constituye un factor de riesgo modificable en la morbimortalidad cardiovascular, por lo que resulta imprescindible identificar sus causas curables. El hiperaldosteronismo primario (HAP) es una de ellas. Fue descrito por Jerome Conn en 1955 en una mujer joven con HTA resistente, hipokalemia y un adenoma suprarrenal productor de aldosterona⁽¹⁾. El mismo autor, diez años más tarde, reconoció la existencia de HAP con normokalemia en pacientes hipertensos catalogados como esenciales⁽²⁾ y recomendó su detección utilizando las pruebas apropiadas en todos los pacientes con hipertensión esencial. No obstante, en las décadas siguientes continuó investigándose esta patología únicamente en pacientes con hipertensión asociada a hipokalemia⁽³⁾. Con tales pautas, la prevalencia de HAP en sujetos hipertensos esenciales fue de alrededor del 1 a 3% lo que llevó a considerar al HAP como una causa excepcional. En este contexto, el subtipo etiológico predominante era el adenoma suprarrenal productor de aldosterona (APA).

En 1981, Hiramatsu y col. comunicaron que, comparada con los valores individuales de la aldosterona y de la actividad de renina plasmática (ARP), la relación entre la concentración de

aldosterona y la actividad de renina plasmática (RAA) tenía mayor sensibilidad para la detección de HAP⁽⁴⁾. Posteriormente diversos grupos comenzaron a utilizar la RAA para detectar HAP en pacientes con HTA esencial, cualesquiera fueran sus niveles de kalemia. Empleando este criterio, se hizo evidente que la prevalencia de HAP es en realidad mucho mayor, pudiendo llegar hasta 32%, con una media de 7,8 a 8,8%, en tanto que la hipokalemia es menos frecuente⁽⁵⁻¹¹⁾. El subtipo etiológico más común en estas nuevas cohortes de pacientes es la hiperplasia adrenal idiopática (HAI).

La única publicación en nuestro país referida a la prevalencia de HAP en una población de hipertensos empleó como criterio de investigación la presencia de hipokalemia⁽¹²⁾, no teniendo conocimiento sobre ningún estudio posterior que, con el mismo propósito, haya aplicado los criterios más recientes. Por ese motivo, en el Departamento de Suprarrenal de SAEM, llevamos a cabo un estudio multicéntrico prospectivo, abarcando las áreas de la Ciudad Buenos Aires y del Gran Buenos Aires, con el objetivo de establecer el valor de corte de la RAA en sujetos adultos normotensos para la detección de hiperaldosteronismo primario en pacientes con HTA esencial, independientemente de sus niveles de kalemia.

Material y Métodos

Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo en 10 centros asistenciales de la Ciudad Buenos Aires y del Gran Buenos Aires durante el período 2003-2006, en el que se evaluaron 440 sujetos de ambos sexos. De esta población, fueron excluidos 87 por datos incompletos o por estar comprendidos dentro de los criterios de exclusión: insuficiencia cardíaca, hepática, renal, neuropatías crónicas, colagenopatías, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hipotiroidismo no tratado, hipercalcemia, diabetes mellitus, HTA secundaria, tratamiento con glucocorticoides o terapia hormonal de reemplazo. Los 353 individuos restantes fueron divididos en dos grupos:

- 1) Controles: 104 pacientes (mujeres 68, varones 36)
- 2) Hipertensos: 249 pacientes (mujeres 193, varones 56)

El grupo control (edad $45,2 \pm 13,9$ años) presentaba registros tensionales $\leq 139/85$ mmHg, sin antecedentes de HTA en familiares de 1º grado. El grupo de hipertensos (edad $51 \pm 13,6$ años) presentaba cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg. En todos los individuos la presión arterial fue medida en tres días diferentes y en posición sentada.

El tratamiento antihipertensivo con bloqueantes β -adrenérgicos, antagonistas de receptor tipo 1 de angiotensina II y diuréticos fue suspendido 15 días y la espirolactona 6 semanas antes de la evaluación bioquímica inicial. No fue discontinuado el tratamiento con bloqueantes α -adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes cálcicos.

Fueron medidas también las concentraciones séricas de sodio, potasio, calcio, urea, creatinina, colesterol, cLDL, cHDL y triglicéridos. Se evaluaron las siguientes medidas antropométricas: perímetro de cintura, peso, talla e índice de masa corporal (IMC) según la fórmula peso / talla⁽²⁾. El perímetro de cintura fue considerado normal cuando no excedía los 102 cm en los varones y los 88 cm en las mujeres. Obtenidos estos datos, se instruyó a todos los sujetos, para que realizaran una dieta no restringida en sodio durante al menos siete días y suplemento de potasio cuando fuera necesario, luego de lo cual fueron extraídas las muestras para

la determinación de aldosterona y ARP. Todos los individuos involucrados dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Método de análisis

A los fines de uniformar las condiciones preanalíticas, todas las determinaciones de aldosterona y ARP fueron realizadas en un único laboratorio, donde las muestras fueron conservadas hasta ser procesadas en forma conjunta. La toma de muestras consistió en la extracción de 10 ml de sangre entre las 8 y las 10 h en ayunas y luego de permanecer 30 minutos en la posición de pie. Esta muestra se dividió en dos alícuotas; una de ellas, destinada a la medición de aldosterona, fue transferida a un tubo seco y mantenida a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego de lo cual fue separado el suero por centrifugación y congelado a -20°C para su procesamiento posterior. La otra alícuota, destinada a la medición de actividad de renina plasmática, fue transferida a un tubo conteniendo Na₂-EDTA, centrifugada a 4°C y congelada inmediatamente a -20°C . En todos los casos se excluyeron las muestras lipémicas y/o hemolizadas. La aldosterona se midió en suero con un radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida (DPC), con sensibilidad funcional de 2 ng/dl (20 pg/ml) y una precisión intra e interensayos $< 5,4\%$ y $15,7\%$, respectivamente. Se consideró en rango normal una concentración de aldosterona de 4-30 ng/dl (40-300 pg/ml) para un individuo ambulatorio, con dieta normosódica y en posición erecta.

La actividad de renina plasmática se midió con un RIA en fase sólida (DIA SORIN) que valora la Angiotensina I (AT I) generada "in vitro", según la descripción de Sealy⁽¹³⁾, con una sensibilidad analítica de 0,018 ng AT/tubo, y una precisión intra e interensayo $< 10\%$ consideramos como normal a un nivel de ARP $< 3,3$ ng/ml/h, obtenido en un individuo ambulatorio, con dieta normosódica y en posición erecta.

Las mediciones de radioactividad se realizaron con un contador multipozo Wallac y las concentraciones se calcularon con el software de dicho equipo.

Para el cálculo de la RAA, se realizó el cociente

aldosterona (ng/dl)/ARP (ng/ml/hora). Con la finalidad de reducir la probabilidad de resultados falsos positivos, la RAA fue considerada como valor de sospecha de HAP en aquellos pacientes hipertensos que presentaban simultáneamente concentraciones de aldosterona ≥ 15 ng/dl, en concordancia con el criterio de otros autores.⁽¹⁴⁾

Se utilizaron dos pruebas para la confirmación del HAP según la disponibilidad de cada centro participante, pudiéndose optar por la de fludrocortisona (Lonikan®) o la de sobrecarga salina. Ambas pruebas tienen el mismo fundamento. En pacientes con HAP, la administración de un mineralocorticoide o de una sobrecarga salina sería incapaz de reducir la concentración de aldosterona a niveles inferiores de 5 ng/dl, confirmando la secreción autónoma. En el primer caso, se midió la aldosterona basal y luego se administró fludrocortisona por vía oral 0,1 mg cada 6 horas durante cuatro días con dieta libre en sodio. A las 8 h del quinto día se obtuvo la muestra de aldosterona postinhibición. Para la prueba de supresión con sobrecarga de sodio se administraron por vía endovenosa, dos litros de solución fisiológica (0,9%) en 4 h. En dos pacientes (1 adenoma y 1 hiperplasia) se realizó el cateterismo venoso: se consideró que el procedimiento había sido exitoso cuando el gradiente de cortisol vena suprarrenal/periferia era superior a 2 y que había lateralización cuando la relación del cociente cortisol/aldosterona vena suprarrenal-periferia era por lo menos 4 veces mayor que en la contralateral⁽¹⁵⁾. Definimos hipokalemia a una concentración de potasio sérica $< 3,5$ mEq/l.

Análisis estadístico:

La normalidad de las variables se analizó con el método de Shapiro-Wilks. Las comparaciones entre los dos grupos se efectuaron mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para comparar las diferencias entre tres grupos (controles, hipertensos esenciales e hipertensos con HAP) se realizó un análisis de la varianza no paramétrico mediante la Prueba de Kruskal Wallis, utilizando el método de Conover para las comparaciones a posteriori. La relación entre

variables se analizó empleando el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman y su correspondiente test para decidir si la correlación difería significativamente de cero. Para el cálculo del valor de corte de la RAA fueron empleados los métodos de Collings y Hamilton. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Los sujetos control presentaron una media de edad significativamente menor que los pacientes hipertensos; sin embargo, la mediana (47 vs 53 años) y el rango etario (16-77 vs 17-76 años) fueron semejantes. El IMC y el perímetro de cintura fueron significativamente mayores en los sujetos hipertensos con respecto a los controles (Tabla I). Asimismo, los individuos hipertensos mostraron una concentración sérica significativamente mayor de creatinina, colesterol total, cLDL y triglicéridos, mientras que la concentración de cHDL fue significativamente menor. En la población de hipertensos se observó mayor prevalencia de síndrome metabólico según clasificación del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (ATP III)⁽¹⁶⁾. No se encontraron diferencias significativas en las determinaciones de sodio, glucemia ni calcemia (Tabla II).

Los niveles de aldosterona resultaron similares en ambos grupos, en tanto que la ARP fue significativamente menor en los hipertensos. En consecuencia, también se verificaron valores más elevados de la RAA en los hipertensos, dato que alcanzó significación estadística (Tabla III)

No se encontró correlación entre la ARP y la edad en ninguno de los dos grupos (Figura 1)

Al verificar que la variable RAA no tenía distribución normal, se consideró como punto de corte el percentilo 95 que resultó de 36,15. Si el percentilo 95 se calcula estimando la función de distribución empírica usando el método propuesto por Collings y Hamilton, el valor de corte resulta de 35,79. De acuerdo con ambas formas de cálculo, el valor de corte de la RAA se estableció en 36 (Figura 2).

Del total de hipertensos, 31 pacientes (12,55%)

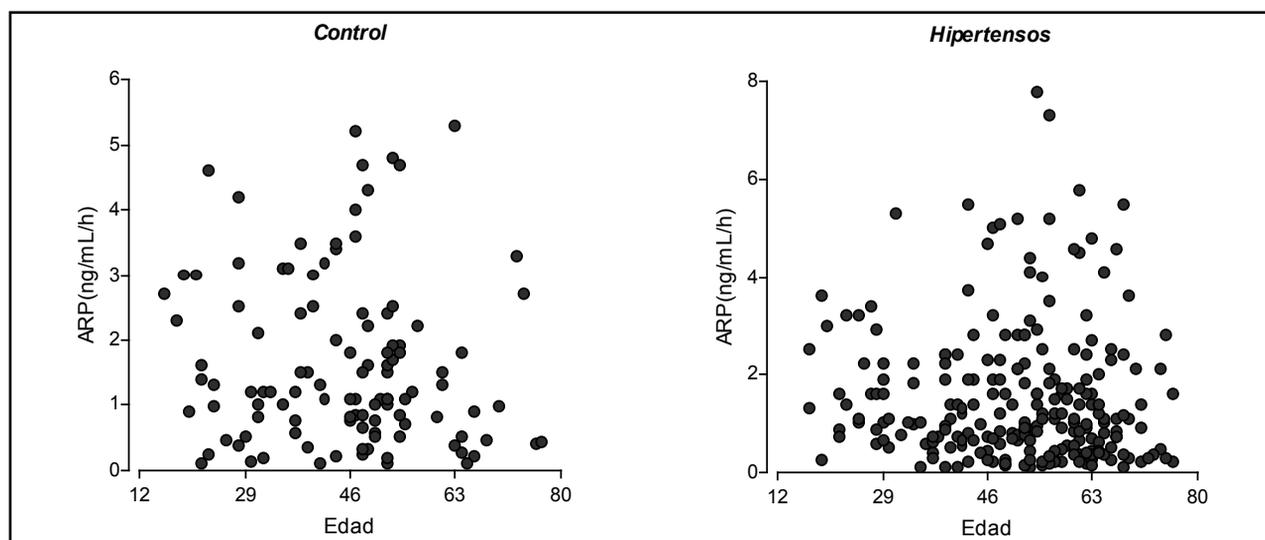
Tabla I: Características clínicas de los individuos control y de los pacientes hipertensos. Los valores se expresan en media \pm desvío estándar. NS: no significativo. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD. Tensión arterial diastólica

Variable	Control n=104	Hipertensos n=249	p
Edad (años)	45,18 \pm 13,78	51,0 \pm 13,6	0,0001
Peso (Kg)	65,68 \pm 16,13	78,0 \pm 17,3	<0,0001
Talla (m)	1,61 \pm 0,08	1,61 \pm 0,09	NS
IMC (peso/talla ²)	25,25 \pm 5,19	29,9 \pm 6,0	<0,0001
Cintura (cm)	83,63 \pm 15,32	95,2 \pm 15,7	<0,0001
TAS (mmHg)	114,53 \pm 11,16	152,5 \pm 19,1	<0,0001
TAD (mmHg)	73,05 \pm 8,03	93,8 \pm 11,7	<0,0001

Tabla II: Laboratorio general de los individuos control y de los pacientes hipertensos. Los valores se expresan en media \pm desvío estándar; NS, no significativo.

Variable	Control n= 104	Hipertensos n=249	p
Creatinina (mg%)	0,82 \pm 0,13	0,91 \pm 0,19	0,0001
Potasio (mEq/l)	4,26 \pm 0,37	4,21 \pm 0,49	NS
Sodio (mEq/l)	139,97 \pm 3,23	140,8 \pm 2,9	NS
Colesterol (mg%)	202,44 \pm 33,86	214,2 \pm 39,6	0,0165
Colesterol HDL (mg%)	55,11 \pm 12,94	51,2 \pm 12,15	0,0078
Triglicéridos (mg/dl)	106,33 \pm 41,57	143,8 \pm 73,2	<0,0001
Colesterol LDL(mg%)	126,79 \pm 30,82	135,9 \pm 36,6	0,0344
Calcemia (mg%)	9,34 \pm 0,43	9,33 \pm 0,61	NS
Glucemia (mg%)	92,81 \pm 11,56	96,7 \pm 8,1	NS

Figura 1: Correlación de la edad con la actividad de renina plasmática en la población control y en los pacientes hipertensos. ARP: actividad de renina plasmática. Edad expresada en años



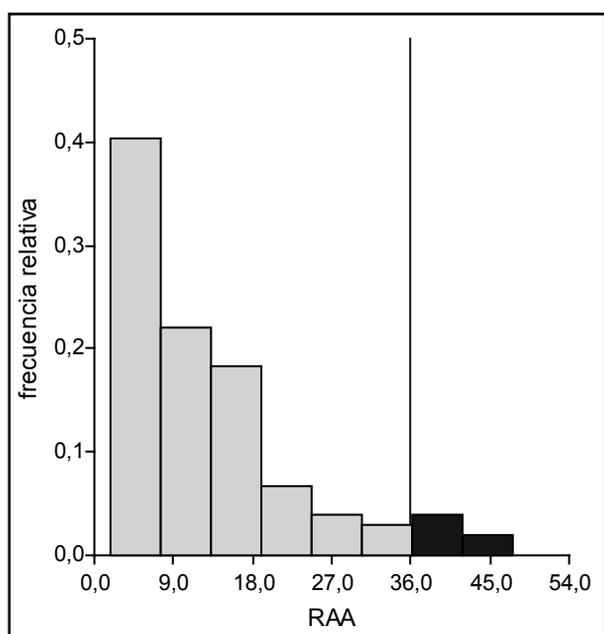


Figura 2: Histograma de los valores de RAA de los 104 controles. La línea marca el percentilo 95 que corresponde al valor de 36. RAA: relación aldosterona/actividad de renina plasmática.

presentaron RAA >36 con niveles de aldosterona >15 ng/dl. Estos pacientes fueron seleccionados para efectuar las pruebas de confirmación, las que pudieron concretarse en 8 individuos (4 varones y 4 mujeres) y en todos ellos se confirmó el diagnóstico de HAP. Siete resultaron ser portadores de APA y el restante de HAI. Comparados con el resto de los hipertensos, los pacientes con HAP mostraron una concentración de aldosterona y una RAA significativamente mayores ($p= 0,001$), con una ARP y una concentración de potasio significativamente menores ($p= 0,001$). De los 8 individuos, 7 tenían potasemia < 3,5 mEq/l y el restante 3,7 mEq/l (Tabla IV).

La prevalencia de HAP en esta población de hipertensos fue de 3,2% con un intervalo de confianza del 95% de 1,4 a 6,2%. Sin embargo, es probable que este resultado pueda estar subestimado, dado que en los 23 pacientes restantes con RAA > 36 no fue posible completar la evaluación diagnóstica confirmatoria.

No hubo correlación entre la severidad de la hipertensión y la RAA en el total de hipertensos ni en los pacientes con HAP. El cálculo del coeficiente de correlación de Spearman permitió verificar la ausencia de correlación entre el valor de la RAA y las cifras de las tensiones arteriales sistólica y

Tabla III: Concentración plasmática de aldosterona, actividad plasmática de renina y relación aldosterona/actividad de renina plasmática en los individuos control y en los pacientes hipertensos. Los valores se expresan en media \pm desvío estándar. NS: no significativo. ALDO: aldosterona sérica. ARP: actividad de renina plasmática. RAA: relación aldosterona/actividad de renina plasmática.

Variable	Control n=104	Hipertensos n=249	p
ALDO (ng/dl)	16,23 \pm 8,78	19,03 \pm 14,91	NS
ARP(ng/ml/h)	1,84 \pm 1,27	1,54 \pm 1,38	0,0036
RAA	12,96 \pm 10,23	29,9 \pm 59,7	0,0002

Tabla IV: Comparación entre la concentración sérica de aldosterona, actividad de renina plasmática, relación aldosterona/actividad de renina plasmática y potasemia en pacientes hipertensos sin y con hiperaldosteronismo primario. Los resultados se expresan en media \pm desvío estándar. HAP: hiperaldosteronismo primario. ALDO: aldosterona sérica. ARP: actividad de renina plasmática. RAA: relación aldosterona/actividad de renina plasmática.

Variable	Hipertensos sin HAP n=241	HAP n=8	p
ALDO ng/dl	17,6 \pm 10,07	61,2 \pm 47,9	0,001
ARP ng/ml/h	1,58 \pm 1,38	0,34 \pm 0,33	0,001
RAA	22,3 \pm 26,44	258 \pm 202	0,001
Potasemia (mEq/l)	4,25 \pm 0,41	2,94 \pm 0,72	0,001

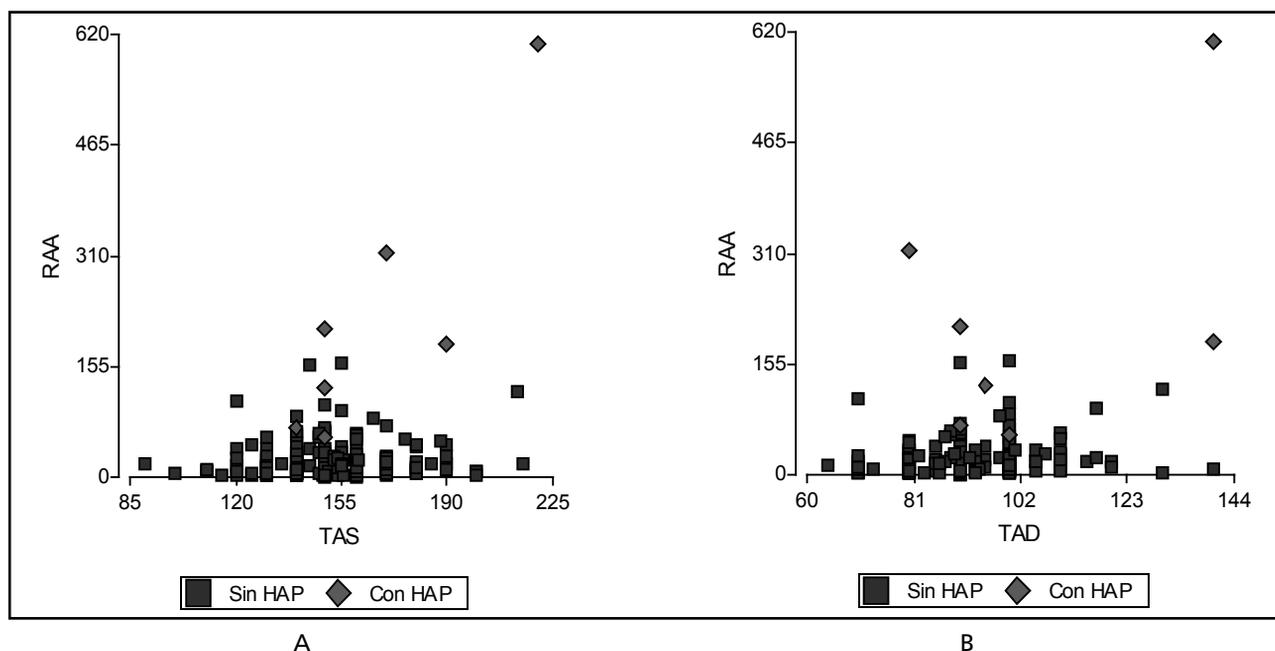


Figura 3: Correlación entre la relación aldosterona/actividad de renina plasmática y la tensión arterial sistólica (3 A) y diastólica (3 B). RAA: relación aldosterona/actividad de renina plasmática. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HAP: hiperaldoesteronismo primario

diastólica. (Figura 3)

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes hipertensos con y sin HAP en los siguientes parámetros: IMC, perímetro de cintura, registros de presión arterial sistólica y diastólica, concentraciones plasmáticas de cHDL, cLDL, triglicéridos, colesterol y glucemia.

Discusión

El cociente entre las concentraciones de aldosterona y la actividad de renina plasmática (RAA) es, en los últimos años, un método ampliamente utilizado para la detección del HAP. Sin embargo, dado que su resultado puede ser modificado por múltiples factores, su interpretación resulta dificultosa. Así, la selección de pacientes, las condiciones de la toma de la muestra, el almacenamiento y procesamiento de la misma, la falta de estandarización metodológica entre los diferentes laboratorios y las variaciones de la ARP y de la aldosterona según la ubicación geográfica y la etnia^(7,17-19) constituyen, entre otras, variables

que inciden en los resultados e interfieren con la determinación de un valor de corte de aplicación universal. Ello explica la amplia variación de resultados en cuanto a la prevalencia del HAP. Con el fin de establecer un criterio adecuado a las características de nuestra población y obviar las limitaciones metodológicas, en nuestro estudio multicéntrico se unificaron las condiciones preanalíticas y las muestras fueron procesadas en un único laboratorio.

De acuerdo con los datos de la bibliografía, el valor de la RAA presenta un amplio rango de variación, entre 20 y 100⁽²⁰⁾, aunque en la mayoría de las publicaciones ha sido referido entre 25 y 40⁽²¹⁻²²⁾. Considerando los estudios comunicados, la prevalencia de una RAA elevada alcanza hasta el 37% con una media del 19% en poblaciones de hipertensos, en tanto que la prevalencia de HAP varía del 0,7 al 32%, con una media de 7,8 a 8,8%⁽⁵⁻¹¹⁾.

Es importante considerar que la RAA puede ser modificada significativamente por una reducción de los niveles de ARP, sin que ello implique la presencia de secreción autónoma de aldosterona,

por lo que muchos autores toman en cuenta el valor de la RAA solamente cuando la aldosterona sérica supera una determinada concentración. Williams y col. establecieron un nivel de corte de la RAA de 25, valor que representa el percentilo 95 de los participantes normotensos teniendo como requisito concentraciones de aldosterona superiores a 8 ng/dl⁽²³⁾. Mientras que Loh utilizando también el percentilo 95 de su población normotensa, estableció el nivel de corte para RAA en 20, con una aldosterona superior a 15 ng/dL⁽²⁴⁾. Si bien Fardella y col. consideraron una RAA mayor de 25, independientemente del nivel de aldosterona, la prueba confirmatoria para HAP en los sujetos hipertensos fue negativa en aquellos con niveles de aldosterona inferiores a 9 ng/dl⁽¹⁷⁾.

En nuestra población control, tomando el percentilo 95, se determinó el valor de corte de la RAA en 36. Para su aplicación en los pacientes hipertensos, se consideró además una concentración mínima de aldosterona de 15 ng/dL. Con estos criterios, la prevalencia de HAP comprobada en nuestra población de hipertensos fue de 3,2% con un intervalo de confianza del 95% de 1,4 a 6,2%, aunque es probable que su real prevalencia haya sido subestimada, dado que no fue posible completar la evaluación diagnóstica confirmatoria en todos los pacientes. Mosso y col., observaron una prevalencia del 1,99% en pacientes con hipertensión arterial leve y del 13,2% en hipertensos severos⁽²⁵⁾. Rossi y col., por su parte, observaron resultados similares, hallando HAP en el 6,6% de los pacientes hipertensos de grado I y en el 19% de grado III⁽²⁶⁾. En coincidencia con nuestros datos, un estudio multicéntrico japonés comunicado en el año 2009, sobre 1236 pacientes hipertensos, halló una prevalencia de HAP de 3,3%⁽²⁷⁾.

En nuestra población de hipertensos constituida por 249 pacientes se aseguró un aporte adecuado de sodio y potasio previo a la toma de las muestras y suspensión de diuréticos, bloqueantes β -adrenérgicos, antagonistas del receptor de angiotensina II y espironolactona con la antelación adecuada. Se permitió continuar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes α -adrenérgicos y bloqueantes de los canales de calcio en los pacientes que los recibieran,

considerando que estas drogas tienen escasa o nula repercusión sobre el sistema renina-angiotensina⁽²⁸⁾. Sobre este punto no hay uniformidad de criterio entre los distintos autores. Las guías de práctica clínica publicadas recientemente sostienen que, para controlar la hipertensión durante las pruebas de detección, sólo podrían usarse los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos, la hidralacina y los bloqueantes α -adrenérgicos (prazosin, doxazocina, terazocina), drogas que ejercen mínimos efectos sobre los niveles de aldosterona⁽²⁹⁾. No obstante, Young considera válido el estudio aún bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas del receptor de angiotensina ya que tales drogas pueden elevar el nivel de renina plasmática, por lo que el hallazgo de una concentración baja de renina en esas condiciones aumenta la sospecha de HAP⁽³⁰⁾.

Los pacientes hipertensos tienen una elevada prevalencia de anomalías metabólicas concurrentes que conforman el síndrome metabólico, según la definición del NCEP-ATP III⁽¹⁶⁾. En concordancia con esos datos, fue posible verificar un aumento de estas alteraciones en nuestra población de hipertensos en comparación con los controles. Asimismo, en coincidencia con otros investigadores⁽³¹⁾ no observamos diferencias en estos parámetros entre los pacientes con HAP y los hipertensos esenciales, aunque es posible que ello se deba al bajo número de pacientes con HAP. Tanto Fallo y col.⁽³²⁾ como Catena y col.⁽³³⁾, observaron una mayor prevalencia del síndrome metabólico y de hiperinsulinemia con insulinoresistencia en los pacientes con HAP en comparación con los sujetos control, pero la magnitud del defecto era menor que en los hipertensos esenciales. La reevaluación después de la resección quirúrgica o durante el tratamiento con espironolactona, mostró una rápida y significativa recuperación de la insulinosensibilidad. Coincidiendo con nuestros hallazgos, los mismos autores no observaron diferencias en el perfil lipídico entre los pacientes con HAP e hipertensos esenciales. Asimismo, la aldosterona puede ejercer un efecto directo sobre la función del receptor de insulina⁽³⁴⁾ y según experimentos recientes, disminuir la sensibilidad a la insulina en los adipocitos humanos⁽³⁵⁾.

En coincidencia con lo referido en el estudio Bussolengo⁽³⁶⁾, no observamos una correlación entre la RAA y la presión arterial sistólica y/o diastólica en los hipertensos en general ni tampoco en los pacientes con HAP.

No encontramos correlación entre la concentración de aldosterona y de ARP y la progresión de la edad, en los controles ni en los hipertensos. Ello coincide con lo referido por algunos autores que evaluaron tanto a sujetos normotensos⁽³⁷⁾ como a hipertensos⁽³⁸⁾, pero difiere de otros investigadores⁽³⁹⁻⁴³⁾ que observaron una disminución de ambas con la edad. Ha sido puntualizado además, que el descenso hallado en condiciones basales se acentúa aún más en la edad avanzada, pues aunque la respuesta frente a los estímulos fisiológicos está porcentualmente conservada, el valor absoluto alcanzado es menor en los sujetos mayores.

En el presente estudio fue posible detectar 8 casos de HAP sobre 249 hipertensos estudiados. A diferencia de otros trabajos, se halló hipokalemia en casi todos ellos, dato que también resulta llamativo. Es posible que tal hallazgo pueda vincularse con que 7 de esos 8 sujetos eran portadores de un APA, situación que suele asociarse más frecuentemente con alteraciones del medio interno. El estudio PAPY mostró una mayor prevalencia de hipokalemia en los sujetos con adenoma (48%) que en los afectados por una hiperplasia (17%)⁽²⁶⁾.

En conclusión, este es el primer estudio multicéntrico realizado en Argentina que determinó el valor de corte de la RAA en una población de individuos normotensos. El análisis estadístico estableció dicho valor en 36. En los pacientes hipertensos, consideramos una RAA ≥ 36 (determinada con una concentración de aldosterona ≥ 15 ng/dl) como sospecha de HAP. De este modo, hallamos una prevalencia de HAP del 3,2% en nuestra población de hipertensos. Por lo expuesto previamente, y aún teniendo en cuenta que este porcentaje podría estar subestimado, dicho valor es significativamente mayor que el considerado históricamente y se encuentra dentro del rango referido actualmente en la literatura internacional.

Agradecimientos

Agradecemos el valioso apoyo del laboratorio IVAX ARGENTINA, miembro del grupo TEVA, cuya colaboración hizo posible la realización del presente trabajo.

Agradecemos a la Dra Delia Garrido, quien llevó a cabo el análisis estadístico, y especialmente a la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo por brindarnos el ámbito propicio para el desarrollo y ejecución del presente estudio.

Bibliografía

- 1 **Conn JW.** Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical Syndrome. *J Lab Clin Med* 45:3-17, 1955.
- 2 **Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM.** Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA* 193:200-206, 1965
- 3 **Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH.** The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 12: 609-615, 1994
- 4 **Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T.** A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 141:1589-1593, 1981.
- 5 **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
- 6 **Rossi GP.** Primary aldosteronism: a needle in haystack or a yellow cab on Fifth Avenue?. *Curr Hypertens Rep* 6:1-4, 2004.
- 7 **Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gómez-Sánchez CE, Veglio F, Young WF Jr.** Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045-1050, 2004.

- 8 **Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T.** Prospective Study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 27:193-202, 2004.
- 9 **Nishikawa T, Saito J, Omura M.** Prevalence of primary aldosteronism: should we screen for primary aldosteronism before treating hypertensive patients with medication?. *Endocrine journal* 54 4:487-495, 2004.
- 10 **Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A.** Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 30 2:111-117, 2007.
- 11 **Jansen PM, Boomsma F, van den Meiracker AH Dutch ARRAT Investigators.** Aldosterone-to-renin ratio as screening test for Primary aldosteronism – The Dutch ARRAT Study. *Neth J Med* 66 5:220-228, 2008.
- 12 **Marín M, Gómez RM, Gonzalez Boix J, Fábregues G, Baglivo H, Larrat M y Burrieza, O.** Incidencia de hiperaldosteronismo idiopático en pacientes con aldosteronismo primario. *Revista Argentina de Cardiología* 65 (S): 71-76, 1997
- 13 **Sealy JE.** Plasma Renin Activity and Plasma Prorenin Assays. *Clin Chemistry* 37 N°10 (B):1811-1819, 1991.
- 14 **Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC.** Primary aldosteronism - Part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *J Nephrol* 21: 447-454, 2008.
- 15 **Young WF.** Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66 5: 607-18, 2007.
- 16 **National Cholesterol Education Program (NCEP) 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* 285:2486–2497, 2001.
- 17 **Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J.** Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence , biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1863-1867, 2000.
- 18 **Ribeiro MJ, Figueiredo Neto JA, Memória EV, Lopes Mde C, Faria Mdos S, Salgado Filho N, Oliveira TC.** Prevalence of primary hyperaldosteronism in a Systemic Arterial Hypertension League. *Arq Bras Cardiol* 92 (1):37-43, 2009.
- 19 **Rayner BL, Myers JE, Opie LH, Trinder YA, Davidson JS.** Screening for primary aldosteronism – Normal ranges for aldosterone and rennin in three South African population groups. *S Afr Med J* 91 (7):594-599, 2001.
- 20 **Gallay BJ, Ahmad S, Xu I, Toivola B, Davidson RC.** Screening for Primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: Plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 37:699-705, 2001.
- 21 **Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM.** High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 21:2149-2157, 2003.
- 22 **Nizhizaka MR, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA.** Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects whit resistant hypertension. *Am J Hypertens* 18:805-812, 2005.
- 23 **Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN, Conlin PR.** Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 20:129-136, 2006.
- 24 **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* 85: 2854-2859, 2000.
- 25 **Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE.** Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42:161-165, 2003.
 - 26 **Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators.** A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1.125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48:2293-300, 2006.
 - 27 **Naruse M, Tanaka T, Otani S, Ogo A, Tanabe M, Ishikawiza N, Yamazaki T. PHAS-J Study Group.** Prevalence of Primary Hyperaldosteronism in Patients with hypertension in Japan (PHAS-J): Prospective Multicenter Study of National Hospital Organization Network. P2-671, 91th Annual Meeting of The Endocrine Society. ENDO'09, June10-13, 2009.
 - 28 **Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F.** Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 40:897-902, 2002.
 - 29 **Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM;** Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3281, 2008.
 - 30 **Young W.** Primary Aldosteronism. Meet-The-Professor. 91th Annual Meeting. The Endocrine Society. Washington, USA, p35-42, 2009.
 - 31 **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* 53:605-10, 2009.
 - 32 **Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P.** The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 9:106-111, 2007.
 - 33 **Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A., Sechi LA.** Insulin Sensitivity in Patients with Primary Aldosteronism: A Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3457-3463, 2006.
 - 34 **Corry DB, Tuck M.** The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 5:106-109, 2003.
 - 35 **Kraus D, Jager J, Meier B, Fasshauer M, Klein J.** Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res* 37:455-459, 2005.
 - 36 **Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, Corgnati A, Falcone S, Corrocher R, Micchi A, Cressoni C, Blengio G.** Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4221-4226, 2004.
 - 37 **Tuck ML, Williams GH, Cain JP, Sullivan JM, Dluhy RG.** Relation of age, diastolic blood pressure and known duration of hypertension to presence of low renin hypertension. *Am J Cardiol* 32:637-642, 1973.
 - 38 **Abd-Allah NM, Hassan FH, Esmat AY, Hammad SA.** Age dependence of the levels of plasma norepinephrine, aldosterone, renin activity and urinary vanillilmandelic acid in normal and essential hypertensives. *Biol Res* 37 (1):95-106, 2004.
 - 39 **Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell M, de Lima J.** Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 8:325-333, 1975.
 - 40 **Nami R, Martinelli M, Panza F, Pavese G, Carletti F, Buracchi P, Lucani B, Pazzaglia A, Saia F, Gennari C.** Age-related changes in the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system in patients with essential hypertension. *Minerva*

- Cardioangiolog 41 (9):387-395, 1993.
- 41 **Bauer JH.** Age-related changes in the renin-aldosterone system. Physiological effects and clinical implications. *Drugs aging* 3 (3):238-245, 1993.
- 42 **Weidmann P, de Chatel R, Schiffmann A, Bachmann E, Beretta-Piccoli C, Reubi FC, Ziegler WH, Vetter W.** Interrelations between age and plasma renin, aldosterone and cortisol, urinary catecholamines and the body sodium/volume state in normal man. *Klin Wochenschr* 55:725-733, 1977.
- 43 **Belmin J, Levy BI, Michel JB.** Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in later life. *Drugs Aging* 5 (5):391-400, 1994.

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Acceso en : <http://www.svem.org.ve>
inbiomed.com
revencyt.ula.ve
latindex.org
revencyt.ula.ve