

Hiperaldosteronismo primario: el escrutinio y su importancia en pacientes hipertensos

PEDRO GÓMEZ ROMERO¹, DIANA HERNÁNDEZ JUÁREZ¹ Y ALMA VERGARA LÓPEZ²

¹Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, D.F.; ²Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), México, D.F.

RESUMEN

Desde su primera descripción en 1955 por el Dr. Jerome Conn, la definición clásica de hiperaldosteronismo primario (HAP) y sus métodos de detección han cambiado a través de los años; incluso hoy en día el uso del índice aldosterona/renina (IAR) plasmáticas, el método más usado para su escrutinio, resulta controversial por una falta de estandarización para su realización. La exposición crónica a niveles altos de aldosterona se ha relacionado con múltiples complicaciones sistémicas, como insuficiencia y arritmias cardíacas, riesgo de evento vascular cerebral y daño renal, entre otros. Debido a este riesgo es importante considerar el diagnóstico de HAP en pacientes hipertensos, pero para realizar un escrutinio adecuado es esencial realizar una selección apropiada de pacientes para un uso racional de los recursos.

Palabras clave: Hipertensión. Hiperaldosteronismo. Escrutinio. Aldosterona. Renina.

ABSTRACT

Since it was first described in 1955 by Dr. Jerome Conn, the classic definition of primary aldosteronism and the detection methods have changed over the years. Even today, the use of the aldosterone-to-renin ratio, the most widely used method for screening, is controversial because of a lack of consensus for its realization. Chronic exposure to high levels of aldosterone has been linked to multiple systemic complications such as cardiac arrhythmias, heart failure, risk of cerebrovascular disease, and kidney damage, among others. Because of this risk, it is important to consider the diagnosis of primary aldosteronism in hypertensive patients; however, to make an appropriate screening, a proper selection of patients is essential for a rational use of resources. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2015;2:22-8)

Corresponding author: Pedro Gómez Romero, rgp1089@gmail.com

Key words: Hypertension. Hiperaldosteronismo. Screening. Aldosterone. Renin.

Dirección para correspondencia:

*Pedro Gómez Romero
Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle
Av. de las Fuentes, 17
Col. Tlalpan, C.P.: 11400, México, D.F.
E-mail: rgp1089@gmail.com

Fecha de recepción: 26-08-2014
Fecha de aceptación: 03-02-2015

INTRODUCCIÓN

La Sociedad de Endocrinología de EE.UU. define actualmente el HAP como un grupo de desórdenes en los cuales la aldosterona se produce de una manera inapropiadamente excesiva y de forma relativamente autónoma del eje renina-angiotensina; además, no se suprime con una carga de sodio. Fue descrito por primera vez en 1955 por el Dr. Jerome Conn.

En 1954 Conn estudió a una paciente de 34 años que presentaba espasmos musculares, tetania, hipertensión, alcalosis e hipocalcemia severa. Planteó la hipótesis de que sus glándulas suprarrenales secretaban de forma autónoma un exceso de aldosterona. El Dr. William Baum llevó a cabo una laparotomía exploratoria, un procedimiento sin precedentes para el manejo de la hipertensión, y halló un adenoma suprarrenal derecho de 13 g. Después de su resección quirúrgica, la paciente presentó la resolución de los síntomas y las anormalidades de laboratorio¹.

Casi 60 años después de su primera descripción se ha hecho un importante progreso en la comprensión de los efectos deletéreos de la exposición crónica a niveles elevados de aldosterona y la fisiopatología de la enfermedad. Llama también la atención que se ha observado un cambio en la prevalencia y detección de casos de HAP desde la generalización del uso del IAR como prueba de escrutinio, después ser propuesto por Hiramatsu, et al. en 1981². Sin embargo, a pesar de los avances, aún hay algunas controversias respecto a los puntos de corte que deben ser utilizados y las indicaciones para una selección adecuada de pacientes.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia actual del comportamiento epidemiológico del HAP, los efectos deletéreos de un exceso de aldosterona y las indicaciones para realizar el escrutinio, así como discutir el uso y las consideraciones especiales de las pruebas de escrutinio actuales.

¿QUÉ FRECUENCIA PRESENTA EL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO EN PACIENTES HIPERTENSOS?

En México la hipertensión arterial sistémica constituye un importante problema de salud pública, con

una prevalencia del 31.5%, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012³. Aunque el HAP es reconocido como una importante causa de hipertensión secundaria, hay poca información sobre el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en nuestro medio. En un estudio realizado por Joya-Galeana, et al. en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México se reportó una prevalencia del 7.5%⁴.

En la literatura mundial, desde la década de 1990, los estudios han revelado que la prevalencia de HAP parece ser más alta de lo que se había descrito previamente. En los primeros estudios realizados, usando la definición clásica de hipocalcemia espontánea sin uso de fármacos antihipertensivos, se reportaba una prevalencia tan baja como del 0.5% en pacientes hipertensos⁵, aunque el mismo Conn predecía que hasta el 20% de los pacientes con hipertensión «esencial» podían tener HAP. Posteriormente este porcentaje probable disminuyó al 10%, concediendo finalmente el 7.5% como el aproximado más exacto^{6,7}, y en la década de 1990 comenzaron a surgir datos que parecían confirmar las predicciones de Conn. En Australia se realizó el primer gran estudio de HAP: Gordon, et al.⁸ reportaron una incidencia del 8.5%, con una incidencia probable del 12% en pacientes con hipertensión «esencial». A partir de entonces, se ha descrito una prevalencia general que va desde el 3-4% hasta casi el 20%². Este fenómeno se puede explicar parcialmente por el hecho de que anteriormente el HAP no era considerado como un posible diagnóstico en pacientes que no presentaban hipocalcemia, cuando la evidencia actual demuestra que la mayoría de los pacientes diagnosticados con HAP son normocalémicos⁹. También se ha observado que ha aumentado el número de casos detectados desde que comenzó a generalizarse el uso del IAR como prueba de escrutinio. En un estudio realizado por Mulatero, et al.¹⁰ se demostró un aumento en el porcentaje de detección de adenomas productores de aldosterona del 9 al 37%, después de la generalización del uso del IAR en centros de salud de cinco continentes. Sin embargo, cabe mencionar que varios de estos estudios han sido puestos en duda por su laxitud en los criterios diagnósticos de HAP y por la sobrestimación de la utilidad del IAR¹¹.

En algunas poblaciones especiales de pacientes hipertensos se reporta una frecuencia mayor de HAP, como en pacientes con hipertensión arterial severa.

Tabla 1. Prevalencia de HAP por grupos de población

Prevalencia general en pacientes hipertensos ²	3-20%
Pacientes hipertensos en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México ⁴	7.5%
Hipertensión arterial estadio I ¹²	1.8%
Hipertensión arterial estadio II ¹²	8.02%
Hipertensión arterial estado III ¹²	13.2%
Hipertensión resistente ¹³	20%

Mosso, et al.¹² describieron la prevalencia de HAP por estadio de hipertensión arterial: 1.99% en estadio I, 8.02% en estadio II y 13.2% en estadio III. En el caso de pacientes con hipertensión arterial resistente, los estudios reportan una prevalencia aproximada del 20% (Tabla 1)¹³.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE UN EXCESO DE ALDOSTERONA?

Los efectos fisiopatológicos tradicionalmente asociados con un exceso inapropiado de aldosterona para el nivel de consumo de sodio son una retención excesiva renal de sodio, una excreción aumentada de potasio, hipertensión y alcalosis¹⁴. Sin embargo la exposición crónica a niveles altos de aldosterona ha sido relacionada en diversos estudios con un mayor riesgo vascular independiente de la hipertensión^{15,16}, ya que se presentan remodelación, hipertrofia y disfunción ventricular derecha con fibrosis cardíaca¹⁷⁻¹⁹, riesgo de arritmias cardíacas¹⁶, alargamiento del intervalo PR en el electrocardiograma¹⁹, esclerosis arterial²⁰, riesgo de evento vascular cerebral²¹, daño renal²², osteoporosis y fracturas vertebrales²³, aumento en la frecuencia de síndrome metabólico^{24,25} y síntomas neuropsiquiátricos²⁶.

¿A QUIÉN HAY QUE REALIZAR EL CRIBADO?

Debido a la creciente evidencia de riesgo cardiovascular, metabólico y demás secuelas orgánicas, algunos

Tabla 2. Indicaciones de escrutinio de HAP recomendadas por la Sociedad de Endocrinología de EE.UU.²⁸

Pacientes con hipertensión estadio II (> 160-179/100-109 mmHg)
Pacientes con hipertensión estadio III (> 180/110 mmHg)
Pacientes con hipertensión resistente
Pacientes con hipertensión e hipocalcemia espontánea o inducida por diuréticos
Pacientes con hipertensión y con un incidentaloma adrenal
Pacientes con hipertensión e historia familiar de hipertensión a edad temprana o evento cerebrovascular a edad temprana (< 40 años)
Pacientes con hipertensión y familiares de primer grado con HAP

autores consideran que es provechoso realizar un cribado en todos los pacientes diagnosticados con hipertensión^{13,27}. La selección adecuada de pacientes para considerar realizar el cribado de HAP no sólo aumenta la detección de verdaderos positivos, sino que también fomenta el buen uso de recursos en aquellos pacientes que podrían obtener beneficios de las pruebas de escrutinio y de un protocolo completo de estudio. Por este motivo es importante establecer las características de los pacientes que deben someterse a estudio (Tabla 2).

Hay que dar seguimiento a aquellos pacientes que presenten el síndrome clásico de HAP, hipertensión e hipocalcemia, inducida por diuréticos o no, pero el escrutinio no debe limitarse a estos pacientes, ya que, como se ha mencionado anteriormente, en la actualidad la normocalcemia no excluye el diagnóstico. Otros datos que obligan a realizar el cribado son la presencia de hipertensión en estadio II o III, hipertensión resistente a tratamiento, hipertensión de probable etiología secundaria (de inicio a edad temprana) y aquellos con evidencia por imagen de un tumor adrenal; estas condiciones brindan la oportunidad de establecer un tratamiento que permite un control de la hipertensión y evita el uso de múltiples fármacos durante un tiempo prolongado^{11,28}.

Los pacientes con historia familiar de primer grado de hiperaldosteronismo, hipertensión con inicio a edad temprana y eventos vasculares cerebrales hemorrágicos en menores de 40 años deben ser estudiados^{2,29}.

MÉTODOS DE ESCRUTINIO Y SUS CONSIDERACIONES

La prueba de escrutinio más usada y confiable para el estudio de pacientes con probable HAP es el IAR debido a su alta sensibilidad (73-93%) y especificidad (71-84%) dependiendo de los puntos de corte usados^{13,28}. Se ha demostrado en varios estudios que el IAR posee mayor sensibilidad que la medición de potasio sérico o aldosterona y mayor especificidad que las mediciones de renina. Además, se ha descrito que posee una independencia relativa del ciclo circadiano, la dieta, los cambios posturales o los medicamentos²⁹. Es importante destacar que esta prueba sólo debe ser utilizada como prueba de escrutinio y debe repetirse si los resultados no son concluyentes²⁸.

Kaplan menciona que los resultados del IAR pueden variar entre normales y altos en pruebas realizadas en el mismo paciente en diferentes momentos, incluso en aquéllos en los que el diagnóstico de HAP se ha confirmado, por lo que recomienda realizar más de una prueba para considerar un probable caso de HAP³⁰.

Esta prueba se basa en la premisa de que la renina plasmática es el principal determinante de los niveles de aldosterona circulante. Si la aldosterona se encuentra en altas concentraciones pero la renina es baja, sugiere que la producción de aldosterona es autónoma y aumenta la probabilidad de que el paciente presente HAP³¹.

El índice se calcula dividiendo la concentración de aldosterona plasmática (CAP) entre la actividad de renina plasmática (ARP) o la medición directa de renina (MDR). La ARP se obtiene al evaluar la actividad de renina a partir de la producción endógena de angiotensina I, mientras que la MDR en suero mide la concentración de renina por medio de inmunorradiometría².

La diferencia entre los valores obtenidos por ARP y MDR se debe además a la manipulación de las muestras; por mencionar un ejemplo, el almacenamiento de las muestras de sangre a temperaturas bajas puede aumentar artificialmente la ARP debido a la críoactivación de prorenina a renina³². Hay dos formas distintas de renina que circulan *in vivo*, la renina y la

prorenina; la segunda se encuentra en una concentración 10 veces mayor. La prorenina no se convierte a renina *in vivo*, pero esto puede ocurrir en muestras de sangre que no se manejan adecuadamente²⁹.

Corbin, et al. analizaron el uso de la concentración de renina activa (CRA) para el cálculo del IAR y concluyeron que los pacientes con diagnóstico de hipertensión esencial presentaban valores de IAR por debajo de 100 y aquéllos con HAP obtuvieron valores por encima de 130. Este estudio sugiere que la CRA se puede utilizar de forma fiable en la determinación del IAR para el escrutinio de HAP³³.

Debido a que el IAR no sólo depende de la CAP, sino también de la ARP, es importante considerar que cualquier paciente con valores muy bajos de renina puede tener como resultado un IAR elevado; por lo tanto, el índice debe ser interpretado con un valor de CAP mayor de 15 ng/dl y un valor cercano al nivel mínimo detectable de la ARP³².

Los ensayos actuales para evaluar la ARP disminuyen su precisión con valores bajos, por lo que la Sociedad de Endocrinología sugiere utilizar pruebas lo suficientemente sensibles para detectar valores de ARP de al menos 0.2-0.3 ng/ml por hora. Esta precaución disminuye los resultados falsos positivos²⁸. La combinación de una CAP de más de 15 ng/dl y un valor elevado de IAR, en lugar de este último solo, se recomienda como prueba de tamizaje³².

Como se ha mencionado anteriormente, la sensibilidad y especificidad del índice depende de los puntos de corte establecidos para diferentes grupos de estudio. A continuación se comentan varios estudios en los que se usaron distintos puntos de corte.

Los puntos de corte recomendados en la literatura van desde 32 hasta 62, dependiendo de la población a estudiar y el tipo de ensayos utilizados²⁹. En el estudio PAPHY (*Primary Aldosteronism Prevalence in Italy*) se utilizó un punto de corte de 40 (CPA en ng/dl y ARP en ng/ml/h) y tuvo como resultado una alta especificidad (87%) pero una baja sensibilidad (68%), exactamente lo contrario de lo que se esperaría en una prueba utilizada para escrutinio³⁴. La Sociedad de Endocrinología menciona que el punto de corte para HAP más comúnmente usado es 30, utilizando unidades convencionales². El grupo *Taiwan Primary*

Aldosteronism Investigation (TAIPAI) propone un punto de corte de 35 para propósitos de investigación clínica y escrutinio³⁵.

Rossi, et al. determinaron experimentalmente que un punto de corte de 25.86 corresponde a una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 84.7%. Por lo tanto, aunque el punto de corte óptimo se debe definir en cada centro, se recomienda un valor de 25 para maximizar la sensibilidad y disminuir los falsos negativos³⁶.

Schwartz, et al. describieron que el valor óptimo de corte del IAR variaba con las condiciones clínicas e iba desde 8.9, cuando se evaluó en pacientes con diuresis aguda de sodio, hasta 14.9 con la ingesta de sodio habitual y sin tratamiento antihipertensivo. Dependiendo de las condiciones clínicas de la prueba, la sensibilidad fue del 73-93% y la especificidad, del 71-84%. Además, se mostró que el valor predictivo de una prueba positiva fue del 41%, lo que sugirió que el diagnóstico no debía basarse únicamente en el IAR; a pesar de esto, el valor predictivo de una prueba negativa fue del 95% en todas las condiciones clínicas evaluadas³⁷.

En un estudio publicado por Yáñez-Jácome, et al. en un centro de tercer nivel de la Ciudad de México se calculó el IAR en sujetos sanos y se reportó que la mayoría de los pacientes obtuvieron valores de IAR < 20; sin embargo, la media de los niveles de aldosterona en los sujetos estudiados fue de 14.41 ng/dl, con un rango de 1.1 ng/dl a 50.6 ng/dl, por lo que los valores sugeridos por otros estudios no pueden aplicarse en esta población, lo que reafirma la sugerencia de establecer los puntos de corte tomando en cuenta la población y los valores de laboratorio locales³⁸.

Un estudio en el que el IAR se repitió dos veces en el mismo paciente mostró que este ensayo fue razonablemente reproducible cuando se realizó bajo condiciones cuidadosamente estandarizadas, lo cual fue inesperado, dada la variabilidad conocida de la CAP y la renina²⁹.

Existe una serie de especificaciones de crucial importancia que deben tomarse en cuenta para realizar el IAR. Acorde con las guías de la Sociedad de Endocrinología, el IAR tiene una mayor sensibilidad cuando se toman las muestras por la mañana, al

menos 2 h después de haberse levantado de la cama o por lo menos tras haber estado sentados como mínimo 5-15 min²⁸, con terapia de reposición previa de potasio, si es necesario, aunque se debe mencionar que se ha descrito que hasta el 60% de los pacientes que recibieron suplementación previa continuaron con hipocalcemia³⁹.

Schwartz describió que los cambios agudos de sodio en la dieta no modificaron significativamente la precisión del IAR, por lo que la imposición de una dieta baja en sodio antes de las pruebas es innecesaria⁴⁰.

Se requiere que aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con antagonistas de aldosterona (espironolactona y eplerenona) suspendan el tratamiento por lo menos seis semanas antes de realizar el estudio, ya que estos fármacos elevan las concentraciones de renina². Otros fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de receptores de aldosterona (BRA), podrían ocultar un resultado positivo, ya que debido a su mecanismo de acción suprimen los valores de aldosterona y elevan los de renina; por lo tanto, valores bajos del IAR en un paciente en tratamiento con IECA y/o BRA no descartan el diagnóstico de HAP²⁸. Se sugiere la suspensión de estos medicamentos al menos 2-4 semanas (4-6 semanas en el caso de los diuréticos) antes de la evaluación del IAR, aunque estas medidas no son fácilmente aplicables en la práctica clínica, pues es necesario el control de la presión arterial. Para estos casos se mantiene el control de la presión arterial con antihipertensivos neutrales como verapamilo, hidralazina y α 1-antagonistas (como prazosina). Si lo antes mencionado no es posible, se recomienda utilizar fármacos con menos interacción en los valores del IAR^{2,28}.

Por otro lado, el IAR puede interpretarse con confianza tomando en cuenta los efectos que provocan los fármacos antihipertensivos en aquellos pacientes en los que no pueden suspenderse²⁸. Existen otros fármacos que podrían modificar los valores del IAR (Tabla 3).

En un estudio en el que Fischer, et al. experimentaron las consecuencias del ajuste de medicamentos para realizar el cálculo del IAR se llegó a la conclusión de que los efectos secundarios y la poca influencia sobre la especificidad y sensibilidad de la prueba

Tabla 3. Medicamentos que afectan al IAR

Fármaco	IAR
β -bloqueantes	Aumenta
IECA	Disminuye
BRA	Disminuye
α 2-agonistas	Aumenta
Diuréticos de asa y tiazidas	Disminuye
Ahorradores de K+	Disminuye
Bloqueantes de canales de Ca ⁺⁺ y dihidropiridinas	Disminuye
Inhibidores de renina	Disminuye (MDR) Aumenta (APR)
AINE	Aumenta

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

obligaba a los clínicos a dar un seguimiento cercano a los pacientes y a la individualización de la evaluación de cada paciente³⁹. Además, se ha descrito que el uso de maniobras como abrir y cerrar los puños para facilitar la recolección de sangre podría enmascarar cifras bajas de potasio sérico, por lo que se recomienda evitarlas¹¹.

Abdelhamid, et al. evaluaron el uso de la cuantificación en orina de 3α , 5β -tetrahydroaldosterona (un metabolito de la aldosterona) en comparación con el potasio sérico, la CAP, la APR, el IAR, 18-glucurónido de aldosterona y aldosterona libre. Se estudiaron 111 individuos normotensos, 412 pacientes con HAP y 1,453 pacientes con hipertensión esencial. Este estudio permitió la diferenciación entre hipertensión esencial y hiperaldosteronismo con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%. Los resultados proponen el uso de la medición de tetrahydroaldosterona en combinación con aldosterona libre y 18-glucurónido de aldosterona como un método de escrutinio de confianza en el estudio de pacientes con diagnóstico probable de hiperaldosteronismo⁴¹.

Steichen, et al. evaluaron el cociente (sodio sérico / sodio urinario) / (potasio sérico² / potasio urinario) (SUSPPUP) y concluyeron que la prueba de potasio sérico superaba la utilidad del SUSPPUP como prueba de escrutinio, debido a su bajo valor de sensibilidad (75%) y especificidad (60%)⁴².

El uso de nuevos métodos para la medición de los niveles de aldosterona en orina o plasma, como la cromatografía líquida o la espectrometría de masas, ha mejorado la precisión de las pruebas de diagnóstico².

CONCLUSIONES

La evidencia actual demuestra que el HAP trae consigo graves consecuencias sistémicas que son prevenibles con un tratamiento adecuado y oportuno. El hecho de que la hipocalcemia, anteriormente considerada un dato esencial para la sospecha de HAP, esté ausente en un importante número de pacientes obliga a considerar esta enfermedad como diagnóstico diferencial en pacientes con hipertensión; sin embargo, la adecuada selección de los pacientes al realizar un estudio de escrutinio es esencial para un uso racional de los recursos. El IAR es la prueba de escrutinio más generalizada para el estudio de pacientes con probable HAP. Su sensibilidad y su especificidad están condicionadas por los puntos de corte establecidos para los diferentes grupos de estudio de acuerdo con sus características clínicas; se ha descrito que su precisión puede variar según los ensayos clínicos utilizados, por lo que se recomienda establecer puntos de corte tomando en cuenta la población y los valores de laboratorio locales.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med.* 1955;45(4):661-4.
2. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: An updated review. *Ann Med.* 2013;45(4):375-83.
3. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A, Medina-García C, Barquera S. [Hypertension: prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults]. *Salud Publica Mex.* 2013;55 Suppl 2:S144-50.

4. Joya-Galeana JG, Yáñez-Jácome JC, Martínez Elizondo G, Juárez-Rico MS, Stempa-Blumenfeld O, Escudero-Licona I. Prevalencia de hiperaldosteronismo primario en pacientes hipertensos en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev Endocrinol Nutr.* 2010;1(3):135-40.
5. Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2003;144(6):2208-13.
6. Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. *JAMA.* 1964;90(3):222-5.
7. Conn JW. A concluding response. *Arch Intern Med.* 1969;123(2):154-5.
8. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21(4):315-8.
9. Douma S, Petidis K, Doulmas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008;371(9628):1921-6.
10. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045-50.
11. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension.* 2007;50(3):447-53.
12. Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-5.
13. Galati SJ, Hopkins SM, Cheesman KC, Zhuk RA, Levine AC. Primary aldosteronism: emerging trends. *Trends Endocrin Met.* 2013;24(9):421-9.
14. Dluhy RG, Williams GH. Aldosterone—villain or bystander? *N Engl J Med.* 2004;351(1):8-9.
15. Abad-Cardiel M, Álvarez-Álvarez B, Luque-Fernández L, Fernández C, Fernández-Cruz A, Martell-Claros N. Hypertension caused by primary hyperaldosteronism: increased heart damage and cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):47-52.
16. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80-5.
17. Muesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2008;52(3):529-34.
18. Campbell SE, Diaz-Arias AA, Weber KT. Fibrosis of the human heart and systemic organs in adrenal adenoma. *Blood Press.* 1992;1(3):149-56.
19. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40(1):23-7.
20. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Widimsky J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(7):1451-7.
21. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier CT Jr. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension.* 1999;33(1 Pt 2):232-7.
22. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study. *Hypertension.* 2006;48(2):232-8.
23. Salcuni AS, Palmieri S, Carnevale V, et al. Bone involvement in aldosteronism. *J Bone Miner Res.* 2012;27(10):2217-22.
24. Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Diabetes Rep.* 2008;8(1):42-7.
25. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2566-71.
26. Apostolopoulou K, Künzel HE, Gerum S, et al. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary aldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15(1):26-35.
27. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2008;26(4):613-21.
28. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
29. Schirpenbach C. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):369-283.
30. Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con. Hypertension.* 2007;50(3):454-8.
31. Sealey JE, Gordon RD, Mantero F. Plasma renin and aldosterone measurements in low renin hypertensive states. *Trends Endocrin Met.* 2005;16(3):86-91.
32. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism - part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *J Nephrol.* 2008;21(4):447-54.
33. Corbin F, Douville P, Lebel M. Active renin mass concentration to determine aldosterone-to-renin ratio in screening for primary aldosteronism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:115-20.
34. Rossi GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(1):27-36.
35. Kuo CC, Wu VC, Huang KH, et al. Verification and evaluation of aldosteronism demographics in the Taiwan Primary Aldosteronism Investigation Group (TAIPAI Group). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):348-57.
36. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Hypertension.* 2006;48(11):2293-300.
37. Schwartz GL, Turner S. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.* 2005;51(2):386-94.
38. Yáñez-Jácome JC, Vergara-López A, Joya-Galeana J, Juárez-Rico MS, Martínez-Elizondo G. Valor del índice aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática (IAR) en individuos sanos del CMN «20 de Noviembre». *Rev Endocrinol Nutr.* 2009;17(4):148-52.
39. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(1):43-8.
40. Schwartz G. Screening for adrenal-endocrine hypertension: overview of accuracy and cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):279-94.
41. Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G, et al. Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: a comparative study. *Am J Hypertens.* 2003;16(7):522-30.
42. Steichen O, Blanchard A, Plouin PF. Assessment of serum sodium to urinary sodium divided by (serum potassium)² to urinary potassium as a screening tool for primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(2):189-94.