

## Hipertensión resistente en un paciente con aldosteronismo primario. Una presentación clínica inusual

### (Resistant hypertension in a patient with primary aldosteronism. An unusual clinical presentation)

Jose G. Jiménez-Montero,<sup>1,5</sup> Eduardo Moya-Sancho,<sup>2</sup> Fernando Brenes-Pino,<sup>3,5</sup> Ariel Rivera- Aguerri<sup>4</sup>

#### Resumen

En este reporte se presenta el caso de una paciente con hipertensión resistente que requería triple terapia antihipertensiva. Presentaba episodios súbitos de hipertensión, de predominio nocturno, cefalea, disnea, palpitaciones, dolor precordial, y se documentó ultrasonográficamente una masa suprarrenal izquierda. Estas manifestaciones clínicas podrían corresponder a hipertensión endocrina debida a feocromocitoma. No obstante, las pruebas de laboratorio mostraron hipocalcemia, elevación de la aldosterona plasmática y supresión de la actividad de renina plasmática. Estos resultados fueron consistentes con aldosteronismo primario. Con la resección laparoscópica del adenoma suprarrenal, se normalizaron las cifras tensionales y las concentraciones de aldosterona y actividad de renina plasmática.

**Descriptor:** hipertensión resistente, aldosterona plasmática, adenoma suprarrenal, aldosteronismo primario.

#### Abstract

In this report we present a case of a patient with resistant hypertension treated with triple antihypertensive medication. The patient suffered of sudden episodes of nocturnal hypertension, headache, dyspnoea, palpitations, precordial pain and a left suprarenal mass was found in the abdominal ultrasound. These findings suggested endocrine hypertension due to pheochromocytoma. However, the laboratory tests showed hypokalemia, high plasma aldosterone concentrations and suppressed plasma renin activity. This results were consistent with primary aldosteronism. After the laparoscopic removal of the suprarenal adenoma blood pressure, plasma aldosterone concentrations and plasma renine activity returned to normal.

**Keywords:** Resistant hypertension, Plasma aldosterone, Suprarenal adenoma, Primary aldosteronism.

**Fecha recibido:** 17 de diciembre 2018

**Fecha aprobado:** 12 de marzo 2019

#### Afiliación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología,

<sup>2</sup>Departamento de Radiología,

<sup>3</sup>Departamento de Patología,

<sup>4</sup>Departamento de Cirugía

General Hospital CIMA San José.

<sup>5</sup>Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

✉jjimenez@hospitalcima.com

Hipertensión resistente se define como una presión arterial que se mantiene sobre las metas de control, a pesar de recibir tres agentes antihipertensivos, incluyendo un diurético.<sup>1,2</sup> Las causas secundarias de hipertensión deben ser investigadas en pacientes con hipertensión resistente y el diagnóstico diferencial incluye causas renovasculares, estenosis de arteria renal, drogas como anticoncepcionales y endocrinas como feocromocitoma, paraganglioma, síndrome de Cushing y aldosteronismo primario.<sup>1,4</sup> El aldosteronismo primario es una causa común

de hipertensión secundaria encontrada hasta en el 5-10 % de las personas hipertensas,<sup>5,7</sup> y se sospecha en pacientes con hipertensión resistente e hipocalcemia. A pesar de que el aldosteronismo primario es una causa frecuente de hipertensión, esta condición no se investiga exhaustivamente y su prevalencia no es clara. En un reciente estudio se reportó que su prevalencia se incrementa con la severidad de la hipertensión del 3,9 % al 11,8 % en estado 1 a estado 3 de hipertensión, respectivamente.<sup>8</sup> No obstante, la prevalencia varía dependiendo del sitio donde

se evalúa a los pacientes. En clínicas de atención primaria se ha reportado hasta un 13 %, mientras que la prevalencia sube hasta casi el 30 %, en centros especializados.<sup>9</sup> En este reporte se presenta un caso que representó un reto diagnóstico, pues se trató de una paciente con manifestaciones clínicas sugestivas de feocromocitoma.

### Presentación del caso

Una mujer de 45 años, de origen asiático, con historia de hipertensión arterial desde 3 años antes, fue referida a la Clínica de Endocrinología del Hospital CIMA, para evaluación. La paciente había sido tratada con hidroclorotiazida, enalapril y amlodipina. Un año antes, un monitoreo continuo de presión arterial, mostró que el 70 – 80 % de las mediciones de presión sistólica eran mayores de 135 mmHg, sin la caída nocturna de la presión arterial. La hipertensión arterial empeoró en los siguientes meses, con episodios nocturnos de hipertensión, disnea de esfuerzo, palpitaciones y dolor precordial. No presentaba sudoración o debilidad muscular durante esos episodios, y las manifestaciones no eran provocadas al orinar o realizar maniobra de Valsalva. Las lecturas de presión arterial oscilaban entre 180/100-160/110 mm Hg, durante las múltiples visitas a emergencia de una Clínica de la Caja de Seguro Social. Cuando la paciente fue vista por primera vez en nuestro centro estaba recibiendo 50 mg de atenolol, 150 mg de irbesartan BID y 25 mg de hidroclorotiazida, diariamente. A pesar de este tratamiento, la presión arterial sistólica se mantenía elevada. Entre los antecedentes personales se encontró historia previa de diabetes gestacional, además no era fumadora, ni tomaba bebidas alcohólicas y no usaba drogas ilícitas.

Al examen físico la paciente se encontraba en buen estado general, se veía pálida y tenía edema podálico bilateral. La presión arterial sentada y de pie era 140/80 mmHg, y la frecuencia cardiaca, de 80 latidos por minuto. Peso 51,5 kg, talla 1,56 m, índice de masa corporal 21,2 kg/m<sup>2</sup> y fondo de ojo estaba normal. No había evidencia de bocio ni de acumulación de grasa retrocervical. Los ruidos cardíacos eran normales y los campos pulmonares claros. El abdomen estaba blando suave,

ligeramente doloroso en el hipocondrio derecho. Piel de aspecto normal, sin estrías, y con edema podálico bilateral.

El calcio, fosforo sérico, ácido úrico, albumina, pruebas de función hepática, tiroidea y renal eran normales. Una curva oral a la glucosa (75 g glucosa) mostró que la glucemia de ayunas y 2 horas postprandial estaba en 84 y 181 mg/dl, respectivamente. En otros resultados se encontró colesterol total en 202 mg/dl, los triglicéridos en 102 mg/dl, el colesterol LDL en 133 mg/dl y el colesterol HDL en 48 mg/dl. El potasio sérico estaba en 2,7 m Eq/L. La hidroclorotiazida se suspendió, se administró amlodipina 5 mg dos veces al día por dos semanas, mientras la paciente tenía una ingesta normal de sal y se administró potasio oral. Al final de este periodo, la hipocalcemia persistió. La actividad de renina plasmática, la concentración de aldosterona plasmática elevada y la relación de renina plasmática a aldosterona, se muestran en el Cuadro 1.

Con estos hallazgos de laboratorio, se estableció el diagnóstico presuntivo de aldosteronismo primario. Las pruebas confirmatorias de aldosteronismo primario no se realizaron. La tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste mostró una masa sólida de 15 mm con alto contenido lipídico característico de una lesión adrenal benigna, y la izquierda no mostró lesiones (Figura 1). Un ecocardiograma mostró leve insuficiencia aortica sin hipertrofia ventricular o disfunción ventricular, y el electrocardiograma de esfuerzo fue normal.

La paciente fue tratada con 100 mg de espironolactona, 20 mg de olmesartan y 5 mg de amlodipina, en preparación para la adrenalectomía laparoscópica. Con este régimen la presión arterial de la paciente se normalizó y un día antes de la intervención quirúrgica amlodipina y olmesartan se suspendieron. La presión arterial se mantuvo normal durante y después de la intervención quirúrgica. La glándula suprarrenal izquierda fue removida vía laparoscópica, sin complicaciones. La glándula midió 3,5 cm y pesó 5,6 g; era de color amarillento y contenía un nódulo de aproximadamente 10 mm en la corteza (Figura 2). El nódulo estaba formado por células claras con citoplasma microvacuolar, formando capas en unas partes

**Cuadro 1. Electrolitos y mediciones hormonales antes y después de la resección del adenoma suprarrenal**

	Visita preoperatoria	Visita preoperatoria	Visita postoperatoria 2 semanas	Visita postoperatoria 3 meses
Sodio (mEq/L)	142,0	140,0	137,0	139,0
Potasio (mEq/L)	2,7	3,3*	4,48	4,3
Aldosterona plasmática (ng/dl)		168,61	1,11	4,05
Actividad de renina plasmática (ng/ml/h)		0,11	ND	1,25
AP/ARP (ng/dl per ng/dl/h)		1,532,0		3,24
* sin diurético tiazídico Aldosterona plasmática (normal 1.0-16.0 ng/dl) Actividad renina plasmática (rango 0.25 -5.62 ng/ml/h) AP/ARP = Aldosterona / actividad renina plasmática				

y nidos en otras áreas. Los núcleos eran ovoides y tenían una cromatina regular fina (Figura 3).

En el periodo postoperatorio inmediato la paciente mantuvo presión arterial normal. La espironolactona se discontinuó y la paciente egresó. Una semana y 12 meses después de la remoción del adenoma suprarrenal la paciente se mantuvo asintomática, no requirió tratamiento antihipertensivo y la aldosterona plasmática; el sodio y potasio sérico estaban normales, como se observa en el Cuadro 1. Posterior a la resección del adenoma suprarrenal, la curva de tolerancia oral a la glucosa se normalizó, al igual que el perfil lipídico.

## Discusión

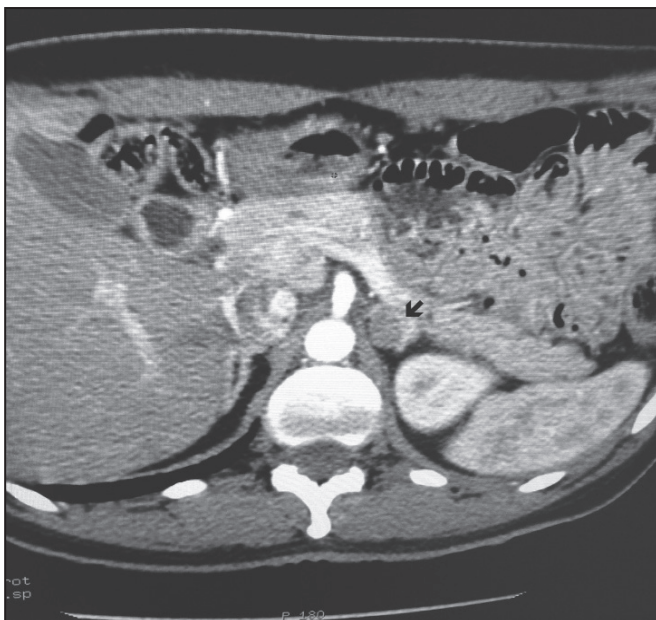
El diagnóstico diferencial en un paciente con una masa adrenal e hipertensión arterial resistente, amerita investigarse por hipertensión de origen endócrina. La historia clínica y los hallazgos de laboratorio permitieron excluir el síndrome de Cushing. Llamó la atención que esta paciente presentaba hipertensión resistente y episódica de predominio nocturno, que recuerdan algunas características del feocromocitoma.<sup>3</sup> Sin embargo, los análisis de laboratorio evidenciaron hipocalemia, actividad de renina plasmática suprimida, aldosterona elevada. En el feocromocitoma se presenta hipertensión sostenida o hipertensión paroxística, asociada a cefalea, sudoración y taquicardia.<sup>3</sup>

En este caso se investigó aldosteronismo primario, principalmente por la presencia de hipocalemia que persistió, a pesar de la administración oral de potasio. Los resultados de laboratorio mostraron que la aldosterona plasmática estaba extremadamente elevada y la actividad de renina, suprimida.

Se ha reportado que el estrés puede inducir la hipersecreción de aldosterona en pacientes hipertensos.<sup>10</sup> Sin embargo, en esta paciente esta condición era improbable, debido a la concentración tan elevada de aldosterona y a la supresión de la actividad de renina plasmática.

Una vez establecido el diagnóstico presuntivo de aldosteronismo primario, se debe realizar pruebas confirmatorias. Las pruebas confirmatorias como carga oral de sal o infusión IV de solución salina o con fluorohidrocortisona,<sup>4,6</sup> no se realizaron en este caso. Además, está indicado efectuar una toma de muestra de sangre venosa de arterias adrenales, por la posibilidad de que la paciente tuviera una producción de aldosterona bilateral por hiperplasia bilateral, y que la masa suprarrenal izquierda fuera no funcionante.<sup>5,7</sup> Esta omisión constituyó una limitante en la evaluación preoperatoria de esta paciente. No obstante, la marcada elevación de aldosterona, la actividad suprimida de renina, la relación aldosterona/actividad de renina plasmática y la masa suprarrenal izquierda, fueron elementos que inclinaron el diagnóstico de aldosteronismo primario.<sup>5,7</sup>

Consistente con reportes previos, este adenoma se localizaba en la glándula suprarrenal izquierda, midió menos de 2 cm y se encontró en una paciente femenina.<sup>5,7</sup> A pesar de la ausencia de estudios confirmatorios y de localización de la fuente de producción de aldosterona, se tomó la decisión de realizar el procedimiento quirúrgico vía laparoscópica, previa información a la paciente. Afortunadamente, la lesión responsable de la hipersecreción de aldosterona fue reseca, y la evolución clínica postquirúrgica fue satisfactoria desde el postoperatorio inmediato hasta después de 6 meses de observación. En el control ambulatorio, la paciente mantuvo cifras de presión arterial normal, no requirió tratamiento antihipertensivo y la concentración de electrolitos fue normal.



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada de abdomen. La tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste mostró una masa sólida de 15 mm con alto contenido lipídico característico de una lesión adrenal benigna; la izquierda no mostró lesiones. La flecha señala la masa suprarrenal izquierda.



**Figura 2.** Imagen macroscópica e histológica de la glándula suprarrenal izquierda y del nódulo adrenal. La glándula midió 3,5 cm y pesó 5,6 g; era de color amarillento y contenía un nódulo de aproximadamente 10 mm en la corteza.

El aldosteronismo primario es una causa frecuente de hipertensión secundaria y debe ser sospechada e investigada en pacientes con hipertensión resistente e hipocalcemia. Debido a que en el aldosteronismo primario la morbilidad cardiovascular y renal no guarda proporción con el grado de hipertensión, es muy importante detectar esta condición para mitigar los efectos asociados con el exceso de aldosterona sobre el sistema cardiovascular y renal.<sup>11-12</sup>

La hipertensión episódica, disnea, palpitaciones y precordialgia fueron síntomas inusuales en esta paciente, pues fueron similares a aquellos reportados en feocromocitoma y constituyó una característica inusual en esta paciente con aldosteronismo primario.

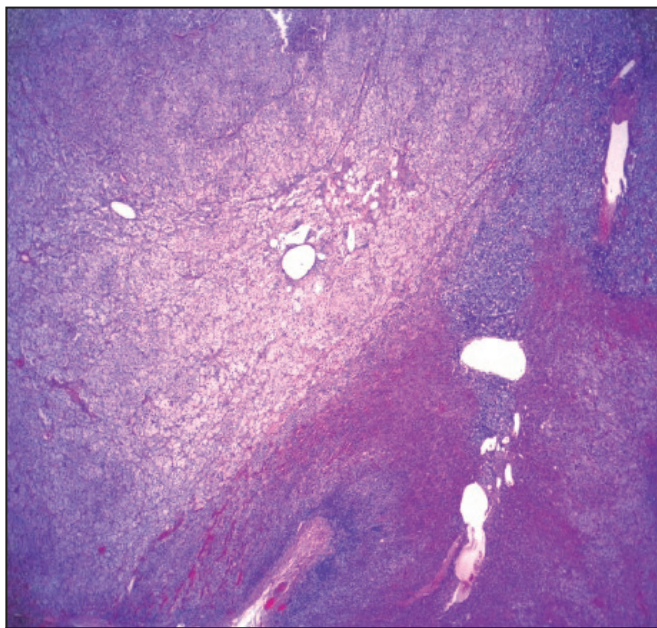
Finalmente, cabe destacar que en Costa Rica no existe un registro de los casos de aldosteronismo primario, por lo tanto, se desconoce su prevalencia. Es recomendable uniformar criterios de diagnóstico, incluyendo los protocolos de detección de esta causa secundaria de hipertensión. El protocolo para la detección de aldosteronismo primario consiste en realizar mediciones de aldosterona plasmática y de actividad de renina plasmática en una muestra de sangre matutina, obtenida con el paciente en posición sentada. Si la aldosterona plasmática es >15 ng/dL y la actividad de renina plasmática suprimida, se corrige la concentración de potasio. En algunos centros se calcula la relación aldosterona plasmática / actividad de renina plasmática (AP/ARP), como parte de la evaluación AP / ARP en personas normales y en hipertensos esenciales, se encuentra entre 4 y 10, y en aldosteronismo primario, entre 30 y 50.<sup>6</sup>

Una vez documentado que la aldosterona plasmática está elevada y la actividad de renina plasmática suprimida, se procede con las pruebas confirmatorias, dando una carga de sal, ya sea oral o IV.<sup>5-7</sup> El cateterismo de venas renales y la medición

de aldosterona permite localizar el origen de la hipersecreción hormonal.<sup>5-7</sup>

## Referencias

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, *et al*. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008; 117:e510-e526.
2. 2011 Writing Group Members, 2005 Writing Committee Members ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124:2020-2045.
3. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24:539-553
4. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Inter Med* 1993; 153:2125-2129.
5. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, *et al*. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis and treatment: An Endocrine Society Practice Guideline. *J Clin End Metab* 2016;101:1889-1916.
6. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51:386-394
7. Funder JW Primary aldosteronism. *J Clin Endo Metabolism* 2015; 100: 2853-2855.
8. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, *et al*. Prevalence and Clinical Manifestation of Primary Aldosteronism in Primary Care Practice. *J AM Coll Cardiol* 2017; 69:1811-1820.
9. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, *et al*. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2826-2835.
10. Markou A, Sertedaki A, Kaltsas G, Androulakis II, Marakaki C, Pappa T, *et al*. Stress/induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinolo Metab* 2015; 100:2857-286.
11. Galti SJ. Primary aldosteronism: challenges in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:355-369.
12. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5070-5076.



**Figura 3. Imagen histológica del nódulo conformado por células claras con citoplasma microvacuolar, formando capas en unas partes y nidos en otras. Los núcleos eran ovoides y tenían una cromatina regular fina.**