



Revisión

Tratamiento del hiperaldosteronismo primario

Marta Araujo-Castro

Unidad de Neuroendocrinología, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de marzo de 2020

Aceptado el 29 de abril de 2020

On-line el 23 de junio de 2020

Palabras clave:

Hiperaldosteronismo primario
Cateterismo de venas adrenales
Adrenalectomía
Espironolactona
Eplerenona

RESUMEN

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se asocia con una mayor morbimortalidad cardiovascular y renal que la hipertensión arterial (HTA) esencial, a misma edad, sexo y grado de HTA. Por ello, es esencial instaurar un tratamiento específico para aminorar los efectos deletéreos del exceso de aldosterona. Aunque se considera que la adrenalectomía es generalmente el tratamiento de elección en los casos de HAP por enfermedad unilateral, se deben tener en cuenta varios aspectos y circunstancias que pueden hacer más adecuado el tratamiento médico. Entre ellos, en esta revisión se mencionan, la limitada experiencia y eficacia, y los riesgos del cateterismo de venas adrenales; los riesgos y baja eficacia de la adrenalectomía; la elevada seguridad y eficacia del tratamiento médico y algunas situaciones especiales como el embarazo, la edad avanzada o las formas familiares, en las que el tratamiento médico se considera especialmente indicado como primera línea. También se comentan los principales estudios que comparan el tratamiento médico y quirúrgico en el HAP.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Treatment of primary hyperaldosteronism

ABSTRACT

Primary aldosteronism is associated with higher cardiovascular and renal morbidity and mortality than essential hypertension in age- and sex-matched patients with the same degree of blood pressure elevation. Therefore, it is essential to establish a specific treatment to avoid the deleterious effects of aldosterone excess. Although adrenalectomy is generally considered the treatment of choice in cases of primary aldosteronism due to unilateral disease, several aspects and circumstances should be taken into account that may make medical treatment more appropriate. Among them, in this review we mention the limited experience and efficacy, and the potential risks of adrenal vein sampling; the risks and low efficacy of adrenalectomy; the high safety and efficacy of medical treatment and some special situations such as primary aldosteronism during pregnancy, in patients of advanced age or hereditary forms of primary aldosteronism, in which medical treatment is considered especially indicated as the first line therapy. The main studies comparing medical and surgical treatment in primary aldosteronism are also discussed.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El hiperaldosteronismo primario (HAP) incluye una serie de trastornos en los que existe, una elevación inapropiada de aldosterona para el estado de natremia, una producción de aldosterona relativamente autónoma e independiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una no supresibilidad de la aldosterona

en respuesta a una sobrecarga de sodio¹. Esta producción inapropiadamente elevada de aldosterona causa HTA, daño cardiovascular, retención de sodio, supresión de las concentraciones de renina y un aumento de la excreción de potasio, que si es prolongada y severa conduce a hipopotasemia¹.

El HAP se encuentra infradiagnosticado, y representa entre el 6–18% de las causas de HTA según los diferentes estudios, en función de la población estudiada y criterios diagnósticos empleados^{2,3}. Su correcta identificación es importante, teniendo en cuenta que el HAP se asocia con una mayor morbimortalidad cardiovascular,

Correo electrónico: marta.araujo@salud.madrid.org

cerebrovascular y renal que la HTA esencial en sujetos emparejados por edad, sexo y mismo grado de HTA⁴. En comparación con pacientes con HTA esencial, se describe un riesgo de infarto de miocardio no fatal 6,5 veces superior; de fibrilación auricular 12,1 veces mayor y, 4,2 veces mayor de ictus⁴. Por ello, es esencial instaurar un tratamiento específico para aminorar el impacto negativo que tiene esta condición, principalmente, en el sistema cardiovascular.

Existe consenso en que el tratamiento médico es de elección en los pacientes con HAP por enfermedad bilateral^{1,2,5}. El principal debate se encuentra en cuál es el tratamiento más adecuado en los pacientes con formas unilaterales de HAP, si médico o quirúrgico. Según diversos estudios⁶⁻⁸ se ha demostrado que tanto el tratamiento médico con antagonistas del receptor de mineralocorticoides (aRM) como la adrenalectomía unilateral, cuando se realiza de forma adecuada, conduce generalmente a la resolución de la hipopotasemia, mejoría o resolución de la HTA y de los parámetros cardiovasculares y renales. No obstante, se debe sopesar los riesgos y beneficios de ambos tratamientos, y las condiciones que deben cumplirse para la correcta selección del tratamiento más adecuado. En el caso de la adrenalectomía, es, generalmente, preceptivo disponer de los resultados de un cateterismo de venas adrenales (CVA) correctamente realizado, lo cual no siempre es fácil. También se debe sopesar los potenciales riesgos asociados con la adrenalectomía, como la hemorragia suprarrenal, entre otros. Por otra parte, se debe tener en cuenta la probada eficacia y seguridad de los tratamientos médicos, y su especial consideración en situaciones especiales como son, la gestación, el hiperaldosteronismo familiar y los pacientes con HAP de edad avanzada (> 65 años).

En esta revisión se mencionan los principales datos que existen a favor del tratamiento médico en el HAP, se mencionan algunas situaciones especiales en las que el tratamiento médico se considera especialmente de primera elección. También se revisan los principales estudios que comparan el tratamiento médico y quirúrgico en el HAP.

El cateterismo de venas adrenales

Necesidad del cateterismo de venas adrenales para seleccionar el tratamiento adecuado

Teniendo en cuenta las limitaciones de las pruebas de imagen para poder seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar de un tratamiento quirúrgico va a ser imprescindible su realización^{1,9,10} en la mayoría de los casos. No obstante, en los pacientes más jóvenes (edad < 35 años) con hipocalcemia espontánea, un marcado exceso de aldosterona, y lesiones suprarrenales unilaterales con características radiológicas compatibles con un adenoma cortical en la tomografía computarizada (TC) suprarrenal, se podría obviar su realización^{1,11}.

Entre las limitaciones de las pruebas de imagen, cabe mencionar:

- Que los adenomas de pequeño tamaño pueden ser fácilmente interpretados como hiperplasia o, por el contrario, que áreas de hiperplasia se interpreten como microadenomas.
- Que los incidentalomas adrenales no funcionantes son frecuentes en pacientes > 50 años¹², por lo que un adenoma suprarrenal puede no corresponderse a una enfermedad de Conn en el contexto de un HAP, especialmente a medida que avanza la edad.
- Que hay muchos microadenomas que por su pequeño tamaño no van a ser visibles en la TC o en la resonancia magnética (RM).

En las distintas series que evalúan la eficacia de las pruebas de imagen en el estudio de localización del HAP, se habla de concordancias muy bajas^{9,10,13-17}. Por ejemplo, en la serie de Young et al.⁹,

en 203 pacientes con HAP sometidos a CVA y la TC, esta fue aclaratoria sólo en el 53% de los casos, y hubo un 25% de pacientes sometidos a una cirugía innecesaria sobre la base de sus hallazgos. En la serie de Zhu et al.¹⁴, la concordancia fue incluso inferior, del 50,5%. Estos datos se ven reflejados en el metaanálisis de Kempers et al.¹³, que incluye 950 pacientes, centrado en la utilidad del TC y la RM en el HAP, y que encuentra que estas pruebas llevaron a un diagnóstico incorrecto en 37,8% de los pacientes. No obstante, en las series radiológicas más recientes aumenta la tasa de diagnóstico correcto; empleando protocolos específicos para adrenales, con TC con cortes de 3-1 mm, la precisión diagnóstica aumenta hasta un 100% en pacientes < 35 años y a un 87% en sujetos entre 35 y 40 años¹¹. Por otra parte, existen pruebas complementarias como la gammagrafía con 19-norcolesterol o el PET-TAC con 11C-metomidato, con resultados prometedores¹⁸.

Limitaciones del cateterismo de venas adrenales

El CVA es un procedimiento invasivo y complejo, por lo que se necesita de un equipo con experiencia, formado por al menos uno o dos radiólogos intervencionistas, y un endocrino o un nefrólogo¹⁹. Además, se necesita de una preparación antes del procedimiento, debiéndose ajustar los fármacos antihipertensivos, lo cual no siempre es fácil ya que con frecuencia los pacientes con HAP tienen una HTA refractaria, de difícil manejo y con enfermedad cardiovascular asociada. Se debe suspender los fármacos aRM al menos seis semanas antes, y el amiloride las dos semanas previas al procedimiento¹⁹. Adicionalmente, se debe corregir la hipopotasemia antes del procedimiento ya que la hipopotasemia reduce la secreción de aldosterona, pudiendo dar lugar a falsos negativos¹⁹. Generalmente se recomienda la hospitalización del paciente, teniendo en cuenta que la rotura de la vena adrenal puede ocurrir de forma repentina en las 24-48 horas posteriores a la realización del procedimiento²⁰.

A todos estos requisitos, se añade que la canalización de la vena adrenal derecha es difícil debido a su limitado trayecto y tamaño, su ángulo agudo con la vena cava inferior (VCI), que presenta un drenaje directo en VCI o pequeña vena hepática accesoria, sus diversas variantes anatómicas y que cuando el paciente se sitúa en posición supina se comprime por la VCI²¹. Si además nos proponemos la cateterización bilateral simultánea, considerada de elección, el grado de dificultad aumenta¹⁹ (tabla 1).

Experiencia en el cateterismo de venas adrenales

Tal como se menciona previamente, se necesita un equipo multidisciplinar, pero que además esté formado por profesionales expertos en la técnica. Para obtener unos resultados adecuados se necesita una curva de aprendizaje^{22,23}. En el estudio de Siracuse et al.²³ se ve muy bien reflejada la importancia de este aprendizaje, en los que la tasa de cateterización selectiva aumenta a medida que se va adquiriendo experiencia, de cifras del 58% (2007-2010) al 82% (2011-2012). Pero estos datos no son los encontrados en la práctica clínica habitual, e incluso en centros de referencia, no siempre se realiza el cateterismo. Por ejemplo, en el *Adrenal Vein sampling International Study (AVIS Study)*²⁴, estudio multicéntrico de manejo de la HTA realizado en centros de referencia de todo el mundo, hubo centros en los que el cateterismo se realizó a sólo un 19% de los pacientes. Por otra parte, en aquellos centros en los que se realiza el cateterismo de forma rutinaria, la tasa global de cateterización y localización adecuada fue de tan sólo del 30,5%²⁵.

Potenciales riesgos del cateterismo de venas adrenales

El riesgo de complicaciones es habitualmente bajo, de un 0,2-10%, y entre los más importante se encuentra la rotura de la vena adrenal cuyo riesgo se encuentra inversamente relacionado con el número de procedimientos realizados por el radiólogo intervencionista²⁰. La hemorragia suprarrenal puede ocurrir como

Tabla 1

Preparación, protocolos e interpretación del cateterismo de venas adrenales

Preparación preprocedimiento (semanas previas al CVA) Condiciones preprocedimiento (día/s previos al CVA)	• Corregir hipopotasemia y control de la PA. • Suspender espironolactona y eplerenona seis semanas antes y amiloride dos semanas antes. • TC con contraste: anatomía y relaciones anatómicas de la vena adrenal derecha. • Analítica con aldosterona, renina y potasio sérico. • Realizar por la mañana (evitar fluctuaciones de ACTH). • Controlar el dolor y estrés emocional (reducir activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal). • Decúbito supino una hora antes del procedimiento. • Evaluar adecuada cateterización: TC, inmunoanálisis rápidos de cortisol
Condiciones intraprocedimiento	
Protocolos	• Cateterización secuencial con ACTH (infusión 50 µg/h o bolo de 250 µg). • Cateterización secuencial con metoclopramida (pocos estudios). • Cateterización secuencial sin ACTH. • Cateterización simultánea bilateral (sin ACTH).
Interpretación CVA	• $\text{Índice selectividad} = [\text{cortisol L}]/[\text{cortisol VCI}]^*$ • $\text{Índice secreción relativa} = [\text{ALDL}]/[\text{cortisol L}]$ • $[\text{ALDVCV}]/[\text{cortisol VCI}]$ • $\text{Índice de supresión contralateral} = [\text{ALD no dominante}]/[\text{cortisol no dominante}]$ • $[\text{ALDVCV}]/[\text{cortisol VCI}]$ • $\text{Índice de lateralización} = [\text{ALD dominante}]/[\text{cortisol dominante}]^{**}$ • $[\text{ALD no dominante}]/[\text{cortisol no dominante}]$
Condiciones posprocedimiento	• Ingreso 24-48 horas (riesgo de rotura de vena adrenal) • Control de constantes y dolor, principalmente

PA: presión arterial. TC: tomografía computarizada. CVA: cateterismo de venas adrenales. [cortisol L]: concentración de cortisol en el lado del catéter. [cortisol VCI]: concentración de cortisol en la vena cava inferior. [ALDL]: concentración de aldosterona en el lado del catéter. [ALDVCV]: concentración de aldosterona en la vena cava inferior. [ALD no dominante]: concentración de aldosterona en el lado no dominante. [cortisol no dominante]: concentración de cortisol en el lado no dominante. [ALD dominante]: concentración de aldosterona en el lado dominante. [cortisol dominante]: concentración de cortisol en el lado dominante.

* Emplear punto de corte de 2 en CVA sin ACTH y de 3 en CVA con ACTH (idealmente emplear puntos de corte de laboratorio de referencia).

** Emplear punto de corte de entre 2-4 en CVA sin ACTH y 2,6-4 en CVA con ACTH.

consecuencia de la rotura de la vena suprarrenal o, con menos frecuencia, por una disección, infarto o trombosis de la misma²⁴.

Dificultades en la interpretación de los resultados del cateterismo de venas adrenales

A todo lo mencionado previamente, se añade la dificultad, de que si a pesar de todas las barreras mencionadas, se consigue realizar el CVA, su interpretación no es fácil. No existe consenso sobre los criterios que se deben emplear para valorar su eficacia, lo que complica su interpretación. Además, existen diversas opciones en cuanto al protocolo de procedimiento, sin existir acuerdo de cuál es la mejor opción²⁴.

La adrenalectomía unilateral en el HAP

Resultados de la adrenalectomía

Para obtener unos buenos resultados quirúrgicos se debe disponer de un cirujano con experiencia en adrenalectomía laparoscópica. Y en cuanto a su eficacia, dista de ser ideal. Tras la adrenalectomía, aunque un porcentaje significativo experimenta mejoría en el grado de control tensional²⁶, el 50-60%^{27,28} continúan hipertensos, e incluso hasta un 70%, según algunas series como la publicada en *JAMA of Surgery* en el 2019²⁸ en una cohorte de 435 pacientes con HAP sometidos a adrenalectomía unilateral y en la de *World J Surgery* del 2020 en 190 pacientes²⁹, entre otras³⁰. Algunos estudios han reportado tasas de no curación de hasta un 80%²⁶.

Se han descrito varios factores asociados con persistencia de la HTA tras la adrenalectomía, como son la coexistencia de antecedentes familiares de HTA^{31,32} que se encuentran presentes en aproximadamente el 60% de los sujetos con HAP; la necesidad de más de dos fármacos para controlar la TA^{31,33} lo cual ocurre en más de la mitad de los pacientes; y la duración de la HTA mayor de cinco años^{32,33}, situación muy frecuente, teniendo en cuenta que es habitual la demora en el diagnóstico. Existen otros factores como el sexo masculino y el sobrepeso, asociados con el escaso éxito de la cirugía, frecuentes en los pacientes con HAP³². Por ejemplo, en el estudio

*Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO)*³⁴, en una cohorte de 699 HAP intervenidos, encuentran que las mujeres tenían una mayor probabilidad de curación bioquímica (OR 2,25; IC 95% 1,40-3,62) que los varones y también los jóvenes (OR 0,95 por año extra, 0,93-0,8) y los que necesitaban menos fármacos preoperatoriamente para el control de la TA ($p < 0,001$). Estos resultados reflejan la importancia de la necesidad y la puesta en valor del establecimiento de unidades específicas de HTA, donde estos pacientes se orienten adecuadamente desde el principio y se realicen diagnósticos precoces de los pacientes con HAP para reducir el número de casos con escasas posibilidades de curación tras la adrenalectomía.

Riesgos de la adrenalectomía unilateral

Entre los riesgos asociados con la adrenalectomía unilateral, se encuentran, la hiperpotasemia posquirúrgica que, aunque es transitoria y fácilmente manejable en el 16% de los pacientes, existe un 5% con hiperpotasemia permanente y algunos casos descritos de hiperpotasemia potencialmente letal con cifras de hasta 7,0 nmol/L³⁵. Se han identificado varios factores asociados con un mayor riesgo de hiperpotasemia posquirúrgica, como son una edad mayor de 53 años, la HTA de más de nueve años de evolución, la presencia de lesiones adrenales > 2 cm y el deterioro de la función renal, todos ellos relativamente habituales en los pacientes con HAP^{35,36}.

Otro de los potenciales riesgos clásicos de la cirugía en el HAP es el deterioro de la función renal tras la intervención. Parece estar relacionado con la resolución del estado de hiperfiltración asociado con el HAP tras la cirugía³⁷. En un metaanálisis reciente³⁸, que incluye un total de 6.056 pacientes con HAP se encuentra un descenso del filtrado glomerular de 11 mL/min tras la adrenalectomía. Entre los factores de riesgo de deterioro de la función renal se encuentran la edad (OR = 6,37, $p = 0,0006$), y los niveles prequirúrgicos de aldosterona (OR = 3,12; $p = 0,0209$) y de potasio (OR = 2,87; $p = 0,0010$), a medida que aumentan estos factores aumenta el riesgo de afectación de la función renal³⁹.

Existen otras complicaciones más infrecuentes y menos descritas, como son el potencial deterioro del perfil lipídico,

Tabla 2

Indicaciones generales de tratamiento médico en el hiperaldosteronismo primario

Entidad	Proporción de pacientes con HAP
Hiperplasia bilateral esporádica	60-65%
Formas hereditarias	1-2%
Adenomas unilaterales con alto riesgo Qx	1-2%
Contraindicación para la cirugía	1-5%
Rechazo del paciente	No reportado
No diagnóstico claro en cateterismo	30-70% de los cateterismos
Edad avanzada (> 65 años) ^{57,*}	5-10%
Gestación ⁵⁸	0,8% de las gestaciones
No posibilidad de cateterismo	Variable según centro

HAP: hiperaldosteronismo primario. Qx: quirúrgico.

* Indicación relativa, en función del balance riesgo beneficio, y considerar tiempo de evolución de la HTA y otros factores asociados con una menor probabilidad de curación tras la adrenalectomía

descrito en hasta un 68,4% de los pacientes en la serie de Kaga, y el desarrollo de dislipemia *de novo* en un 46%⁴⁰. A todo ello se añaden los riesgos inherentes a la intervención, como son el sangrado, hematomas, etcétera. Sin embargo, se debe señalar, que los riesgos inherentes a la adrenalectomía laparoscópica son pocos e infrecuentes. Además, existen otras técnicas mínimamente invasivas emergentes, como la ablación percutánea de los adenomas adrenales, reportando tasas de mejoría y curación del HTA en el 75,5% de los pacientes⁴¹, que podrían suponer un tratamiento definitivo en pacientes con HAP que rechazan la cirugía o no son tributarios a la misma.

Tratamiento médico del HAP

Indicaciones

El tratamiento del HAP está dirigido a la prevención de la morbimortalidad derivada de la hipertensión, la corrección de la hipocalcemia y a evitar el daño orgánico asociado con el exceso de aldosterona^{1,5}. Se ha probado en varios estudios que los aRM son eficaces en controlar la presión arterial (PA) y proteger de daños órgano específicos debidos al exceso de aldosterona^{1,42-44}.

Entre las indicaciones clásicas de tratamiento médico se encuentran, la hiperplasia bilateral, las formas hereditarias, los adenomas unilaterales con alto riesgo quirúrgico, rechazo de la intervención por parte del paciente, contraindicación médica para la cirugía, la no posibilidad de realizar un CVA, la edad avanzada y el no disponer de un diagnóstico claro en cateterismo. Todo ello supone más del 70% de los casos de HAP, como potenciales candidatos a tratamiento médico como primera línea⁵ (tabla 2).

Fármacos disponibles

Los fármacos de los que disponemos son la espironolactona y eplerenona principalmente, pero si estos no se pudiesen emplear o no fuesen suficientes, existen otras opciones (tabla 3).

Espironolactona

Se considera el fármaco de primera línea en el HAP. Es un aRM, pero también bloquea la producción de andrógenos y progesterona, lo cual explica parte de sus efectos secundarios, que son la ginecomastia en los varones y las alteraciones menstruales en las mujeres, efectos secundarios dependientes de la dosis empleada¹. Jeune-maitre et al.⁴⁵ reportaron una incidencia de ginecomastia del 6,9% con dosis de < 50 mg/día y del 52% con dosis > 150 mg/día, tras seis meses de tratamiento.

La dosis de inicio de espironolactona es de 12,5-25 mg/día en una dosis única diaria, y las dosis máximas recomendadas de 400 mg/día^{1,46}. Se recomienda su toma junto con una comida rica en grasas ya que ha demostrado mejorar su biodisponibili-

dad oral de forma significativa (hasta un 90%)⁴⁷. La espironolactona se convierte en el hígado en dos metabolitos activos, 7 α -tio-metilespironolactona y la canrenona, que son responsables de la persistencia del efecto farmacológico, y por ello la posibilidad de administrarla únicamente una vez al día⁴⁸.

Se considera un fármaco potente para controlar la presión arterial (PA), baja la sistólica en 40-60 mmHg y la diastólica en 10-20 mmHg, consiguiendo cifras de (PA) < 140/90 en el 50% de los pacientes cuando se emplea en monoterapia⁴⁹. Se han identificado algunos factores asociados con una mayor respuesta a espironolactona, como son el grado de supresión de renina (mayor respuesta a mayor supresión) y el grado de producción de aldosterona (mayor respuesta a mayor producción de aldosterona)⁵⁰. Por otra parte, en algunos estudios se identifica la respuesta a espironolactona como un marcador predictivo de respuesta a la adrenalectomía⁵¹.

Eplerenona

En caso de que existan efectos secundarios con espironolactona, o cuando no se pueda emplear por otros motivos, se podría emplear la eplerenona, antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides que apenas ejerce efectos antagonistas sobre el receptor de andrógenos y progesterona por lo que carece de los efectos secundarios asociados con el uso de la espironolactona⁴⁸.

En contrapartida, es menos potente que la espironolactona y su vida media es menor, de 6-8 horas por lo que debe administrarse dos veces al día, frente a la administración diaria de la espironolactona⁴⁸.

Las principales diferencias entre espironolactona y eplerenona son, que espironolactona se administra cada 24 horas y la eplerenona cada 12 horas; la eplerenona se metaboliza por vía hepática a través del citocromo PY3A4 por lo que interacciona con otros fármacos como la digoxina y métodos no farmacológicos, y se encuentra contraindicada en pacientes con cirrosis hepática severa (Child C)^{46,48} (tabla 3).

Otros tratamientos

Si con estos dos fármacos no se lograra alcanzar un adecuado control de la PA, o no se pudiesen emplear, existen otras alternativas como son el amiloride, las tiazidas, los bloqueantes de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), entre otros⁴⁹. Se pueden añadir dosis bajas de un fármaco diurético tiazídico, triamtereno o amilorida para intentar evitar dosis altas de espironolactona, que puedan causar efectos secundarios¹.

Tratamiento médico frente al quirúrgico en el HAP

Existen varios estudios que analizan las diferencias en cuanto al grado de control de la HTA, de la mejoría de los parámetros cardiovasculares y renales entre el tratamiento médico y quirúrgico, sin encontrar diferencias significativas entre ambos. Entre ellos encontramos el trabajo de Catena et al., del 2007⁶, en el que se analiza la evolución de los parámetros cardiovasculares con base en los datos ecocardiográficos a largo plazo en una cohorte de 24 pacientes sometidos a adrenalectomía y 30 a espironolactona. Se encuentran mejorías significativas en el grado de control de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) en ambos grupos, sin existir diferencias relevantes en ambas ramas de tratamiento, y tampoco en el grado de mejoría de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) a largo plazo.

En otro estudio publicado en el 2008⁷, en el que se analizan únicamente pacientes sometidos a adrenalectomía, se encuentra que, en los pacientes con HTA de larga evolución, con datos de remolado

Tabla 3
Tratamiento médico en el hiperaldosteronismo primario⁴⁶

	Espironolactona	Eplerenona
Vida media	24-58 horas	3-6 horas
Biodisponibilidad	Aumenta con comidas ricas en grasas	No se afecta por la ingesta
Metabolitos activos	Sí: canrerona	No
Eliminación	Renal	Hepática
Interacción farmacológica	No	Sí (CYP3A4)
Contraindicaciones	Hipertensión Enfermedad de Addison Uso concomitante con eplerenona	Cirrosis hepática severa Hipertensión Uso de inhibidores potentes de CYP3A4
Posología	Cada 24 horas	Cada 8-12 horas
Dosis de inicio	12,5/25 mg/día	50 mg/día
Dosis máxima	400 mg	100 mg
Efectos secundarios	Ginecomastia, disfunción eréctil y disminución de la lívido (varones); alteraciones menstruales (mujeres).	No descritos
Embarazo	Contraindicada (Categoría D)	Con precaución (categoría B)
Lactancia	Evitar	Evitar

CYP3A4: citocromo P450 3A4.

vascular, o ambos, las probabilidades de curación tras adrenalectomía son especialmente bajas. En este estudio prospectivo de 50 HAP intervenidos se encuentra una tasa de curación del 29,5%, y que un valor de corte de 9,12% para la *ratio* media/luz arterial proporcionó una sensibilidad del 64% y una especificidad del 100%, para la identificación de la curación postadrenalectomía y un valor de corte de 38 meses para la duración de la HTA proporcionó una sensibilidad del 49% y especificidad del 100%.

Resultados con una mayor fortaleza podemos obtener de un metaanálisis publicado en el 2015⁸ en el que se incluyen cuatro estudios con un total de 178 pacientes en la rama de adrenalectomía y 177 en la rama de tratamiento médico. No se encontraron diferencias significativas en la mejoría de la HVI entre el tratamiento médico y quirúrgico a largo plazo, tanto el tratamiento médico ($-7,1 \pm 4,8\%$) como el quirúrgico ($-12,5 \pm 5,1\%$) redujeron el índice de masa del VI, por lo que los autores concluyen que ambos tratamientos fueron igual de efectivos en la consecución del objetivo primario.

En otro trabajo dirigido a analizar la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, en una serie de 47 pacientes, 20 sometidos a adrenalectomía y 27 a tratamiento médico, se encontraron mejorías significativas en la respuesta de la insulina a una sobrecarga de glucosa, del *ratio* glucosa-insulina y del índice de HOMA tanto en el grupo de tratamiento médico como quirúrgico, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos⁵².

En una cohorte de 48 pacientes tratados con espironolactona a dosis medias de 33,3 mg/día, espironolactona redujo la PAS de 149,3 a 126,2 y la PAD de 88,2 a 78,3 al año de tratamiento, y de un 81% de pacientes con HVI, el 92% presentaron una mejoría significativa en el grado de hipertrofia, y un 41% la normalización. Los autores concluyen que en pacientes con HAP dosis bajas de espironolactona lograron una mejoría significativa de la HVI⁵³.

En otro estudio⁵⁴ se analizan los cambios en el grosor de la íntima media carotídea en una cohorte de 42 pacientes, 21 en la rama de tratamiento médico y 21 en el quirúrgico. Se objetivan reducciones de la íntima media carotídea de grado similar en los grupos de tratamiento a los seis años de seguimiento. Aunque la magnitud de la mejora en el primer año fue significativamente mayor en el grupo de adrenalectomía (en un 70%; $p < 0,05$); la diferencia (en un 27%) se convirtió en no significativa a los seis años. Los autores concluyen que, a largo plazo, la espironolactona en pacientes con HAP logró una reducción significativa del grosor de la íntima media, comparable con la producida por la adrenalectomía en las formas unilaterales.

Por lo que podemos ver con estos ejemplos, existe bastante evidencia que no demuestra una mayor eficacia del tratamiento quirúrgico frente al médico, ni en la mejoría de la HVI, de los

parámetros del metabolismo de la glucosa ni en el grosor de la íntima media carotídea.

Sin embargo, alguno de los estudios centrados en el análisis coste/beneficio que comparan ambos tratamientos estima un ahorro de 31.132 \$ canadienses por paciente a favor del tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico a largo plazo⁵⁵. Otro dato que apoya la selección del tratamiento quirúrgico como de elección en los pacientes más jóvenes.

Situaciones especiales en el HAP

Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides

En el hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides o hiperaldosteronismo familiar tipo 1^{1,56}, el tratamiento con glucocorticoides de acción prolongada, bien dexametasona o prednisona se considera el tratamiento de elección. Debe administrarse por la noche para suprimir el pico matutino de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), y el objetivo es normalizar la PA y las concentraciones de potasio. Las dosis medias de inicio son de 0,125-0,25 mg/día de dexametasona o 2,5-5 mg/día de prednisona. En algunos casos puede ser necesaria la asociación con espironolactona, eplerenona u otros fármacos para un adecuado control tensional¹. En los niños la dosis de glucocorticoide debe ajustarse según edad y peso, y en caso de ser necesaria la asociación con fármacos antihipertensivos, la eplerenona se considera de elección para evitar los efectos antiandrogénicos de la espironolactona que podrían afectar al crecimiento (tabla 4).

Hiperaldosteronismo primario en ancianos

Otro apartado a destacar es el HAP en ancianos, en estos pacientes apenas existe bibliografía previa sobre el CVA, por lo que se desconoce la distribución de formas unilaterales y bilaterales en este grupo de edad. Por otra parte, estos pacientes presentan un mayor riesgo de no curación tras la suprarrenalectomía y de complicaciones quirúrgicas⁵⁷. En un estudio reciente⁵⁷, en una cohorte de 1.691 pacientes jóvenes y 411 mayores de 65 años sometidos a suprarrenalectomía, encuentran que la tasa de curación es menor en el grupo de mayor edad (36 vs. 18%, $p = 0,005$), y que el riesgo de hipertensión (5 vs. 15%, $p = 0,002$) y deterioro de la función renal más elevado (12 vs. 27%, $p < 0,001$). Los autores concluyen que la adrenalectomía fue útil en pacientes de edad avanzada en términos de curación bioquímica y reducción del tratamiento antihipertensivo, pero la remisión de la hipertensión fue limitada en

Tabla 4
Situaciones especiales en el hiperaldosteronismo primario

	Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides	Hiperaldosteronismo en >65 años	Hiperaldosteronismo en el embarazo
Prevalencia	1% de HAP ¹ . Causa más frecuente de HTA monogénica	5–10% ⁵⁷	0.8% de las gestaciones ⁵⁸
Diagnóstico de sospecha	Niños o adultos jóvenes con HTA severa y/o refractaria y AF de HTA o ictus hemorrágico precoz	HTA refractaria/resistente y/o hipopotasemia.	HTA de difícil control, preeclampsia, hipopotasemia
Diagnóstico específico	Estudio genético para mutaciones en CYP11B1/CYP11B2	Aumenta el riesgo de falsos positivos en el <i>ratio</i> aldosterona/renina	Sospecha clínica + elevación de aldosterona y renina suprimida. No realizar test de confirmación ⁵⁸
Consideraciones especiales	Alto riesgo de ictus hemorrágico (18%, media de edad = 32 años)	La edad es un factor de riesgo de no curación tras la adrenalectomía ^{32,33} y de mayor riesgo de hiperpotasemia y deterioro de la función renal poscirugía ⁵⁷	Activación fisiológica del sistema renina angiotensina aldosterona durante el embarazo. Los estrógenos y progesteronas contrarrestan la acción de la ALD.
Tratamiento	Dexametasona 0,125–0,25 mg/día o prednisona 2,5–5 mg/día, por la noche	Espironolactona o eplerenona como 1.ª línea.	Metildopa 250–3.000 mg/día. Segunda línea: labetalol 100–2.400 mg/día

HAP: hiperaldosteronismo primario. AF: antecedentes familiares. HTA: hipertensión arterial. CYP11B1/CYP11B2: citocromo P450 B1/B2. ALD: aldosterona.

TABLAS 2, 3 y 4

esta población. Y que se debe tener especial precaución por el riesgo de insuficiencia renal posoperatoria e hiperpotasemia (tabla 4).

Hiperaldosteronismo primario durante el embarazo

En el HAP durante el embarazo, el tratamiento médico con alfa-metildopa se considera el tratamiento de elección⁵⁸. Las dosis empleadas oscilan entre los 250–3.000 mg/día. Como segunda línea se podría emplear el labetalol en dosis de 100–2.400 mg/día. La espironolactona está contraindicada por el riesgo de feminización si la descendencia es masculina y con la eplerenona hay pocos estudios. El tratamiento quirúrgico se reservaría para la HTA refractaria a tratamiento médico y en segundo trimestre del embarazo (tabla 4).

Conclusiones

La TC y la RM no son útiles para el diagnóstico de localización del HAP, lo que lleva a la necesidad de realizar un CVA en la mayor parte de los pacientes para seleccionar a aquellos que se podrían beneficiar del tratamiento quirúrgico. No obstante, se debe tener en cuenta que el CVA es un procedimiento complejo, invasivo, del que se tiene poca experiencia y se obtiene escaso éxito, con tasas de cateterización de un 30,5%, incluso en centros considerados de referencia. Por otra parte, sus resultados son difíciles de interpretar por la falta de consenso en los puntos de corte de los distintos parámetros que evalúan su eficacia.

La tasa de curación tras una adrenalectomía oscila entre el 30–50% en las distintas series. Se trata de una técnica no exenta de riesgos, entre ellos destacan por su frecuencia, la hiperpotasemia en el 16% y el desarrollo de enfermedad renal crónica en hasta un 20%.

Teniendo en cuenta las distintas causas del HAP, el tratamiento médico se considera de elección en más del 70% de los HAP. Existen fármacos seguros y eficaces, especialmente la espironolactona que, aunque se asocia con ginecomastia, es un antihipertensivo muy potente. En las formas de HAP localizado, en varios estudios se han observado resultados similares en cuanto a la mejoría de la HVI, del grosor de la íntima media carotídea y de la PAS y PAD entre el tratamiento médico y quirúrgico. El tratamiento médico también se considera generalmente de elección durante el embarazo, en mayores de 65 años y en las formas familiares.

Considerando todo ello, existen fuertes argumentos para recomendar, de forma general, el tratamiento médico en el HAP.

No obstante, en pacientes jóvenes con hiperaldosteronismo unilateral y bajo riesgo quirúrgico, y en aquellos centros con radiólogos intervencionistas expertos en el CVA, con tasas de cateterización elevadas y bajo riesgo de complicaciones que cuenten con un equipo quirúrgico con amplia experiencia en patología adrenal, se debería valorar el tratamiento quirúrgico como primera opción. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico parece ser más coste-efectivo, especialmente en pacientes jóvenes.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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 clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889–916.
- Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77:179–86.
- Young WF. Minireview: Primary aldosteronism - changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144:2208–13.
- 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.
- 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.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50:911–8.
- Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. 2008;51:1366–71.
- Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: Meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens*. 2015;28:312–8.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136:1227–35.
- Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, et al. Primary hyperaldosteronism: Effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg*. 2006;141:497–502.
- Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:645–51.
- Araujo-Castro M, Sampietro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2019;64:1–13.

13. Kempers MJE, Lenders JWM, van Outheusden L, van Der Wilt GJ, Kool LJS, Hermus ARMM, et al. Systematic review: Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151:329–37.
14. Zhu L, Zhang Y, Zhang H, Zhou W, Shen Z, Zheng F, et al. Comparison between adrenal venous sampling and computed tomography in the diagnosis of primary aldosteronism and in the guidance of adrenalectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4986.
15. Aono D, Kometani M, Karashima S, Usukura M, Gondo Y, Hashimoto A, et al. Primary aldosteronism subtype discordance between computed tomography and adrenal venous sampling. *Hypertens Res*. 2019;42:1942–50.
16. Sam D, Kline GA, So B, Leung AA. Discordance between imaging and adrenal vein sampling in primary aldosteronism irrespective of interpretation criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1900–6.
17. Wada N, Shibayama Y, Yoneda T, Katabami T, Kurihara I, Tsuiki M, et al. Lateralizing asymmetry of adrenal imaging and adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *J Endocr Soc*. 2019;3:1393–402.
18. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:150–6.
19. Rossi GP. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25:160–71.
20. Monticone S, Satoh F, Dietz AS, Goupil R, Lang K, Pizzolo F, et al. Clinical management and outcomes of adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2016;67:146–52.
21. Cesmebasi A, Du Plessis M, Iannatuono M, Shah S, Tubbs RS, Loukas M. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. *Clin Anat*. 2014;27:1253–63.
22. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling: The learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24:89–93.
23. Siracuse JJ, Gill HL, Epelboym I, Clarke NC, Kabutay NK, Kim IK, et al. The vascular surgeon's experience with adrenal venous sampling for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:1266–70.
24. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, et al. The adrenal vein sampling International study (avis) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1606–14.
25. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, et al. Adrenal venous sampling: Evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011;57:990–5.
26. Worth PJ, Kunio NR, Siegfried I, Sheppard BC, Gilbert EW. Characteristics predicting clinical improvement and cure following laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism in a large cohort. *Am J Surg*. 2015;210:702–9.
27. Benham JL, Eldoma M, Khokhar B, Roberts DJ, Rabi DM, Kline GA. Proportion of patients with hypertension resolution following adrenalectomy for primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:1205–12.
28. Vorselaars WCM, Nell S, Postma EL, Zarnegar R, Drake FT, Duh QY, et al. Clinical outcomes after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism. *JAMA Surg*. 2019;154:e185842.
29. Sellgren F, Koman A, Nordenström E, Hellman P, Hennings J, Muth A. Outcomes after surgery for unilateral dominant primary aldosteronism in Sweden. *World J Surg*. 2020;44:561–9.
30. Namekawa T, Utsumi T, Tanaka T, Kaga M, Nagano H, Kono T, et al. Hypertension cure following laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism is not universal: trends over two decades. *World J Surg*. 2017;41:986–90.
31. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: Factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:258–61.
32. BiLiGe WY, Wang C, Bao JRGL, Yu D, Min A, Hong Z, et al. Predicting factors related with uncured hypertension after retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16611.
33. Moo TA, Zarnegar R, Duh QY. Prediction of successful outcome in patients with primary aldosteronism. *Curr Treat Options Oncol*. 2007;8:314–21.
34. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:689–99.
35. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3965–73.
36. Park KS, Kim JH, Ku EJ, Hong AR, Moon MK, Choi SH, et al. Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:725–31.
37. Kim IY, Park IS, Kim MJ, Han M, Rhee H, Seong EY, et al. Change in kidney function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism: identification of risk factors for decreased kidney function. *Int Urol Nephrol*. 2018;50:1887–95.
38. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, Buffolo F, Satoh F, Sechi LA, et al. Renal damage in primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38:3–12.
39. Onohara T, Takagi T, Yoshida K, Iizuka J, Okumi M, Kondo T, et al. Assessment of postoperative renal function after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Int J Urol*. 2019;26:229–33.
40. Kaga M, Utsumi T, Tanaka T, Kono T, Nagano H, Kawamura K, et al. Risk of new-onset dyslipidemia after laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *World J Surg*. 2015;39:2935–40.
41. Liang KW, Jahangiri Y, Tsao TF, Tyan YS, Huang HH. Effectiveness of thermal ablation for aldosterone-producing adrenal adenoma: A systematic review and meta-analysis of clinical and biochemical parameters. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30:1335–42.
42. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: Outcomes after treatment. *Am J Hypertens*. 2010;23:1253–60.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
44. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
45. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;60:820–5.
46. Lechner B, Lechner K, Heinrich D, Adolf C, Holler F, Schneider H, et al. Medical treatment of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:R147–53.
47. Overdiek HW, Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. *Rev Drug Metab Drug Interact*. 1987;5:273–302.
48. Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:3–15.
49. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2001;19:353–61.
50. Wambach G, Helber A, Bönner G, Hummerich W, Meurer KA, Kaufmann W. Spironolactone in essential hypertension associated with abnormal aldosterone regulation and in Conn's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 1980;105:647–51.
51. Brown JJ, Davies DL, Ferriss JB, Fraser R, Haywood E, Lever AF, et al. Comparison of surgery and prolonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin. *Br Med J*. 1972;2:729–34.
52. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: A follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3457–63.
53. Ori Y, Chagnac A, Korzets A, Zingerman B, Herman-Edelstein M, Bergman M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1787–93.
54. Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Indra T, et al. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 2015;33:874–82.
55. Sywak M, Pasieka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg*. 2002;89:1587–93.
56. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev*. 2004;12:44–8.
57. Takeda M, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Naruse M, Takeda Y, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3620–9.
58. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77:148–60.