

Palabras clave

Hipertensión arterial, aldosteronismo primario, fisiopatología, escape mineralocorticoideo.

Abreviaturas utilizadas

ACTH: adenocorticotrofina
AP: aldosteronismo primario
APA: adenoma productor de aldosterona
GRA: aldosteronismo suprimible con glucocorticoides
HTA: hipertensión arterial

Síntesis Inicial

La producción excesiva y relativamente autónoma de aldosterona provoca hipertensión arterial no solo por la persistente retención hidrosalina con sobrecarga de volumen, sino por una acción directa sobre los mecanismos de vaso modulación.

A los efectos cardiovasculares deletéreos propios del estado de hipertensión arterial deben adicionarse los derivados de la acción directa de la aldosterona.

Si bien los mecanismos de hiperproducción de aldosterona no son conocidos en su totalidad, se ha podido detectar aumento de la respuesta a la adenocorticotrofina y mutaciones del gen del canal de Potasio, entre otras.

El AP constituye una de las causas más frecuentes de HTA endócrina cuya característica saliente es la producción excesiva y relativamente autónoma de aldosterona. Pocos años después de su descripción inicial por parte de Jerome W. Conn en 1954,¹ el aldosteronismo primario pasó a ser considerado una entidad muy poco frecuente que afectaba a menos del 2% de los hipertensos. No obstante, el conocimiento de la fisiopatología llevó a desarrollar métodos de detección capaces de poner de manifiesto el exceso primario de aldosterona antes del desarrollo de hipokalemia y, por lo tanto, detectar un mayor número de casos.

El reconocimiento del AP cobra importancia no solo por la posibilidad de detectar una patología potencialmente curable, sino también porque las consecuencias del exceso de aldosterona inducen a nivel cardiovascular una mayor severidad que la provocada por la hipertensión en sí misma.² De acuerdo con un número cada vez mayor de publicaciones el AP surge como la causa más común de HTA secundaria, con una incidencia que varía entre el 4 y el 10% de los pacientes hipertensos, según el estadio hipertensivo.³

La HTA, que sobreviene como consecuencia del exceso de aldosterona, depende, en primer lugar, de la acción sobre

sus receptores renales específicos, en las células de los túbulos colectores, en donde promueve la apertura de un mayor número de canales de sodio con el consecuente incremento de la reabsorción de sodio y, de forma secundaria, de cloro y de agua. Ello, posteriormente, induce aumento del volumen intravascular, sobrecarga e HTA. La sobrecarga de volumen es responsable, a su vez, de una mayor presión de perfusión sobre las células yuxtglomerulares y, por ende, supresión de la producción de renina. Por otra parte, la permanente retención de sodio se acompaña de cambios del gradiente eléctrico que tienden a ser neutralizados mediante la secreción de potasio hacia el lumen. La pérdida permanente de potasio puede desembocar en hipokalemia, hecho que depende de la severidad y del tiempo de evolución del aldosteronismo, así como también de la cantidad de sodio filtrada y del contrabalance de la pérdida, provocado por la misma hipokalemia.⁴

La persistencia de la sobrecarga de volumen lleva, a su vez, a un aumento de la resistencia vascular sistémica, probablemente vinculado con la producción de un compuesto endógeno, ouabaína-simil, cuyo papel en diversas formas de HTA sal-dependiente ha sido bien caracterizado. Más aún,

ha sido establecido con claridad el papel directo de la aldosterona como promotor de disfunción endotelial, sobre todo en estados de sobrecarga de sal (fig. 52-1).

La aldosterona produce, además, diferentes efectos circulatorios capaces de inducir un aumento de la resistencia vascular sistémica; así han sido puestos en evidencia efectos rápidos sobre células musculares vasculares mediados, entre otros, por aumento de la concentración intracitosólica de calcio.^{5,6} Más aún, un gran número de estudios han demostrado que el exceso de aldosterona por sí mismo tiene un efecto proinflamatorio y profibrótico que contribuye de manera significativa al daño vascular, cardíaco y renal, independiente del efecto en sí mismo de la HTA y exacerbado por la sobrecarga salina.⁶

En contraposición con lo que suele ocurrir en el hiperaldosteronismo secundario, es muy infrecuente el desarrollo de edemas. Esta condición ha sido adjudicada a un fenómeno conocido como escape de mineralocorticoides, provocado por el estímulo de la secreción del Factor Natriurético Auricular, por la disminución de la absorción proximal de Na⁺ dependiente del aumento de la presión de perfusión renal y por la expansión de volumen resultante que, a su vez, incrementa la carga de sodio en el túbulo y sobrepasa la capacidad de reabsorción inducida por la aldosterona.⁷

Si bien los mecanismos que llevan al exceso de producción de aldosterona no han sido dilucidados por completo, diversas investigaciones han logrado avanzar sobre el reconocimiento de parte de ellos en relación con la etiología.

Así, en la aldosteronismo idiopático la producción de aldosterona conserva su relación con el estímulo de Angiotensina II y las glándulas suprarrenales exhiben una hiperplasia difusa o micronodular que compromete la zona glomerulosa y, eventualmente, la fasciculata. No obstante, la producción descontrolada de aldosterona en esta condición es aún un

enigma. El APA, por su parte, suele mostrar una completa independencia funcional sin respuesta a la Angiotensina II, aunque hasta un 20% de ellos conservan esta relación. Muchas publicaciones han dado cuenta de que este comportamiento está vinculado con el tipo histológico.⁸ Los mecanismos implicados en la hiperproducción de aldosterona no son del todo conocidos; no obstante hay evidencias sobre la sobreexpresión de receptores ligados a Proteína G. Entre ellos pueden mencionarse los receptores de ACTH, hecho que vendría a explicar el ritmo circadiano de la producción de aldosterona en los APA, así como su supresibilidad con dexametasona.⁹

Otro de los aspectos que ha cobrado progresiva importancia es la detección de mutaciones activantes de los genes que codifican los canales de K⁺ que inducen proliferación celular y mayor producción de aldosterona. Estos hallazgos han sido verificados como mutaciones somáticas en APA y germinales en hiperplasias bilaterales.¹⁰

Otra de las formas de AP con base hereditaria y con un mecanismo fisiopatológico particular es el GRA o hiperaldosteronismo familiar de tipo I, descrito en 1966 por Sutherland y colaboradores. El GRA constituye una forma poco frecuente de AP, usualmente asociada con hiperplasia adrenal. Es causado por una mutación que lleva a la fusión (*crossover*) del gen CYP11B1, que codifica para la enzima 11β-hidroxilasa, con el del gen CYP11B2, que codifica para la enzima aldosterona sintetasa y da lugar a un gen anómalo, o gen quimera, que se expresa en la zona fasciculata, con lo que la síntesis de aldosterona queda bajo el control de la ACTH. Por lo tanto, puede ser suprimida por pequeñas dosis de glucocorticoides. El modo de presentación clínica es muy variable y en una misma familia pueden detectarse adultos con presión arterial normal o hipertensos severos, de inicio infantil o juvenil.

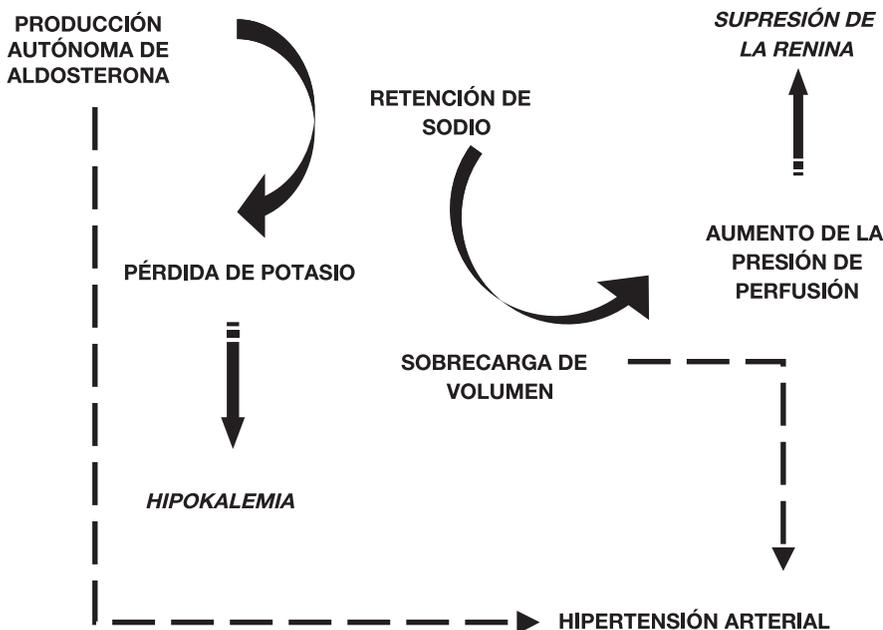


Figura 52-1: Fisiopatología de la Hipertensión Arterial en el Aldosteronismo Primario.

Bibliografía sugerida

1. Schteingart, D.E. The 50th anniversary of the identification of primary aldosteronism: A retrospective of the work of Jerome W. Conn. *J Lab Clin Med* 2005;145:12-16
2. Dluhy, R.G. y Williams, G.H. Aldosterone — Villain or Bystander? *N Engl J Med* 2004; 351: 8-10
3. Hannemann, A. y Wallaschofski, H. Prevalence of Primary Aldosteronism in Patient's Cohorts and in Population-based Studies – A Review of the Current Literature. *Horm Metab Res* 2012; 44: 157–162
4. Young, W.; Kaplan, N. y Rose, B. Clinical features of primary aldosteronism. In *Up-to-date*. Inc. 2012
5. Lösel, R.; Schultz, A.; Boldyreff, B. y Wehling, M. Rapid effects of aldosterone on vascular cells: clinical implications. *Steroids* 2004; 69: 575–578
6. Gaddam, K.; Pimenta, E.; Husain, S. y Calhoun, D.A. Aldosterone and Cardiovascular Disease. *Curr Probl Cardiol* 2009; 34: 51-84
7. Schrier, R. Aldosterone 'escape' vs. 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol* 2010 6: 61
8. Quinkler, M.; Lepenies, J. y Diederich, S. Primary Aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 263-271
9. Lacroix, A.; Bourdeau, I. y col. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol*. 2010; 73: 1-15
10. Choi, M.; Scholl, U.I. y col. K⁺ Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension. *Science* 2011; 331: 768-772