



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Hiperaldosteronismo primario y NT-proBNP.  
¿Un nuevo parámetro a considerar en el diagnóstico?

Primary hyperaldosteronism and NT-proBNP.  
Is it a new parameter to consider in the diagnosis?

Autor

**Abel GUIU PÉREZ**

Director

**José Luis CABRERIZO GARCÍA**

Co-directores

**Jesús CEBOLLADA DEL HOYO**

**María Carmen VICENTE DE VERA FLORISTÁN**

Facultad de Medicina  
Departamento Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Grado en Medicina  
Curso Académico 2019-2020

## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, agradecer al Dr. José Luis Cabrerizo García su apoyo y dedicación, la cual siempre se ha mantenido pese a las circunstancias tan difíciles que nos ha tocado vivir a todos, y en especial a los profesionales sanitarios en primera línea de fuego, durante los últimos meses de realización de este trabajo. Ha sido un placer tener la oportunidad de aprender de él no solo durante la realización del presente trabajo, sino también como tutor de prácticas; las cuáles fueron el origen de lo que finalmente plasmo en este trabajo.*

*También agradecer a mi familia y amigos su apoyo durante toda la carrera, tanto a los que siguen ahí como a los que se han ido; gracias por estar ahí cuando ha sido necesario.*

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	2
2. ABSTRACT .....	3
3. INTRODUCCIÓN .....	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
Diseño del estudio .....	17
Criterios de inclusión .....	17
Criterios de exclusión.....	17
Aspectos éticos.....	19
Análisis de costes .....	19
Procedimiento .....	19
Análisis estadístico.....	21
5. RESULTADOS ESPERADOS .....	22
6. DISCUSIÓN.....	28
7. CONCLUSIONES .....	32
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

## 1. RESUMEN

**Objetivo:** El algoritmo diagnóstico del hiperaldosteronismo primario está en constante debate. Hemos diseñado un proyecto de investigación que busque determinar si el valor del NT-proBNP y de otras variables pueden servir como ayuda diagnóstica en esta patología. De tal manera que, tras un screening positivo para hiperaldosteronismo primario, nos ayuden a decidir en qué pacientes es necesario hacer un test de confirmación, y en cuáles no, para llegar a un diagnóstico de certeza.

**Material y métodos:** se realizará un estudio descriptivo transversal con una muestra de pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario. Se dividirá la muestra en tres grupos en dependencia de los resultados obtenidos en el cribado y en la prueba confirmatoria, y se analizarán variables analíticas, epidemiológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas. La comparación de variables cuantitativas se realizará mediante el test de T de Student para muestras independientes o mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney en caso de no seguir una distribución normal. Las variables discretas se compararán mediante la prueba de la Chi cuadrado. Posteriormente se realizará un análisis de regresión logística multivariante para determinar qué variables se relacionan de forma significativa con una prueba de suero salino positiva.

**Resultados esperados:** Las variables continuas se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar; las variables cualitativas como distribución de frecuencias. Los valores se considerarán significativos con un valor  $p < 0,05$ . Los coeficientes serán estimados mediante Odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. En el análisis multivariante se incluirán aquellas variables que en el análisis univariante fueran estadísticamente significativas y/o se consideren clínicamente relevantes.

**Conclusiones:** El hiperaldosteronismo primario es una causa importante de hipertensión arterial secundaria así como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Es preciso el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, como el NT-proBNP, que pongan fin al infradiagnóstico e infratratamiento existente en la actualidad, tratando a su vez de evitar la iatrogenia que las pruebas confirmatorias pueden generar.

**Palabras clave:** Péptido natriurético cerebral; Aldosterona; Renina; Hiperaldosteronismo primario; Hipertensión secundaria.

## 2. ABSTRACT

**Objective:** The diagnostic algorithm of primary hyperaldosteronism is in constant discussion. We have designed a research project that seeks to determine if the value of NT-proBNP and other variables can serve as a diagnostic aid in this pathology. So, after positive screening for primary hyperaldosteronism, they help us decide in which patients it is necessary to do a confirmatory test, and in which not, to reach a certain diagnosis.

**Material and methods:** a descriptive transversal study will be carried out with a sample of patients with suspected primary hyperaldosteronism. The sample will be divided into three groups depending on the results obtained in the screening and in the confirmatory test; and analytical, epidemiological, electrocardiographic and echocardiographic variables will be analysed. The comparison of quantitative variables will be carried out using the Student's *t*-test for independent samples or using the non-parametric Mann-Whitney U test in case of not following a normal distribution. Discrete variables will be compared using the Chi square test. Subsequently, a multivariate logistic regression analysis will be performed to determine which variables are significantly related to a positive saline test.

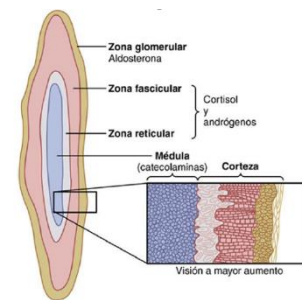
**Expected results:** Continuous variables will be expressed as mean  $\pm$  standard deviation; qualitative variables as frequency distribution. Values will be considered significant with a *p* value  $<0.05$ . The coefficients will be estimated using Odds ratio (OR) with 95% confidence intervals. In the multivariate analysis, those variables that in the univariate analysis were statistically significant and / or considered clinically relevant will be included.

**Conclusions:** Primary hyperaldosteronism is an important cause of secondary arterial hypertension as well as an independent risk factor for cardiovascular disease. The development of new diagnostic tools, such as the NT-proBNP, is necessary to put end to the current under-diagnosis and under-treatment, trying to avoid, at the same time, the iatrogenesis that confirmatory tests can generate.

**Keywords:** pro-brain natriuretic peptide; Natriuretic Peptide, Brain; Aldosterone; Renin; Primary Hyperaldosteronism; Secondary Hypertension.

### 3. INTRODUCCIÓN

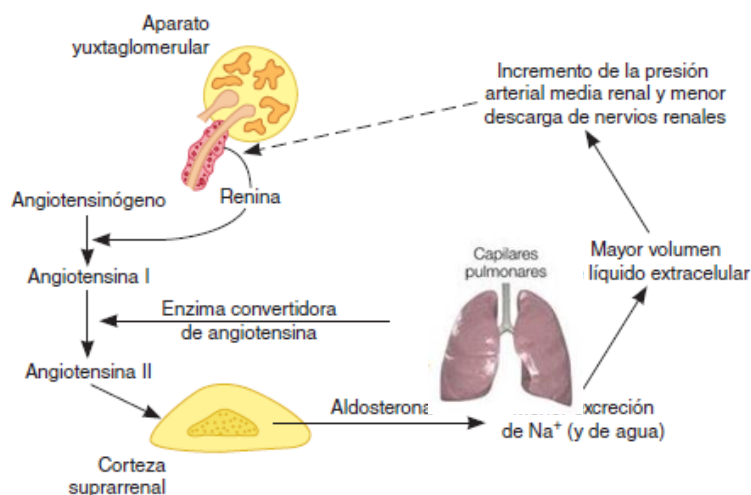
La aldosterona es una hormona secretada en la corteza de la glándula adrenal, en la pars glomerular (Figura 1). Esta hormona interacciona con los receptores de mineralocorticoides situados en el túbulo contorneado distal, regulando así la reabsorción de sodio y, por tanto, el volumen plasmático. Dicha interacción provoca la activación de las bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa localizadas en esa zona de la nefrona distal, por lo que paralelamente se secreta potasio a la orina (1).



**Figura 1. Secreción de hormonas de la corteza suprarrenal en sus distintas zonas y secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal (2)**

De forma fisiológica, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es el principal regulador de la producción de aldosterona. Así, cuando la mácula densa glomerular del riñón detecta una disminución de sodio o de volumen plasmático, se secreta renina por las células yuxtglomerulares. La renina sintetizada actúa sobre el angiotensinógeno sintetizado por el hígado y lo transforma en angiotensina I, la cual a su vez se transforma en angiotensina II por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Finalmente, la angiotensina II estimula a las células de la pars glomerular de la corteza suprarrenal para liberar aldosterona a la sangre (3, Figura 2).

La angiotensina II también es un péptido importante para el mantenimiento de la presión arterial. Induce por sí misma vasoconstricción, aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo contorneado distal y estimula la liberación de vasopresina que provoca reabsorción de agua. Un exceso de potasio puede actuar potenciando el efecto de la angiotensina II (3).



**Figura 2. Eje renina-angiotensina-aldosterona (5, modificado).**

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se define como la producción inadecuadamente elevada de aldosterona en el contexto de una renina plasmática baja y un volumen plasmático elevado. Esto es consecuencia de una secreción de dicha hormona, por parte de las glándulas suprarrenales, de manera autónoma e independiente de su regulación principal (el sistema renina-angiotensina-aldosterona) (6).

Aunque se está avanzando en el conocimiento de la patogénesis, ésta todavía está pobremente establecida, habiéndose identificado apenas algunos genes en formas familiares (4).

Inicialmente, el exceso de aldosterona provoca una expansión de volumen debido a la retención de sodio. No obstante, el HAP cursa sin edemas puesto que se produce el llamado “fenómeno de escape de la aldosterona” cuyo mecanismo no es bien conocido. Algunos mecanismos propuestos son el incremento de los péptidos natriuréticos atriales, la disminución de los cotransportadores de sodio-cloro en el túbulo distal y la natriuresis presora (3).

De la misma forma, el aumento en la excreción de potasio pone en marcha mecanismos compensadores que hacen que en muchos casos estos pacientes cursen con normokaliemia, o que la hipokaliemia no se manifieste hasta que se le prescriben diuréticos. Por ello, la prevalencia de la hipokaliemia en pacientes con HAP se sitúa actualmente en tan solo un 10-40% de ellos (3).

El HAP se puede dividir en dos subtipos principales. Por un lado el hiperaldosteronismo idiopático (hiperplasia bilateral idiopática) que representa alrededor del 60-70% del total. Por otro lado la Enfermedad de Conn (adenoma productor de aldosterona unilateral), menos prevalente y que supone aproximadamente un 30-40% de los casos de HAP (6). Otras formas menos frecuentes de hiperaldosteronismo son el hiperaldosteronismo familiar, los carcinomas adrenales y la hiperplasia unilateral (3, 7).

Respecto a las diferencias clínicas entre las distintas formas, pese a que se ha podido observar que los adenomas tienen en general cifras de TA más elevadas y es más frecuente la hipokaliemia que en la hiperplasia bilateral, estas diferencias no han resultado ser clínicamente significativas (3).

El HAP es la primera causa de hipertensión arterial (HTA) secundaria, situándose la prevalencia en torno al 10% del total de los pacientes hipertensos (5-13% según los diferentes estudios). A su vez, el HAP es responsable de alrededor de un 20% de los

pacientes que tienen hipertensión resistente y de aproximadamente un 18% de los pacientes que poseen una hipertensión severa con cifras de TAS  $\geq 180$  y/o TAD  $\geq 110$ , aunque es variable según los diferentes estudios. Esta amplitud en los rangos de prevalencia puede ser debida a la variación en los criterios utilizados por los diferentes estudios tanto en el cribado como en las pruebas confirmatorias. Pese a ello, lo que sí es claro es que la prevalencia de HAP es superior a lo que se pensaba anteriormente (1).

A su vez, en pacientes con HAP se ha objetivado en algunos estudios una prevalencia de enfermedad cardiovascular de hasta el 9,4%, siendo significativamente más alta que los controles con misma edad, sexo y cifras de presión arterial. De esta manera, la evidencia actual sugiere que el HAP incrementa el riesgo cardiovascular por encima de aquellos pacientes que presentan HTA esencial, produciéndose una mayor tasa de morbimortalidad incluso después de haber disminuido las cifras de tensión arterial. En este sentido, incluso en familiares de pacientes con HAP que todavía no han desarrollado HTA también se ha evidenciado un mayor riesgo cardiovascular (4, 6, 8).

Así, la tasa de infartos e ictus en pacientes con HAP es mayor que en pacientes con HTA esencial. Además, en comparación a su edad y sexo se ha identificado mayor hipertrofia ventricular concéntrica, peor función diastólica y mayor desarrollo de fibrosis miocárdica que contribuye a la aparición de muerte súbita y arritmias como fibrilación auricular (FA). Respecto a la FA, esta se produce incluso en pacientes con normokaliemia, por lo que posiblemente sea consecuencia de la remodelación cardíaca producida en el HAP (9, 10, 11). También se ha identificado una mayor prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en pacientes con HAP (12), lo cual a su vez puede derivar según algunos estudios en una menor precisión de las pruebas diagnósticas del mismo (13).

Además del riesgo de enfermedad cardiovascular, los pacientes con HAP también tienen una mayor incidencia de proteinuria, fracturas osteoporóticas y depresión, estas dos últimas con especial repercusión en la calidad de vida (14).

Por todo ello, el hiperaldosteronismo primario incrementa el riesgo de muerte cuando se compara con pacientes con hipertensión esencial (1). Así, se ha llegado a proponer incluso realizar un cribado sistemático de HAP en pacientes con HTA esencial, pero actualmente las guías clínicas no lo recomiendan por no ser costo-efectivo. En cuanto a los diferentes subtipos de HAP actualmente no se han encontrado diferencias entre pacientes con HAP unilateral y bilateral (15).



Algunas de estas comorbilidades podrían deberse a la asociación con la cosecreción de cortisol que se produce, pero fundamentalmente se cree que es debido al efecto de la activación del receptor de mineralocorticoides por parte de la aldosterona en el contexto de un volumen plasmático expandido. Además, la simple normalización de la presión arterial no sería suficiente para reducir la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y renal, siendo necesaria la neutralización de los efectos patológicos del receptor de la aldosterona (1).

En este sentido, son factores de riesgo cardiovascular ampliamente reconocidos la edad, el sexo, la cifra de presión arterial, la duración de la hipertensión, los hábitos tabáquicos, los hábitos enólicos, la cifra de creatinina, la historia de dislipemia, la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma (ECG). Pero a su vez, también se ha visto que la hipopotasemia, la lateralización de la cateterización de venas suprarrenales (adenoma unilateral) y las cifras muy elevadas de aldosterona plasmática ( $> 125$  ng/dl) se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de problemas cardiovasculares si se analizan tras ajustar estos factores de riesgo cardiovascular conocidos. Así, algunos estudios sugieren que se utilice esta cifra de aldosterona plasmática como screening junto al cociente aldosterona-renina (ARR) ya que puede predecir los pacientes que tienen un mayor riesgo CV; no obstante, esta cifra debería validarse en otros países puesto que la prueba no está lo suficientemente estandarizada (16).

Por todo ello, una precoz identificación y un correcto tratamiento de esta patología que logre el bloqueo de los efectos patológicos mediados por la aldosterona sobre el receptor de mineralocorticoides son fundamentales, bien mediante tratamiento médico en el caso de la hiperplasia bilateral o bien mediante adrenalectomía unilateral vía laparoscópica en el caso de los adenomas unilaterales. Además, al igual que en la hipertensión arterial esencial debe recomendarse la restricción del sodio de la dieta ( $< 5$  g/día de sal o  $< 2$  g/día de sodio) al ser efectiva en la reducción de la presión arterial y en el incremento de la acción de los fármacos antagonistas de aldosterona (15, 17).

Así mismo, es importante que el tratamiento se efectúe correctamente, y algunos estudios recientes han encontrado que el riesgo cardiovascular solo desciende en pacientes con HAP tratados con antagonistas de la aldosterona si se ajusta a dosis adecuadas, habiéndose propuesto las cifras de actividad de renina plasmática (ARP) no suprimidas ( $>1$  ng/ml/h) como posible patrón para monitorizar el tratamiento, ya que se ha observado que en estos

pacientes, que son los que reciben mayores dosis, sí que se objetiva un descenso del riesgo cardiovascular (14).

A pesar de lo comentado, esta patología todavía está hoy infradiagnosticada y por tanto infratratada; llegándose a estimar que tan solo 1 de cada 550 pacientes con HAP en Estado Unidos es correctamente diagnosticado y tratado de su patología (4).

En este sentido, en vista a las implicaciones cardiorrenales y cerebrovasculares que tiene el HAP cuando no se trata adecuadamente, y puesto que el screening del mismo es simple y asumible económicamente, todos los profesionales encargados de atender a pacientes con HTA, y especialmente los Médicos de Atención Primaria (MAP), deberían implementar el screening del mismo a los pacientes apropiados, con el objetivo de detectar aquellos pacientes que deban ser derivados a centros de referencia donde llevar a cabo las últimas fases del diagnóstico y subtipificación del HAP que, a diferencia del screening, son algo más complejas. Sin embargo, actualmente el cribado de hiperaldosteronismo primario todavía no se efectúa en todas las ocasiones en que se debería.

Así, puesto que la mayoría de pacientes no presentan hipokaliemia, pese a ser esta muy sugestiva de HAP, las últimas recomendaciones de las guías de práctica clínica coinciden en que el despistaje de HAP no debería restringirse a pacientes con hipertensión e hipokaliemia (espontánea o inducida por diuréticos), debiendo ampliarlo a aquellos con hipertensión resistente (entendiéndose por la misma aquellos que reciben al menos 3 fármacos a dosis adecuadas, incluyendo un diurético), hipertensión de inicio temprano (< 40 años), hipertensión grave (grado 2-3), hipertensión con una masa adrenal vista por prueba de imagen, hipertensión y una historia familiar de HTA de inicio temprano, hipertensión e historia familiar de accidente cerebrovascular en < 40 años o hipertensos con un familiar de primer grado con HAP. Además, algunas guías también incorporan a pacientes con HTA y SAHS, puesto que recientes estudios han evidenciado una mayor prevalencia de HAP en estos pacientes; esto se debe a que la reabsorción de sodio y agua mediada por el exceso de aldosterona origina un aumento de volumen de tejidos blandos que a nivel de las vías respiratorias superiores, en aquellos pacientes predispuestos, puede precipitar su colapso y desencadenar dicha patología (4, 15, 6).

En cuanto al screening de HAP, existe controversia entre qué parámetros usar. El ratio aldosterona (en ng/dl) dividido entre actividad de renina plasmática (en ng/ml/h) (ARR) está ampliamente recomendado por las actuales guías como única determinación

para el cribado. No obstante, algunos estudios recomiendan determinar previamente por separado la actividad de renina plasmática (ARP) y el nivel de aldosterona (ALD) para evitar falsos positivos que pudieran producirse cuando la ARP está muy suprimida (por debajo de 0,6 ng/ml/h) y dar un cociente aldosterona dividido entre actividad renina plasmática (ARR) falsamente elevado; lo que ocurre con el uso de fármacos como betabloqueantes, agonistas alfa-2 adrenérgicos de acción central, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o ciertas situaciones como hiponatremia, edad avanzada o insuficiencia renal entre otros.

Los valores que se aceptan para dar como positivo el screening son:

- ARR (Cociente aldosterona / actividad de renina plasmática)  $\geq 20$  ng/dl/ng/ml/h; este criterio es el recomendado por las guías europeas actualmente. Al utilizar conjuntamente el ARR con la ALD  $> 15$  ng/dl podría incrementarse el rendimiento diagnóstico, puesto que la probabilidad de padecer HAP con una ALD  $> 15$  ng/dl es más elevada.
- ALD  $\geq 10$  ng/dl + ARP  $< 1$  ng/ml/h, para evitar alteraciones del cociente.

Se recomienda corregir previamente la hipokalemia, ya que esta puede inhibir la producción de aldosterona. También hay que evitar una restricción excesiva de sodio para no provocar un aumento de la ARP. Además, según las Guías Europeas de Endocrinología, la extracción para el screening debe hacerse por la mañana, a las 2 horas de haberse levantado de la cama.

A su vez, para evitar interferencias farmacológicas sobre el cociente, se recomienda retirar diuréticos y antialdosterónicos al menos 4 semanas antes y el resto de antihipertensivos que interfieren en las mediciones 2 semanas antes, y sustituirlos por otros con mínimo efecto sobre el cociente: alfabloqueantes, hidralazina y/o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. Sin embargo, este cambio no es posible en ocasiones en la práctica clínica por empeoramiento de la tensión arterial u otras complicaciones que aparecen hasta en el 50% de las ocasiones (4, 15, 18).

Actualmente las guías recomiendan para el cribado el ARR en sedestación, por ser mucho más costo-efectivo para el paciente puesto que se puede realizar ambulatoriamente. Además, el ligero descenso del poder del test que se había identificado inicialmente, respecto a si este era realizado en decúbito, se ha conseguido solventar modificando el punto de corte a 19 en lugar de 23 ng/dl/ng/ml/h, puesto que se aumenta la sensibilidad de

la prueba del 57,1% al 85,7 % a costa tan solo de reducir la especificidad del 92,3% al 89,7%, teniendo en cuenta además que se trata de un test de screening. Así, los estudios comprobaron la correlación existente entre los valores de ARR en decúbito, en sedestación y en bipedestación, viéndose que, puesto que la renina sufre un mayor incremento que la aldosterona cuando el paciente pasa del decúbito a la sedestación, si se modificaba el punto de corte se conseguía mejorar el rendimiento del test (19).

Una vez el screening ha resultado positivo, estos pacientes deberían ser remitidos a un especialista para la realización de un test confirmatorio de PA (Tabla 1). Entre los mismos existe controversia sobre cuál puede ser más adecuado, y no existe consenso general sobre que test es superior.

Tanto el test de fluidrocortisona como la infusión de suero salino y la sobrecarga oral de sodio tienen las desventajas de que provocan una sobrecarga de volumen; además, el test de fluidrocortisona también produce hipopotasemia. Algunos autores proponen la supresión con fluidrocortisona como el test gold standard, pero el hecho de que este sea más difícil de realizar de forma segura y precise ingreso hace que en la mayoría de las ocasiones se realice una sobrecarga salina con suero fisiológico intravenoso (0,9%), administrando 2 litros durante un periodo de 4h y midiendo a posteriori la aldosterona sérica, la cual no se suprime en pacientes con HAP, algo que sí se produce en aquellos individuos que no padecen dicha entidad (20).

Este test ofrece una alternativa al test de fluidrocortisona destacable, de confianza, mucho menos complicada, más eficiente y que no requiere hospitalización. Actualmente esta prueba confirmatoria también se recomienda realizarla en sedestación, puesto que se aumenta la sensibilidad de la prueba a la vez que se mantiene la especificidad, obteniendo una baja tasa de falsos positivos y de resultados no concluyentes. La mejora en la sensibilidad cuando la prueba de sobrecarga de suero fisiológico intravenoso se realiza en sedestación podría deberse a que los niveles de aldosterona son más altos en posición vertical (19).

Tradicionalmente se hablaba de un valor predictivo positivo del 92%, con una sensibilidad y especificidad del 90% y 84% respectivamente, aunque otros estudios más recientes incluso han conseguido demostrar una sensibilidad del 90,4% con una especificidad del 95,9% cuando se usan puntos de corte en torno a 10 ng/dl de concentración de aldosterona y el test se realiza en sedestación (20, 21, 22).

Algunos estudios han propuesto como punto de corte 5,75 ng/dl (161 pmol/L) de aldosterona plasmática, con una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 94,1%, priorizándose la especificidad sobre la sensibilidad al tratarse de un test de confirmación (23). No obstante, la evidencia todavía es escasa y en la actualidad las guías tan solo recomiendan un punto de corte situado entre los 5-10 ng/dl (140-280 pmol/L) de aldosterona plasmática (15).

En los últimos años también ha aparecido el test confirmatorio de captopril, el cual se basa en que en personas sanas hay una disminución de la aldosterona y un incremento de las concentraciones de renina después de que se inhiba la enzima convertidora de angiotensina, lo cual produce un descenso del ARR que no ocurriría en pacientes con HAP. Este test es bien tolerado y no causa hipotensión o cambios de potasio relevantes, por lo que podría ser una alternativa en pacientes en los que no se pueda realizar la sobrecarga de volumen que el resto de test confirmatorios producen por su patología de base (24).

Pese a ello, este test está todavía menos estandarizado y genera resultados equívocos, puesto que algunos estudios han podido comprobar que, aunque en personas sanas se produce un claro descenso del ARR, este es menos evidente en pacientes con HTA esencial que presentaban un screening ARR positivo, pero pruebas confirmatorias negativas, superponiéndose en un 88% el nivel de ARR post supresión con captopril con el de pacientes con HAP. Esto ocurre especialmente en aquellos pacientes con hipertensión esencial con renina baja que responden pobremente a los IECA y que se sugiere que puedan tener alguna alteración en el sistema R-A-A, incluso pese a haber retirado los fármacos antihipertensivos que interfieren con el eje R-A-A 2 semanas antes.

Así, la especificidad del test de captopril es de baja a moderada y aunque mejora algo la discriminación de ARR que el nivel basal de ambos subgrupos previo a la administración de captopril (screening), desde un punto de vista clínico no existen diferencias significativas (24).

Por otra parte, existe un grupo de pacientes en los que actualmente las guías de práctica coinciden en que no sería preciso la realización de un test de confirmación y el diagnóstico puede ser establecido directamente con el test de screening. No obstante, han de cumplir necesariamente 3 criterios:  $ALD > 20\text{ng/dl}$ ,  $ARP < 1\text{ ng/ml/h}$  e hipokaliemia. Así, esto suele ser poco frecuente ya que la hipokaliemia sólo se da en el 40% de estos pacientes (4, 15).

**Tabla 1. Comparativa test confirmatorios HAP (20).**

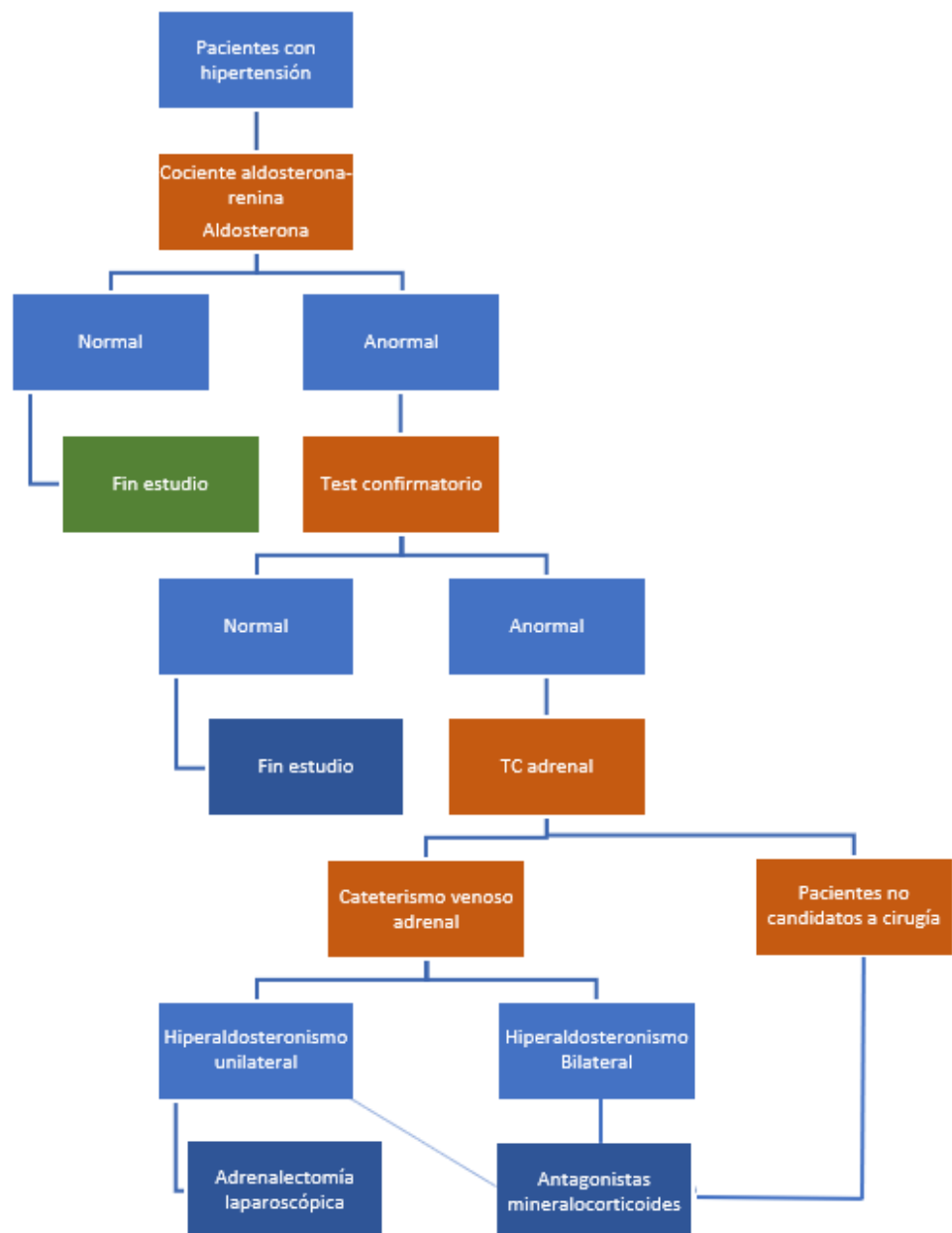
<b>Test</b>	<b>Metodología</b>	<b>Punto de corte positivo conservador</b>	<b>Punto de corte positivo permisivo</b>
<b>Supresión sodio oral</b>	Incrementar sodio de la dieta a >200 mmol/día durante 3-4 días  Medir durante 24h el sodio en orina, creatinina y el ratio de excreción de aldosterona en el día 3 o 4	Ratio de excreción de aldosterona en 24h >12-14 µg	Ratio de excreción de aldosterona en 24h >10 µg
<b>Supresión suero salino intravenoso</b>	Infusión de 2l de suero salino fisiológico durante 4h  Medir actividad de renina plasmática y aldosterona antes y después de la infusión	Nivel de aldosterona postinfusión >10 ng/dl	Nivel de aldosterona postinfusión >5 ng/dl
<b>Supresión con fludrocortisona</b>	Administrar 0,1 mg de fludrocortisona cada 6h durante 4 días mientras se mantiene un potasio sérico normal y una dieta de alto contenido en sodio Medir actividad de renina plasmática y aldosterona sérica en sedestación el 4º día por la mañana	Aldosterona >6 ng/ dl con una ARP <1 ng/ ml/ h	
<b>Test de captopril</b>	Administrar 25 mg de captopril oral después de permanecer 1 h sentado  Medir actividad de renina plasmática, aldosterona plasmática y cociente concentración aldosterona- actividad renina plasmática antes y 1h y 2h después de administrar el captopril en sedestación	Menos del 30% de supresión de aldosterona respecto al nivel de base, mientras ARP permanece suprimida  Alternativa: ARR postcaptopril >30 ng/ dl/ ng/ml/ h	ARR postcaptopril >20 ng/ dl/ ng/ml/ h

Una vez el paciente es diagnosticado definitivamente de hiperaldosteronismo primario, tras haberle sometido a las pruebas de screening y confirmatorias comentadas, es preciso la realización de una tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales en todos los casos, puesto que debe descartarse en primer lugar un tumor maligno de la glándula, situación que se produce en un 2-3% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario. Además, es de utilidad para visualizar la morfología de las venas suprarrenales en caso de que se decida posteriormente realizar un cateterismo de las mismas (19).

Solo en aquellos pacientes que sean candidatos a cirugía, se realizará dicho cateterismo de venas suprarrenales bilateral con el objetivo de determinar el índice de lateralización entre ambas glándulas, para así precisar si se trata de un adenoma unilateral susceptible de tratamiento quirúrgico (índice de lateralización >4, zona gris 3-4) o por el contrario se trata

de una hiperplasia bilateral (índice de lateralización <3) susceptible de tratamiento médico y que puede no ser visible en la TC previa debido a su baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del subtipo de hiperaldosteronismo primario (87% y 71% respectivamente) (19, 25).

A pesar de ello, las guías actuales recomiendan que se puede evitar el cateterismo de venas suprarrenales y proceder directamente a realizar una adrenalectomía unilateral en pacientes menores de 35 años, con un fenotipo de hiperaldosteronismo claro (por ejemplo gran elevación en la concentración de aldosterona junto a hipopotasemia) y una TC que demuestre un adenoma unilateral >10 mm con una glándula adrenal contralateral normal. De la misma manera a lo que ocurría en el cribado y en las pruebas confirmatorias, la medicación antihipertensiva debe modificarse siguiendo unas pautas semejantes (26, 27).



**Algoritmo 1. Procedimiento diagnóstico HAP.**

Pese a todo lo mencionado, existe en la actualidad un constante debate sobre el algoritmo diagnóstico del HAP (Algoritmo 1), con el objetivo de clarificar en qué pacientes y qué pruebas son las más costo-efectivas en la práctica clínica actual.

Es muy bien conocido la elevación en sangre periférica del NT-proBNP en situaciones de insuficiencia cardíaca, puesto que es un péptido que se genera al transformar el proBNP, secretado por las células cardíacas cuando estas se ven sobrecargadas, en BNP, el cual tiene acción diurética (disminuye la reabsorción de ClNa y agua en el túbulo distal y en el conducto colector) y vasodilatadora (Figura 3). No obstante, se ha podido comprobar que estos valores de BNP también aumentan su concentración en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo; y algunos estudios también han podido demostrar que pacientes con HAP tienen unos niveles significativamente más altos de adrenomedulina, péptido natriurético atrial (ANP) y péptido natriurético cerebral (BNP) que pacientes sanos y pacientes con HTA esencial con renina baja, esto último especialmente interesante pues son este grupo de pacientes en los que más falsos positivos puede haber al realizar un screening con ARR (28, 29).

Además de la propia acción diurética y vasodilatadora, estos péptidos natriuréticos intervienen inhibiendo la secreción de renina, y con ello la formación de angiotensina II, lo que también reduce la reabsorción en los túbulos renales. Así, todas estas acciones en conjunto aumentan la excreción urinaria, lo que contribuye a normalizar el volumen plasmático, pudiendo jugar un papel importante en el “fenómeno de escape” como ya se ha comentado anteriormente (3).

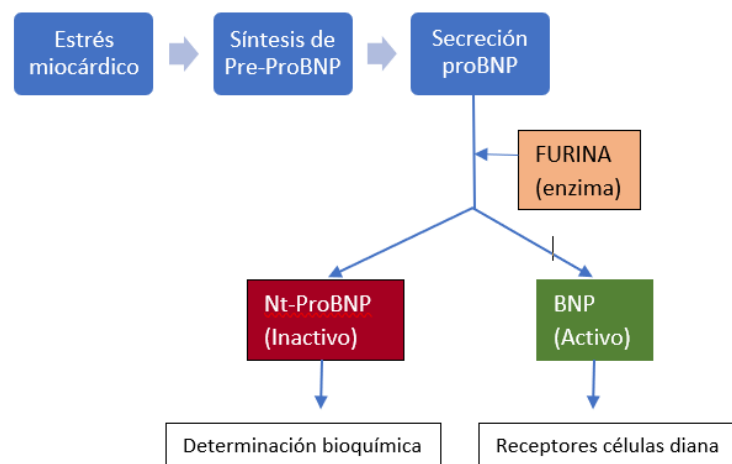


Figura 3. Síntesis BNP.

Se cree que estos péptidos se sintetizan también en parte en la corteza adrenal, cuya síntesis se ve incrementada en los pacientes con HAP, además de secretarse como mecanismo compensador al incremento de presión arterial, volumen plasmático y modificaciones



cardiovasculares consecuentes al incremento de aldosterona. Por el contrario, se ha observado una disminución de su síntesis con el correcto tratamiento del mismo (28, 29). Otras situaciones donde pudiera elevarse el NTproBNP, y que por tanto deberían ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los valores del mismo, serían la tirotoxicosis, pacientes ancianos, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada (30, 31, 32, 33, 34).

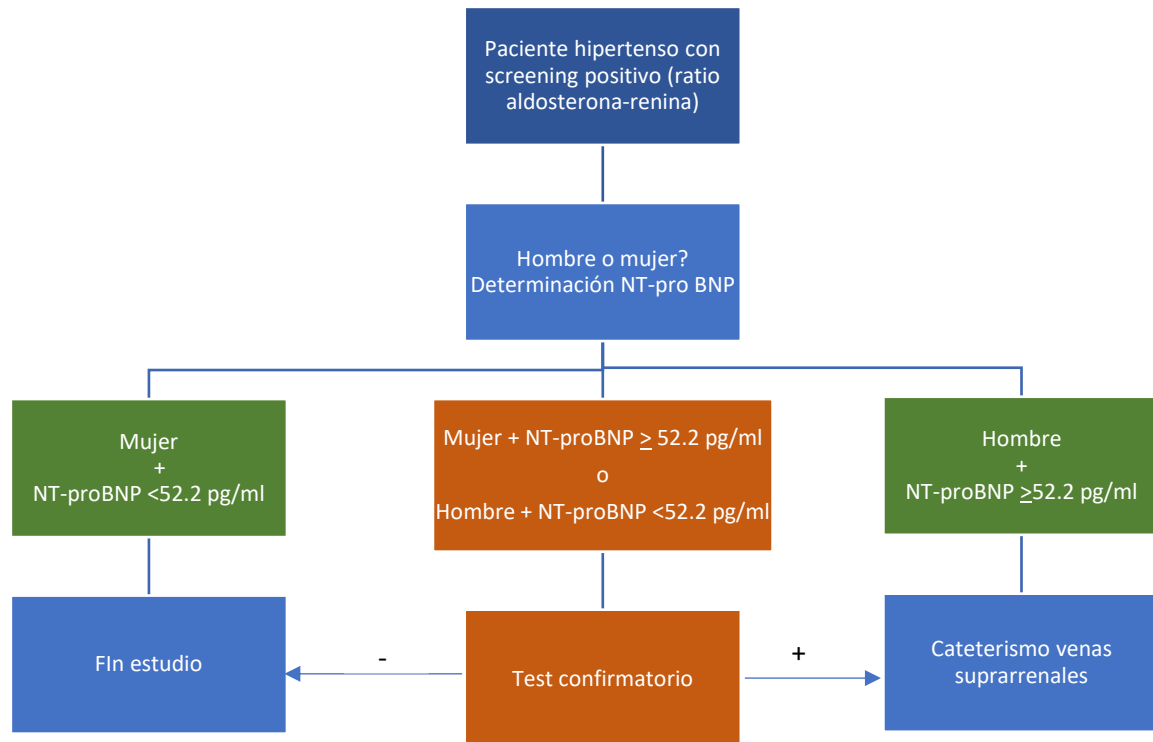
Basándose en estos conocimientos previos, algunos estudios han propuesto el diseño de un nuevo algoritmo diagnóstico donde el valor del NT-proBNP tenga un papel primordial en cuanto a la selección de aquellos pacientes en los que las pruebas de confirmación diagnóstica de hiperaldosteronismo podrían omitirse tras un cribado de HAP positivo realizado con ARR, el cual ha demostrado una mayor sensibilidad que el nivel de aldosterona y una mayor especificidad que la actividad de renina plasmática. De esta manera, se conseguiría afinar el tipo de paciente que más se va a beneficiar de un test confirmatorio, tratando de evitar aquellos innecesarios y reduciendo las potenciales complicaciones que pueden darse en dichos pacientes como consecuencia de la sobrecarga de volumen a la que se les somete durante la prueba de suero salino IV, la más usada como ya se ha mencionado anteriormente (35).

En el citado estudio, tras la realización de los análisis multivariantes, se llegó a la conclusión final de que el sexo masculino y un nivel de NTproBNP por encima de la mediana (52,2 pg/ml) eran factores predictores de un test de suero salino positivo y por tanto de diagnóstico de HAP. De esta manera, se dividió a los pacientes en 3 grupos:

1. Pacientes sin factores predictores positivos de tener un test salino patológico o grupo de baja probabilidad (mujer y NT-proBNP <52 pg/ml)
2. Pacientes con 1 factor predictor o grupo de intermedia probabilidad (mujer o NT-proBNP <52,2 pg/ml)
3. Pacientes con 2 factores predictores o grupo de alta probabilidad (hombre y NT-proBNP  $\geq$  52,2 pg/ml)

Así, se observó que en el grupo 3 (de alta probabilidad) el 93% de los pacientes tenían un test de suero salino positivo, mientras que tan sólo el 24% de los pacientes incluidos en el grupo 1 (de baja probabilidad) tenían un test de suero salino positivo. Por ello, los autores propusieron el algoritmo que a continuación se expone (**Algoritmo 2**); el cuál según los resultados del estudio podría evitar un 45% de los test confirmatorios, siendo por tanto

mucho más costo-efectivo y suponiendo un gran beneficio para los pacientes como ya se ha expuesto (35).



**Algoritmo 2. Nuevo algoritmo diagnóstico de HAP propuesto basado en sexo y NT-proBNP (35).**

En este contexto, hemos planteado un proyecto de futuro trabajo de investigación que busque determinar si el valor del NT-proBNP y de otras variables pueden servir como ayuda diagnóstica del hiperaldosteronismo primario. Se trata de una prueba ampliamente accesible, económica y poco perjudicial para el paciente, puesto que solo se requiere una extracción de sangre para su determinación semejante a la requerida para realizar el test de confirmación más ampliamente utilizado en la actualidad, la sobrecarga con suero salino.

Para ello, el futuro trabajo de investigación buscará determinar en nuestro medio si el NT-proBNP está significativamente más elevado en aquellos pacientes con hiperaldosteronismo primario confirmado mediante el test de sobrecarga con suero salino con respecto a los pacientes con test de screening positivo pero con un resultado de sobrecarga salina negativa.

Esto serviría para ver qué pacientes con screening positivo son candidatos a la confirmación con suero salino y ver en cuáles esta prueba puede omitirse, evitando así potenciales efectos secundarios que por la comorbilidad de estos pacientes pudieran derivarse.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizará un estudio descriptivo transversal en el que a aquellos pacientes incluidos en el mismo se les realizará una determinación de NT-proBNP en sangre justo antes de comenzar el test confirmatorio de HAP con infusión de suero salino fisiológico.

### Criterios de inclusión

Se seleccionarán durante el periodo de tiempo de un año consecutivo pacientes hipertensos con sospecha de hiperaldosteronismo primario en estudio por la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa.

En cuanto a los criterios de sospecha de hiperaldosteronismo primario que deben presentar los pacientes para ser candidatos a realizar test de screening se encuentran:

- HTA + hipokaliemia (espontánea o inducida por diuréticos)
- Hipertensión resistente (entendiéndose por la misma aquellos que llevan al menos 3 fármacos a dosis adecuadas, incluyendo un diurético)
- Hipertensión de inicio temprano (< 40 años)
- Hipertensión grave (grado 2-3)
- Hipertensión con una masa adrenal vista por prueba de imagen
- Hipertensión y una historia familiar de HTA de inicio temprano o accidente cerebrovascular en < 40 años
- Hipertensos con un familiar de primer grado con HAP
- Hipertensos con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS)

A los pacientes con sospecha de HAP se les realizará el siguiente test de screening: aldosterona/actividad de renina plasmática  $\geq 20$  ng/dl/ng/ml/h + aldosterona  $\geq 15$  ng/dl.

### Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión se exponen en la **Tabla 2**. Se tendrán en cuenta fundamentalmente todos aquellos factores que puedan incrementar los niveles de NT-proBNP.

**Tabla 2. Criterios de exclusión.**

- Pacientes que rechacen participar en el estudio o no firmen el consentimiento informado
- Edad > 70 años
- Insuficiencia renal (Cr >1,5 mg/dl)
- Insuficiencia cardiaca (IC) (actual o previa): (27)
  - IC Fracción de eyección (FE) reducida (deben de cumplir los siguientes criterios):
    - Síntomas y signos de IC
    - FEVI <40% en ecocardiograma
  - IC FE en rango medio (deben de cumplir los siguientes criterios):
    - Síntomas y signos de IC
    - FEVI 40-49% en ecocardiograma
    - NT-proBNP >125 pg/ml
    - Al menos 1 criterio adicional:
      - 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAI)
      - 2. Disfunción diastólica en ecocardiograma
  - IC FE conservada (deben de cumplir los siguientes criterios):
    - Síntomas y signos de IC
    - FEVI  $\geq$  50% en ecocardiograma
    - NT-proBNP >125 pg/ml
    - Al menos 1 criterio adicional:
      - 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAI)
      - 2. Disfunción diastólica en ecocardiograma
- Miocardiopatía dilatada
- Alteraciones tiroideas
- Mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales
- Otras causas de hipertensión secundaria concurrentes
- NT-proBNP >250 pg/ml (para excluir pacientes con cardiomiopatía no conocida)
- Pacientes que no toleren la sustitución de antihipertensivos que las guías desaconsejan para la realización de los test en condiciones óptimas

## Aspectos éticos

El estudio se realizará tras la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón y siguiendo estrictamente sus directrices. Los pacientes deberán firmar antes de ingresar en el estudio un consentimiento informado elaborado específicamente para el trabajo.

## Análisis de costes

Para el desarrollo del estudio únicamente es necesario realizar de forma extraordinaria una determinación de NT-proBNP, puesto que el resto de pruebas forman parte del algoritmo diagnóstico habitual de HAP recomendado por las actuales guías. El precio actual por prueba es de 12,89 €; a lo que hay que sumar el precio de la determinación con calibraciones y controles, por lo que el precio final se situaría en 14,5 € / prueba.

## Procedimiento

El procedimiento de reclutamiento y manejo de la hipertensión arterial se harán inicialmente de acuerdo a la práctica clínica habitual hasta comprobar que el paciente cumple con los criterios de inclusión y carece de todos los criterios de exclusión. Así, la estrategia diagnóstica consistirá en:

- Medida de presión arterial y frecuencia cardiaca.
  - Se requerirán 3 mediciones, al menos en 2 días diferentes, con cifras > 140/90 mmHg.
- Análítica sanguínea: hemograma, bioquímica básica (glucosa, creatinina, sodio, cloro, potasio), metabolismo lipídico, cálculo filtrado glomerular (MDRD), TSH, enzimas cardiacas.
- Análítica orina: primera orina de la mañana para detección de microalbuminuria y así detectar la posible lesión de órgano diana secundario a la hipertensión arterial.
- Electrocardiograma: para detectar posible hipertrofia ventricular izquierda como lesión de órgano diana secundario a la hipertensión arterial mediante los criterios de Sokolow (36).
- Interrogación al paciente por posibles datos de sospecha de hiperaldosteronismo primario.

Una vez realizada dicha comprobación, se procederá a informar al paciente sobre la existencia del estudio, en qué consiste, su finalidad, y la posibilidad de decidir voluntaria

y libremente si desea participar en el mismo, mediante la firma de un documento de consentimiento informado específicamente creado para el trabajo.

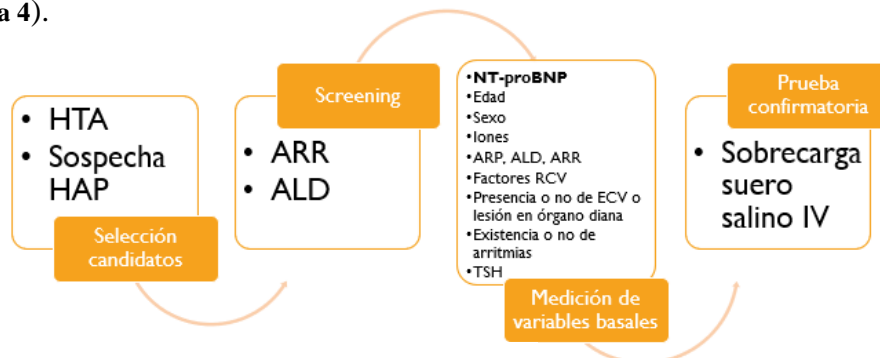
Una vez incluido el paciente en el estudio, el siguiente paso a llevar a cabo será la realización del test de screening de hiperaldosteronismo primario. Siguiendo las recomendaciones actuales de las Guías Europeas de Práctica Clínica se escogerán como pruebas para el screening el cociente concentración de aldosterona / actividad de renina plasmática (ARR), tomándose como punto de corte 20 ng/dl//ng/ml/h, junto a un nivel aldosterona (ALD) > 15 ng/dl. Para la realización del test de screening de una forma óptima, siguiendo dichas recomendaciones, se explicará previamente al paciente que 4 semanas antes de la realización del test deberán retirarse tanto los fármacos antialdosterónicos como los diuréticos. Además, 2 semanas antes del screening se le retirarán el resto de antihipertensivos que pueden interferir en los resultados de la prueba (betabloqueantes, IECAs, ARA-II, antagonistas del calcio dihidropiridínicos, agonistas alfa-2 de acción central -clonidina, metildopa- y AINEs), pudiendo ser sustituidos por otros antihipertensivos con mínimo efecto sobre las concentraciones de aldosterona (alfa bloqueantes, hidralazina o verapamilo). La extracción se realizará por la mañana a las 2 horas de haberse levantado de la cama, habiéndose corregido la hipokaliemia previamente, en caso de que existiera, y evitando la restricción de sal en la dieta.

En caso de que el test de screening sea positivo, se procederá a realizar la prueba de confirmación, previa extracción sanguínea para determinar el nivel de NT-proBNP. Por las razones expuestas en la introducción del presente trabajo, el test escogido para la confirmación del hiperaldosteronismo primario será la infusión de suero salino intravenoso, tomándose como punto de corte una concentración de aldosterona de 10 ng/dl. Para la realización del mismo, se infundirán 2 litros de suero fisiológico durante 4 horas (500 ml/hora), para lo cual el paciente permanecerá durante la realización de la prueba en el Hospital de Día de Medicina Interna situado en la planta 13 del Hospital Clínico Lozano Blesa (**Imagen 1**), sin necesidad de ingreso en la planta de hospitalización. Aquellos pacientes con hipopotasemia o con niveles de potasio en el límite bajo de la normalidad (puesto que durante la prueba los niveles de potasio pueden descender) deberán recibir KCl previamente para evitar falsos negativos. El nivel de cortisol deberá ser monitorizado durante el



**Imagen 1. Hospital de Día Medicina interna HCU.**

test, puesto que un exceso del mismo como consecuencia de un estrés inadecuado podría provocar falsos positivos. El paciente permanecerá sentado durante la prueba para mejorar la sensibilidad, ya que se ha evidenciado un incremento en dicho parámetro del test (Figura 4).



**Figura 4. Pasos a realizar durante el estudio.**

Así, finalmente se dividirán a los pacientes en tres grupos:

- Grupo A: Pacientes hipertensos con criterios de sospecha de hiperaldosteronismo (ver Criterios de inclusión) y test de screening negativo para el mismo, en cuyo caso ya no se hará ninguna determinación adicional.
- Grupo B: Pacientes hipertensos con criterios de sospecha de hiperaldosteronismo primario y test de screening positivo para el mismo (Ratio ALD/ARP  $\geq 20$  ng/dl/ng/ml/h + nivel aldosterona  $\geq 15$  ng/dl), pero test de confirmación con suero salino negativo.
- Grupo C: Pacientes hipertensos con criterios de sospecha de hiperaldosteronismo primario y test de screening positivo para el mismo (Ratio ALD/ARP  $\geq a 20$  ng/dl/ng/ml/h + nivel de ALD  $\geq 15$  ng/dl) y test de confirmación con el suero salino positivo (ALD  $> 10$  ng/dl).

### Análisis estadístico

Los datos extraídos de las historias clínicas de los pacientes del Servicio de Medicina Interna del HCU Lozano Blesa se recopilarán en una base de datos específica, siendo el investigador principal el responsable de su construcción, análisis estadístico y preservación de su integridad y confidencialidad.

Las variables continuas serán expresadas como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas como distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas entre grupos, en el caso de que siguieran una distribución normal, se realizará mediante el test de *T* de Student para muestras independientes; en caso de no seguir una distribución normal se empleará el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Las variables discretas se

compararán mediante la prueba de la Chi cuadrado. Se realizará un análisis de regresión logística multivariante para determinar qué variables se relacionan de forma significativa con un test salino positivo. Los valores se considerarán significativos con un valor  $p < 0,05$ . En el análisis multivariante se incluirá las variables que en el análisis univariante presentaron una  $p < 0,05$  y aquellas variables que a pesar de no alcanzar una  $p < 0,05$  se consideren clínicamente significativas. Los coeficientes serán estimados mediante Odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El programa estadístico utilizado será el paquete SPSS 17.0.

**Variabes resultado principales:** concentración de NT-proBNP sérico previa a la realización del test confirmatorio, ratio concentración aldosterona- actividad de renina plasmática (ARR) y concentración de aldosterona tras infusión de 2l de suero salino fisiológico IV.

**Variabes resultados secundarias:** edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol (medido en UBEs), valor de presión arterial media, valor de presión arterial sistólica, valor de presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, concentración de potasio sérico, concentración de sodio sérico, concentración de creatinina sérica, filtrado glomerular (calculado mediante fórmula MDRD), ratio albúmina-creatinina, enzimas cardíacas, índice de masa corporal, perímetro abdominal, concentración de triglicéridos en sangre, concentración de LDL en sangre, concentración de HDL en sangre, HbA1c, TSH, existencia o no de miocardiopatía hipertensiva (medida con ecocardiograma), alteraciones en la repolarización (vistas en electrocardiograma), riesgo cardiovascular (clasificación SCORE), enfermedad cardiovascular establecida y enfermedad cardiovascular no clínica, actividad de renina plasmática (ARP) y concentración aldosterona (ALD).

## 5. RESULTADOS ESPERADOS

Se conformará una primera tabla donde se recogerán las características basales de todos los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 3).

Se analizará si alguna característica está significativamente más presente en aquellos pacientes en los que a posteriori se evidencia un nivel de NT-proBNP por encima de la mediana de la muestra, con respecto a aquellos pacientes que presenten una concentración del mismo por debajo de dicha mediana, y se comprobará si los resultados concuerdan con los obtenidos por otros estudios anteriores (Tabla 4). Al presentar la concentración de



NT-proBNP una distribución asimétrica es preferible escoger la mediana en lugar de la media, puesto que se ve menos influenciada por los valores extremos.

**Tabla 3. Características basales de la muestra.**

Sexo masculino. N° (%)	
Edad media en años (media $\pm$ DS)	
Factores de riesgo cardiovascular	
Tabaquismo n° (%)	
Concentración LDL en sangre (media $\pm$ DS)	
Concentración HDL en sangre (media $\pm$ DS)	
Concentración triglicéridos en sangre (media $\pm$ DS)	
IMC >25 n° (%)	
Perímetro abdominal Hombres/ Mujeres cm (media $\pm$ DS)	
HbA1c % (media $\pm$ DS)	
PAM mmHg (media $\pm$ DS)	
PAS mmHg (media $\pm$ DS)	
PAD mmHg (media $\pm$ DS)	
Síndrome metabólico n° (%)	
Estratificación riesgo cardiovascular (SCORE) n° (%)	
Riesgo Muy Alto $\geq$ 10%	
Riesgo Alto 5-9%	
Riesgo Moderado 1-4%	
Riesgo bajo < 1%	
Consumo de alcohol (> 4 UBE en hombre/ >2 UBE en mujer) n° (%)	
Frecuencia cardiaca (media $\pm$ DS)	
Concentración de K <sup>+</sup> sérico mg/dl (media $\pm$ DS)	
Concentración de Na <sup>+</sup> sérico mg/dl (media $\pm$ DS)	
NT-proBNP pg/dl (media $\pm$ DS)	
ARP ng/ml/h (media $\pm$ DS)	
ALD ng/dl (media $\pm$ DS)	
ARR ng/dl/ng/ml/h (media $\pm$ DS)	
Test infusión suero salino fisiológico IV positivo (ALD >10 ng/dl) n° (%)	
Lesión órgano diana	
Concentración de Cr sérica mg/dl (media $\pm$ DS)	
Función renal - MDRD ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (media $\pm$ DS)	
Ratio albúmina-creatinina mg/g (media $\pm$ DS)	
Miocardiopatía hipertensiva en ETT n° (%)	
Elevación enzimas cardíacas n° (%)	
Alteración repolarización ECG n° (%)	
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica n° (%)	
Ictus /AIT	
IAM / angina	
Claudicación intermitente	
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica asintomática n° (%)	
ITB <0,9	
Placa ateromatosa carotídea/femoral significativa ( $\geq$ 50%) en ecografía/ angiografía	
Arritmias n° (%)	
TSH (media $\pm$ DS)	

DS: Derivación estándar. SCORE: probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años. Enzimas cardíacas elevadas (CK: creatincinasa. > 300 U/L, CK-MB: fracción MB de creatincinasa. > 25 U/L, Troponina I elevada: > 0,04 ng/dl). LDL: colesterol de baja densidad. HDL: colesterol de alta densidad. IMC: índice de masa corporal. HbA1c: Hemoglobina glicada. PAM: presión arterial media. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. UBE: unidad de bebida estándar. K<sup>+</sup>: ión potasio. Na<sup>+</sup>: Ión sodio. ARP: actividad renina plasmática. ALD: aldosterona. ARR: ratio aldosterona-actividad renina plasmática. Cr: creatinina. MDRD: fórmula cálculo filtrado glomerular. ETT: ecocardiograma transtorácico. ECG: electrocardiograma. AIT: accidente isquémico transitorio. IAM: infarto agudo miocardio. ITB: índice tobillo-brazo. Síndrome metabólico = obesidad central (perímetro abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), Triglicéridos >150 mg/dl, HDL <40 hombres / <50 mujeres, PAS > 130 y/o PAD > 85 mmHg o en tratamiento con antihipertensivos, Glucemia en ayunas > 100 mg/dl o diabetes diagnosticada previamente.

**Tabla 4. Relación del NT-proBNP con otras variables. Análisis univariante**

Variables	NT-proBNP < [valor mediana muestra] pg/dl	NT-proBNP ≥ [valor mediana muestra] pg/dl	p
Sexo masculino.			
Edad media (años)			
Factores de riesgo cardiovascular Tabaquismo Concentración LDL en sangre Concentración HDL en sangre Concentración triglicéridos en sangre IMC >25 Perímetro abdominal Hombres/ Mujeres cm HbA1c % PAM mmHg PAS mmHg PAD mmHg Síndrome metabólico			
Estratificación riesgo cardiovascular (SCORE) Riesgo Muy Alto ≥ 10% Riesgo Alto 5-9% Riesgo Moderado 1-4% Riesgo bajo < 1%			
Consumo de alcohol (> 4 UBE en hombre/ >2 UBE en mujer)			
Frecuencia cardiaca			
Concentración de K <sup>+</sup> sérico mg/dl			
Concentración de Na <sup>+</sup> sérico mg/dl			
ARP ng/ml/h			
ALD ng/dl			
ARR ng/dl/ng/ml/h			
Test infusión suero salino fisiológico IV positivo (ALD >10 ng/dl)			
Lesión órgano diana Concentración de Cr sérica mg/dl Función renal - MDRD ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Ratio albúmina-creatinina mg/g Miocardiopatía hipertensiva en ETT Elevación enzimas cardiacas Alteración repolarización ECG			
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica Ictus /AIT IAM / angina Claudicación intermitente			
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica asintomática ITB <0,9 Placa ateromatosa carotídea/femoral significativa (≥ 50%) en ecografía/ angiografía			
Arritmias			
TSH			

A partir de aquí se trabajará con aquellos pacientes con sospecha de HAP en los que el test de screening fue positivo ( $ARR \geq 20$  ng/dl/ng/ml/h +  $ALD \geq 15$  ng/dl) y se realizará un análisis de regresión logística multivariante para ver qué factores se relacionan significativamente con la presencia de un test de confirmación de suero salido positivo ( $ALD > 10$  ng/dl tras 4 horas de infusión de 2l de suero salino fisiológico). Para ello, se realizará una primera tabla (Tabla 5) que mostrará el análisis univariante de la relación del test de confirmación con suero salino, expresado como positivo o negativo, con el resto de las variables. Una vez realizado el análisis univariante, y tras observar que variables se relacionaron de forma significativa con un test de confirmación positivo, se procederá a realizar el análisis multivariado con aquellas que fueron estadísticamente significativas en el primero. Así, veremos la relación de cada una de estas variables con el test de confirmación de manera independiente del resto de variables que fueron positivas en el análisis univariante; para ello se construirá la **Tabla 6**.

Observaremos con especial atención cómo se comporta el NT-ProBNP tanto en el análisis univariante como en el multivariante y veremos si lo hace como factor predictivo de un test confirmatorio positivo. También atenderemos de forma especial aquellas otras variables que se comportan como predictoras independientes de un test positivo en el análisis multivariante. Éstas serán las que se tendrán en cuenta en aquellos pacientes con screening positivo para tomar la decisión de hacer un test de confirmación con el suero salino o no.

**Tabla 5. Relación de test de confirmación de hiperaldosteronismo con otras variables. Análisis univariante.**

Variables	Test de confirmación + (ALD >10 ng/dl tras 2l de SSF)	Test de confirmación – (ALD <10 ng/dl tras 2l de SSF)	p
Sexo masculino.			
Edad media (años)			
Factores de riesgo cardiovascular Tabaquismo Concentración LDL en sangre Concentración HDL en sangre Concentración triglicéridos en sangre IMC >25 Perímetro abdominal Hombres/ Mujeres cm HbA1c % PAM mmHg PAS mmHg PAD mmHg Síndrome metabólico			
Estratificación riesgo cardiovascular (SCORE) Riesgo Muy Alto $\geq 10\%$ Riesgo Alto 5-9% Riesgo Moderado 1-4% Riesgo bajo < 1%			
Consumo de alcohol (> 4 UBE en hombre/ >2 UBE en mujer)			
Frecuencia cardiaca			
Concentración de K <sup>+</sup> sérico mg/dl			
Concentración de Na <sup>+</sup> sérico mg/dl			
NT-proBNP pg/dl			
ARP ng/ml/h			
ALD ng/dl			
Lesión órgano diana Concentración de Cr sérica mg/dl Función renal - MDRD ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Ratio albúmina-creatinina mg/g Miocardiopatía hipertensiva en ETT Elevación enzimas cardiacas Alteración repolarización ECG			
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica Ictus /AIT IAM / angina Claudicación intermitente			
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica asintomática ITB <0,9 Placa ateromatosa carotídea/femoral significativa ( $\geq 50\%$ ) en ecografía/ angiografía			
Arritmias			
TSH			

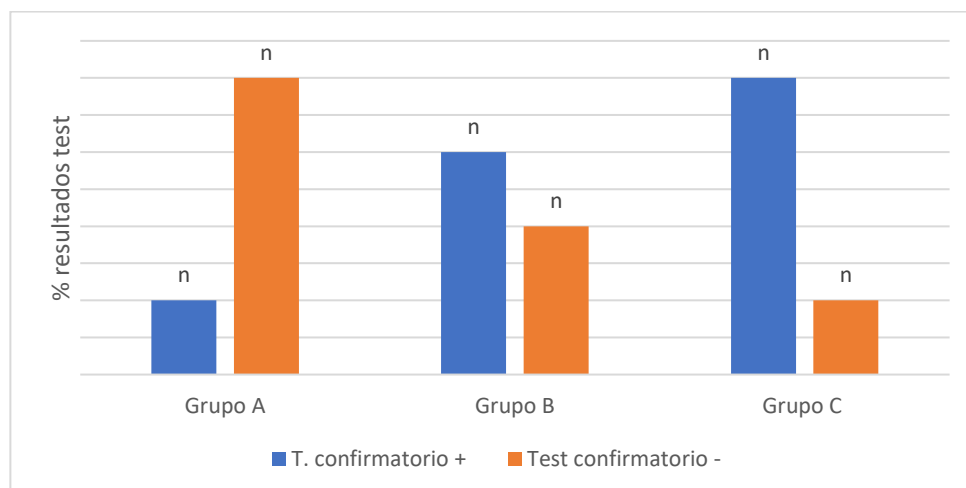
**Tabla 6. Predictores independientes del test confirmatorio positivo. Análisis multivariante**

Variables	B	E. S.	P	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
					Inferior	Superior
Se incluirán todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariado						

Así, finalmente se podría dividir a los pacientes en 3 grupos, analizando los resultados obtenidos en el test confirmatorio según la presencia o no de las variables que hubieran resultado significativas en el análisis multivariante, estimando la probabilidad de que el test sea positivo en cada uno de los grupos. Un primer grupo en el que se dieran todas las variables que hubieran resultado significativas en el análisis multivariante, un segundo grupo en el que estuviera presente alguna de la variable significativa pero no todas y un tercer grupo en el que no estuviera presente ninguna de las variables significativas (Tabla 7. Figura 5).

**Tabla 7. Resultado test confirmatorio según la presencia de las variables significativas en el análisis multivariante.**

	Test confirmatorio +	Test confirmatorio -	p
Grupo A (pacientes sin variables significativas) (%)			
Grupo B (pacientes con alguna variable significativa) (%)			
Grupo C (pacientes con todas las variables significativas) (%)			



**Figura 5: Resultados previstos de test confirmatorio según presencia de variables significativas**

## 6. DISCUSIÓN

En el proyecto diseñado se buscará determinar si existe, en los pacientes con diagnóstico confirmado de hiperaldosteronismo primario, un nivel de concentración de NT-proBNP superior al que se pueda encontrar en aquellos pacientes en los que dicho diagnóstico, pese a existir inicialmente criterios de sospecha, ha sido descartado mediante las pertinentes pruebas confirmatorias recomendadas por las actuales guías clínicas.

El manejo diagnóstico-terapéutico del hiperaldosteronismo primario es un tema en constante revisión y actualización en la actualidad. Existen numerosas pruebas tanto para el cribado como para la posterior confirmación. En el caso de las pruebas de cribado, aunque las guías sí realizan recomendaciones sobre qué prueba escoger preferiblemente para la realización del mismo, estas difieren en dependencia del organismo que la haya elaborado. Así, las guías europeas recomiendan la realización del cociente aldosterona/actividad de renina plasmática, aunque también mencionan el hecho de que tener en cuenta la concentración de aldosterona junto a la actividad de renina plasmática puede incrementar el rendimiento del cribado, al existir una mayor probabilidad de padecer HAP con una ALD  $\geq 15$  ng/dl. De esta forma, en nuestro caso se escogerá el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática junto al nivel de aldosterona (15).

En cuanto a las pruebas confirmatorias, actualmente no existe suficiente evidencia para que las guías recomienden la realización de una prueba que sea de elección por encima de las otras; y, aunque algunos estudios han encontrado una mayor sensibilidad en el test con fluidrocortisona, en la actualidad el test más ampliamente extendido en la práctica clínica habitual es el test con infusión de suero salino fisiológico intravenoso, puesto que tiene una sensibilidad y especificidad aceptables, no requiere ingreso y tiene un menor riesgo de producir hipopotasemia (21, 22).

En lo que sí coinciden todos los estudios es en señalar que todas las pruebas confirmatorias actuales suponen un riesgo para estos pacientes, que a menudo tienen una mala tolerancia a las sobrecargas de volumen que suponen todas estas pruebas. De entre ellas, el test de supresión de captopril es el que muestra una mejor tolerancia, no obstante está todavía poco estandarizada en la actualidad y tiene resultados en cuanto a especificidad algo equívocos, especialmente en pacientes con hipertensión esencial con renina baja donde los resultados de este test se superponen en gran medida al resultado de pacientes con hiperaldosteronismo primario, algo especialmente problemático teniendo en cuenta que es

en estos pacientes donde a menudo es más difícil realizar un correcto diagnóstico diferencial (24, 26).

En este sentido, merece la pena mencionar el hecho de que aunque existe un supuesto en el que el diagnóstico puede establecerse directamente con una prueba de cribado positiva, sin necesidad de realizar ninguna prueba confirmatoria adicional, este se da en muy pocos pacientes en la práctica clínica habitual al necesitar unos requisitos bastante estrictos como son  $ALD > 20 \text{ ng/dl} + ARP < 1 \text{ ng/ml/h} + \text{hipokaliemia}$ ; esta última, aunque muy sugestiva, solo presente en el 40% de los pacientes (6).

Por todo ello, creemos que no se debe dejar escapar la oportunidad de intentar desarrollar nuevas herramientas diagnósticas que permitan una mejor clasificación de los pacientes potencialmente afectados de hiperaldosteronismo primario, con el objetivo de evitar iatrogenia innecesaria y mejorando la eficiencia del sistema. Más aún cuando toda la literatura reciente al respecto evidencia la importancia de la enfermedad como causa muy prevalente de hipertensión arterial secundaria, especialmente en personas jóvenes, a la vez que supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, algo que se ve revertido con el correcto tratamiento del mismo, tanto quirúrgicamente como con fármacos antagonistas de la aldosterona (1, 14).

La aparición de estudios preliminares que ya han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la concentración de NT-proBNP que está presente en los pacientes afectados de hiperaldosteronismo primario, abre la puerta a la realización de nuevos estudios al respecto, como el futuro proyecto aquí desarrollado, que busquen seguir reforzando dicha hipótesis y evalúen la reproducibilidad del mismo. En dicho estudio, puesto que el sexo masculino resultó ser estadísticamente significativo en el análisis multivariante realizado se propuso que tan solo aquellos pacientes varones y con un nivel elevado de NT-proBNP (por encima de la mediana muestral 52 pg/dl) fueran los que podían ser diagnosticados de hiperaldosteronismo primario sin necesidad de realizarles una prueba confirmatoria; no obstante, en dicho estudio se empleó indistintamente tanto la concentración de renina plasmática como la actividad de renina plasmática para la realización del cociente concentración aldosterona-renina, en lugar de usar solamente la actividad de renina plasmática, por lo que este resultado podría variar debido a que algunos estudios han sugerido que en mujeres es preferible el uso de esta última por verse menos influenciada por el ciclo hormonal. Otra circunstancia que podría provocar que se obtuvieran resultados diferentes a dicho estudio es que para el screening, en lugar de emplear el valor de ratio

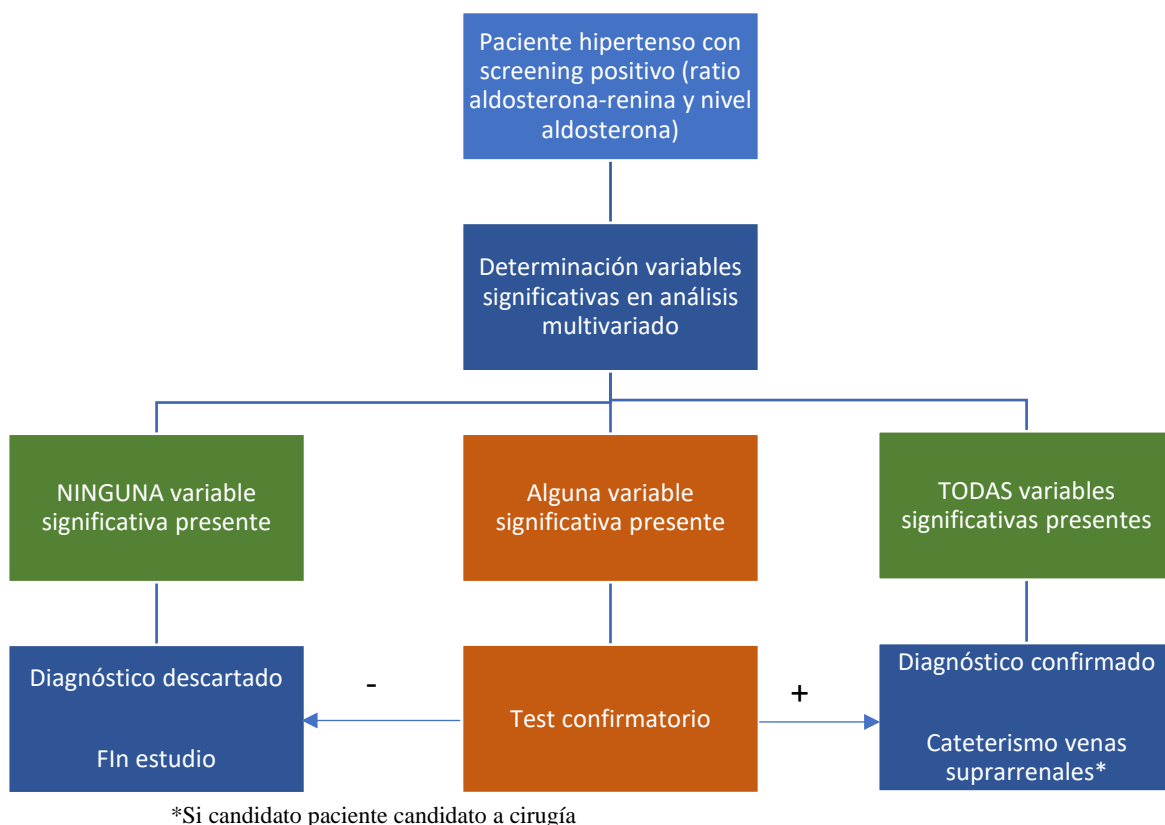
concentración aldosterona- actividad de renina plasmática de  $\geq 20$  ng/ dl/ ng/ ml/ h que se empleará en nuestro trabajo siguiendo las recomendaciones actuales de las guías, dicho estudio utilizó un punto de corte situado en 32 ng/dl/ng/ml/h junto a una concentración de aldosterona superior a 15 ng/dl. Así, en nuestro futuro proyecto estaríamos aumentando la sensibilidad de la prueba de cribado a costa de reducir su especificidad. Por otro lado, en dicho estudio previo se eligió una concentración de aldosterona de 5 ng/dl como punto de corte para la prueba confirmatoria, mientras que en nuestro estudio los pacientes deberán presentar una concentración de aldosterona  $>10$  ng/dl por lo que en este caso en nuestro estudio se vería aumentada la especificidad de la prueba confirmatoria a costa de reducir su sensibilidad, de forma inversa a lo que ocurría con la prueba de cribado (35).

Respecto a las debilidades del estudio, merece la pena destacar que se incluirán como criterios de exclusión aquellas situaciones en las que existe evidencia de que los niveles de NT-proBNP pueden verse alterados como pueden ser una edad superior a 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, alteraciones tiroideas, miocardiopatía dilatada, mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, o un valor de NT-proBNP extremadamente alto ( $>250$  pg/ml), lo cual podría afectar a la validez externa del estudio. Por otro lado, no se contempla como criterio de exclusión la cardiopatía isquémica, puesto que, aunque algunos estudios han señalado que puede alterar el nivel de NT-proBNP, merece la pena comprobar si su existencia resulta estadísticamente significativa o no en el análisis, puesto que estos pacientes serían especialmente beneficiados en caso de que se pudiera evitar la realización de la prueba confirmatoria por ser especialmente vulnerables a las sobrecargas de volumen.

De esta forma, el objetivo último del estudio es proponer un nuevo algoritmo diagnóstico, que después deberá ser corroborado por futuros estudios analíticos, basándonos en la hipótesis de que el nivel de NT-proBNP está más elevado en los pacientes con hiperaldosteronismo primario; también nos han de servir aquellas variables predictoras independientes que resulten estadísticamente significativas en el análisis multivariante. Así, podremos establecer un algoritmo en el que no todo paciente con screening positivo de HAP deba pasar por un test de confirmación. Dividiríamos a los futuros pacientes sospechosos de padecer hiperaldosteronismo (con un test de screening positivo de hiperaldosteronismo) en 3 grupos (**Algoritmo 3**).



- Un primer grupo: en el que estén presentes todas las variables que en nuestro estudio fueron significativas en el análisis multivariante. En este grupo no sería necesario test de confirmación dando el diagnóstico como cierto y se procedería directamente a valorar la unilateralidad de la secreción mediante el cateterismo de venas suprarrenales si el paciente es candidato a cirugía.
- Un segundo grupo: donde no exista ninguna variable que resultó significativa en nuestro análisis multivariante. Por lo tanto, se descartaría la existencia de hiperaldosteronismo de manera que no se realizara el test de confirmación ni mucho menos cateterismo de venas suprarrenales.
- Y un tercer grupo, dudoso, donde estén presentes algunas variables significativas de nuestro estudio, pero no todas, por lo que sería inevitable la realización de un test confirmatorio con suero salino para confirmar o descartar la existencia de hiperaldosteronismo. En caso positivo se pasaría a realizar el cateterismo de venas suprarrenales si el paciente es candidato a cirugía.



**Algoritmo 3. Nuevo algoritmo diagnóstico para HAP propuesto.**

## 7. CONCLUSIONES

1. El hiperaldosteronismo primario es la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria.
2. El hiperaldosteronismo primario es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal.
3. El tratamiento óptimo del hiperaldosteronismo primario revierte la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en estos enfermos.
4. Existe un infradiagnóstico e infratratamiento del hiperaldosteronismo primario en la actualidad.
5. El cribado de hiperaldosteronismo primario no debe restringirse solamente a pacientes con hipopotasemia e hipertensión.
6. Existe incertidumbre en cuanto a las de pruebas de cribado y confirmación de elección en el manejo diagnóstico de pacientes con sospecha diagnóstica de hiperaldosteronismo primario por falta de evidencia.
7. La realización de pruebas confirmatorias en estos pacientes puede ser fuente de iatrogenia por su susceptibilidad a las sobrecargas de volumen.
8. Se están desarrollando nuevas herramientas complementarias que permitan disminuir el número de pacientes que deben someterse a pruebas confirmatorias antes de ser diagnosticados definitivamente de hiperaldosteronismo primario.
9. La introducción de dichas herramientas en el algoritmo diagnóstico del hiperaldosteronismo primario permitiría disminuir la iatrogenia a la vez que aumentaría la eficiencia del mismo.
10. Posiblemente el NT-proBNP y otras variables desconocidas hasta la realización del trabajo, como pruebas sencillas, baratas y sin apenas molestias adicionales para el paciente, pueden jugar un importante papel en dicho algoritmo si se confirman niveles séricos más elevados en pacientes con hiperaldosteronismo primario.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2018;39(6):1057–88.
2. Hall, JE. Tratado de fisiología médica. 13ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2016.
3. Young W. Pathophysiology and clinical features of Primary Aldosteronism [Internet]. Waltham, MA: Post TW; 2018 [citado 5 ene 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-clinical-features-of-primary-aldosteronism>
4. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation.* 2018;138(8):823–35.
5. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Fisiología médica. 24ª ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2012.
6. Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(3):187–91.
7. O’Shea PM, Griffin TP, Denieffe S, Fitzgibbon MC. The aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: Promises and challenges. *Int J Clin Pract.* 2019;73(7): e13353.
8. Wu X, Yu J, Tian H. Cardiovascular risk in primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(26):e15985.
9. 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(8):1243–8.
10. Monticone S, D’Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41–50.
11. Ambrosino P, Lupoli R, Tortora A, Cacciapuoti M, Lupoli GA, Tarantino P, et al. Cardiovascular risk markers in patients with primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Int J Cardiol.* 2016;208:46–55.
12. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, et al. Obesity as a key factor underlying idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(12):4456–4464.
13. Tirosh A, Hannah-Shmouni F, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Zilbermint M, Abraham SB, et al. Obesity and the diagnostic accuracy for primary aldosteronism. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(8):790–797.
14. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):51–9.
15. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R19–29.
16. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension.* 2018;71(3):530–7.
17. Young WF. Treatment of primary aldosteronism [Internet]. Waltham, MA: Post TW; 2018 [citado 5 ene 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-aldosteronism>

18. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(6):897–902.
19. Morimoto R, Omata K, Ito S, Satoh F. Progress in the management of primary aldosteronism. *Am J Hypertens*. 2018;31(5):522–31.
20. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2618–23.
21. Song Y, Yang S, He W, Hu J, Cheng Q, Wang Y, et al. Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Hypertension*. 2018;71(1):118–24.
22. Morera J, Reznik Y. Management of endocrine disease: The role of confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(2):R45–58.
23. Stowasser M, Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Guo Z, McWhinney BC, et al. Comparison of seated with recumbent saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4113–24.
24. Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Valdemarsson S. Captopril suppression: Limitations for confirmation of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(3):326–32.
25. Buffolo F, Monticone S, Williams T, Rossato D, Burrello J, Tetti M, et al. Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Is Adrenal Vein Sampling Always Necessary? *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):e848.
26. Heinrich DA, Adolf C, Quinkler M, Holler F, Lechner B, Nirschl N, et al. Safety of medical adjustment and confirmatory testing in the diagnostic work-up of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):421–8.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC): Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
28. Hu W, Zhou P, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Pathophysiological functions of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with primary aldosteronism. *Endocrine*. 2015;48(2):661–8.
29. Kato J, Etoh T, Kitamura K, Eto T. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume retention in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):354–7.
30. Kato K, Murakami H, Isozaki O, Tsushima T, Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocr J*. 2009;56(1):17–27.
31. Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1341–6.
32. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):303–8.
33. Itakura R, Inoue Y, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, et al. A Highly-sensitized Response of B-type Natriuretic Peptide to Cardiac Ischaemia Quantified by Intracoronary Pressure Measurements. *Sci Rep*. 2020;10(1):2403.

34. Noori N, Teimouri A, Shahramian I. Comparison between brain natriuretic peptide and calcitonin gene-related peptide in children with dilated cardiomyopathy and controls. *Niger Med J*. 2017;58(1):37-43.
35. Pizzolo F, Zorzi F, Chiecchi L, Consoli L, Aprili I, Guarini P, et al. NT-proBNP, a useful tool in hypertensive patients undergoing a diagnostic evaluation for primary aldosteronism. *Endocrine*. 2014;45(3):479–86.
36. Jiang X, Quan X, Yang J, Zhou X, Hu A, Zhang Y. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of abnormal hypertensive cardiac phenotypes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(3):372–8.