

Elementos fundamentales a tener en cuenta para el diagnóstico actual del hiperaldosteronismo primario

Fundamental Elements to Take into Account for the Current Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism

José Hernández Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: pepehdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El hiperaldosteronismo primario es la causa más común de hipertensión arterial endocrina y su diagnóstico precisa de la indicación y realización de varias pruebas complementarias. En Cuba, este tema no ha sido revisado recientemente por lo que sería útil su actualización.

Objetivo: Describir los elementos fundamentales a tener en cuenta para el diagnóstico actual del hiperaldosteronismo primario.

Métodos: Para la búsqueda de información se tuvo en cuenta el período comprendido de agosto a septiembre de 2022. Las palabras clave utilizadas fueron: hiperaldosteronismo primario; hiperaldosteronismo secundario; diagnóstico; e hipertensión arterial. Se utilizaron las bases de datos de Google Académico, PubMed y SciELO. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, investigación y páginas Web, que en general tenían menos de 10 años de publicación en idioma español, portugués e inglés y por su título trataran el tema de estudio. Fueron excluidos los artículos que no abordaron la relación entre hiperaldosteronismo primario y su diagnóstico, y se incluyeron 44 artículos que cumplieron con los criterios de selección.

Conclusiones: Ante la presencia de un cuadro clínico sugestivo de hiperaldosteronismo primario, se debe determinar el índice aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática. Si este se encuentra elevado, se realizarán pruebas funcionales de confirmación y una vez verificada la presencia de la enfermedad, se efectúan técnicas de imagenología abdominal para intentar determinar la causa y orientar la estrategia terapéutica. En caso de dudas o en pacientes con criterio de cirugía, se debe realizar el cateterismo de las venas adrenales.

Palabras clave: hiperaldosteronismo primario; hiperaldosteronismo secundario; diagnóstico; hipertensión arterial.

ABSTRACT

Introduction: Primary hyperaldosteronism is the most common cause of endocrine arterial hypertension and its diagnosis requires the indication and performance of several complementary tests. In Cuba, this topic has not been reviewed recently, so updating it would be useful.

Objective: To describe the fundamental elements to take into account for the current diagnosis of primary hyperaldosteronism.

Methods: To carry out the search for information, the period from August to September 2022 was taken into account. The keywords used were primary hyperaldosteronism; secondary hyperaldosteronism; diagnosis; and arterial hypertension, using Google Scholar, PubMed and SciELO databases. Different reviews, research works and Web pages were evaluated, which generally dated less than 10 years of publication in Spanish, Portuguese or English and, by their title, dealt with the topic of study. Articles that did not address the relationship between primary hyperaldosteronism and its diagnosis were excluded. Forty-four bibliographic references met the selection criteria.

Conclusions: In the presence of a clinical condition, suggestive of primary hyperaldosteronism, the plasma aldosterone/plasma renin activity ratio must be determined. If this is elevated, confirmatory functional tests will be performed and once the presence of the disease is verified, abdominal imaging techniques are performed to try to determine the cause and guide the therapeutic strategy. In case of doubt or in patients with criteria for surgery, catheterization of the adrenal veins should be performed.

Keywords: primary hyperaldosteronism; secondary hyperaldosteronism; diagnosis; arterial hypertension.

Recibido: 14/05/2023

Aceptado: 16/01/2024

Introducción

Las glándulas suprarrenales se componen de dos regiones histológicas y funcionalmente diferentes, la médula y la corteza; esta última, constituye la parte exterior, amarillenta de la glándula y representa alrededor de su 80 %. Desde su capa externa a la más interna, se distinguen tres zonas: glomerular, fascicular y reticular. La zona glomerular, constituye el 15 % de la corteza y es la encargada de producir la hormona aldosterona, el mineralocorticoide más potente que excretan estas glándulas.⁽¹⁾

La aldosterona actúa fundamentalmente a nivel renal e interviene en el control y el equilibrio del agua y de las sales minerales del organismo.^(1,2,3) Su secreción es controlada por la concentración de iones potasio y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y en menor medida, por la hormona adrenocorticotropina (ACTH).^(2,3)

El SRAA cumple múltiples funciones como un determinante clave de la presión de perfusión tisular y la homeostasis celular, pues un pequeño aumento del potasio o su activación como respuesta a la disminución del volumen intravascular del flujo sanguíneo renal o a las pérdidas de sodio, pueden aumentar notablemente la secreción de aldosterona.^(2,3)

La renina es una enzima proteolítica que se almacena y se libera en las células del aparato yuxtaglomerular del riñón como consecuencia del estímulo de las arteriolas renales aferentes y las células de la mácula densa del túbulo distal. La reducción del volumen y el flujo sanguíneo en las arteriolas renales aferentes o la hiponatremia inducen la secreción de

renina;⁽⁴⁾ la cual actúa sobre el angiotensinógeno (globulina de síntesis hepática y liberada a la circulación), para formar la angiotensina I (inactiva) y después convertida en angiotensina II por una enzima de origen pulmonar llamada convertasa. A su vez, la angiotensina II es un agente vasoconstrictor y un potente y selectivo agente estimulador de la secreción de aldosterona.⁽⁴⁾

A través del receptor de los mineralocorticoides, la concentración plasmática de aldosterona (CPA) interviene como la señal endocrina final del SRAA sobre el epitelio del túbulo renal y del colon distal, que estimula la reabsorción de sodio, la pérdida urinaria de potasio, la reabsorción de agua -vía ósmosis- que favorece la expansión del volumen circulante, que es la principal hormona reguladora de estos elementos. Asimismo, cuando está en exceso facilita la aparición de alcalosis metabólica,^(3,5) aumenta el volumen sanguíneo y reduce la secreción de renina; además, produce una alteración en el metabolismo del calcio por exceso intracelular de sodio e hipercalcemia.⁽⁴⁾

La aldosterona también tiene receptores en el miocardio, endotelio y sistema nervioso, entre otros tejidos y órganos del cuerpo humano, lo cual tiene acciones no clásicas sobre estas estructuras y se involucra en la remodelación vascular, la función endotelial y la formación de colágeno.^(2,3,4,5) De ahí que, el exceso de aldosterona promueve la disfunción endotelial y la adversa remodelación vascular y cardiorenal.^(2,3,4,5)

El hiperaldosteronismo primario (HAP) o síndrome de hiperaldosteronismo primario, se define como un grupo de alteraciones de la glándula suprarrenal que ocasionan un exceso de producción de aldosterona por hipersecreción anómala (autónoma o no suprimible) y por tanto, independiente de los estímulos que habitualmente participan en su regulación.^(2,6,7) De igual forma, cuando este aumento de aldosterona se origina como una respuesta a estímulos que no son hipofisarios ni suprarrenales, se le denomina hiperaldosteronismo secundario. Este se manifiesta con síntomas similares a los del HAP y sucede en enfermedades causantes de hipoperfusión renal que estimula el mecanismo de renina-angiotensina con hipersecreción resultante de aldosterona.^(4,8)

El HAP es la causa más común, pero probablemente menos identificada de hipertensión arterial (HTA) endocrina, lo cual se debe a la errónea y difundida idea de que es extremadamente raro y porque la hipopotasemia, una de sus características clínicas pudiera faltar.⁽⁹⁾ A la par, resulta necesario que el personal que atiende a individuos hipertensos, conozca al detalle los elementos que permiten identificar precozmente el HAP, lo cual no siempre se logra.

El conocimiento del cuadro clínico del HAP y como realizar y/o confirmar su diagnóstico a través de diferentes análisis complementarios, que involucra la ejecución de ciertos índices y pruebas funcionales de confirmación, permitiría no solo su detección temprana, sino también la aplicación de un tratamiento adecuado, lo que puede contribuir a reducir la morbilidad y/o mortalidad que ocasiona el exceso de aldosterona en el organismo de los sujetos afectados.

En Cuba, este tema ocasionalmente ha sido revisado, pero no recientemente; de ahí que, el objetivo del presente estudio sea describir los elementos fundamentales a tener en cuenta para el diagnóstico actual del hiperaldosteronismo primario.

Métodos

La información necesaria para llevar a cabo el presente artículo se obtuvo en el bimestre agosto-septiembre del año 2022. Las palabras clave utilizadas fueron: hiperaldosteronismo primario; hiperaldosteronismo secundario; diagnóstico; e hipertensión arterial. Se utilizó como motores de búsqueda los correspondientes a las bases de datos Google Académico, PubMed y SciELO. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, investigación y páginas Web, que en general tenían menos de 10 años de publicados en idioma español, portugués e inglés y que por el título trataran el tema de estudio. Fueron excluidos los artículos que no abordaran la relación entre hiperaldosteronismo primario y su diagnóstico. Esto permitió la consulta de 86 artículos, de los cuales 44 fueron referenciados.

Resultados

Para entender mejor el comportamiento clínico del HAP, se describen las causas más frecuentes de esta enfermedad, así como las que ocasionan el hiperaldosteronismo secundario.^(4,8,10)

– Primario

Más frecuentes:

- Hiperaldosteronismo bilateral idiopático, también llamado hiperplasia bilateral idiopática ($\approx 65\%$ de los casos de HAP) y que genera una forma más leve de la enfermedad.
- Adenoma unilateral productor de aldosterona o síndrome de Conn ($\approx 35\%$ de los casos de HAP); tiene mayor prevalencia en pacientes jóvenes.

Formas menos comunes:

- Hiperaldosteronismo familiar (tipo I, [suprimible o no con glucocorticoides], tipo II y III). Se transmite con carácter autosómico dominante.
- Hiperplasia adrenal primaria unilateral.
- Carcinoma adrenocortical productor de aldosterona.
- Adenoma o carcinoma ectópico productor de aldosterona.

– Secundario

- Enfermedad obstructiva de la arteria renal (ej. estenosis por ateroma u otras causas).
- Vasoconstricción renal (como ocurre en la hipertensión acelerada).
- Trastornos edematosos (ej. insuficiencia cardíaca, cirrosis con ascitis, síndrome nefrótico). La secreción puede ser normal en la insuficiencia cardíaca, pero con la

disminución del flujo sanguíneo hepático y el metabolismo de la aldosterona, se elevan las concentraciones circulantes de la hormona.

- Secundario a CAP disminuida con actividad de renina plasmática (ARP) aumentada [Índice < 10]):

- Hipertensión arterial hiperreninémica
- Síndrome de Bartter.
- Nefropatía perdedora de sal.

Como en cualquier enfermedad crónica la tasa de prevalencia del HAP varía según la población examinada y los criterios que se utilicen para su diagnóstico. Para algunos investigadores,^(11,12,13) la prevalencia del HAP es alta y en gran medida no reconocida;⁽¹³⁾ en la literatura pretérita se habla de que el HAP es responsable del 1 % de los casos de HTA, sin embargo, información reciente indica que esta enfermedad tiene una prevalencia que oscila entre 10-15 % en la población de pacientes hipertensos,⁽¹⁴⁾ lo cual coincide con los resultados referidos por otros autores.^(8,15)

Como elemento de interés, Douma y otros,⁽⁸⁾ señalan que en una muestra de personas con HTA resistente (donde 11,3 % tenían HAP), solo el 45,6 % de los pacientes con HAP presentaron hipopotasemia. Estos investigadores⁽⁸⁾ suponen que la prevalencia de esta dolencia en la población general con HTA no seleccionada, es mucho menor que la reportada; lo cual es apoyado por los resultados de una investigación de Vilorio y otros⁽¹⁶⁾ donde solo el 1,87 % de los 160 pacientes intervenidos a través de adrenalectomía laparoscópica tenían HAP.

En una investigación de Brown y otros⁽¹³⁾ obtuvieron una prevalencia ajustada (a través de niveles de excreción urinaria de aldosterona) que estima el HAP oculto y que oscilaba según los niveles de tensión arterial entre 11,3 % (normo tensión); 15,7 % (estadio 1 de HTA); 21,6 % (estadio 2 de HTA) y 22,0 % (hipertensión resistente), respectivamente. Llama la atención que en este estudio la ratio aldosterona-renina, tenía poca sensibilidad.

El uso de niveles ajustados de forma diferente a la práctica clínica y analítica habitual dispara la prevalencia de HAP; también se ha observado en datos de otros estudios que sugieren una prevalencia en la población hipertensa, muy superior a las señaladas con anterioridad,^(11,12) especialmente en las personas donde coincide HTA con hipopotasemia grave mantenida.⁽¹⁷⁾

Para entender la importancia del HAP necesitamos reconocer la jerarquía de una de sus manifestaciones en el organismo, la HTA sistémica, lo cual constituye un sustancial factor de riesgo para el comienzo de la enfermedad aterosclerótica, así como sus manifestaciones clínicas y complicaciones.⁽¹⁸⁾

Además, del efecto de la retención de sodio y la desregulación de electrolitos, se ha demostrado que en el HAP se relaciona con la disfunción endotelial, la fibrosis de los vasos sanguíneos, el aumento del estrés oxidativo y la acentuación del riesgo de fibrosis cardíaca;^(19,20) lo que explica los efectos perjudiciales del exceso de aldosterona, independientes del control de la presión arterial.^(21,22) Igualmente, se ha descrito en estos pacientes un aumento en la prevalencia de diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 (DM2) y el síndrome

metabólico frente a controles pareados por sexo, edad, índice de masa corporal y presión arterial,⁽²³⁾ entre otros padecimientos.

La disfunción endotelial provocada por el exceso de aldosterona induce la expresión de: disfunción del tono vascular, inflamación vascular y del endotelio; promoviendo la remodelación vascular; lo cual, precede a la aparición y al desarrollo de la aterosclerosis y favorece la inestabilidad de la placa aterosclerótica, la rigidez arterial y la calcificación de los vasos. Estos mecanismos son activados por la aldosterona a través de vías genómicas y no genómicas de manera dependiente e independiente del receptor de mineralocorticoides.^(19,24)

En pacientes con HAP, también se puede producir una deficiente remodelación y disfunción del ventrículo izquierdo que incluye un aumento de la masa ventricular y la fibrosis cardíaca en comparación con pacientes con HTA esencial. Como consecuencia pueden aparecer complicaciones clínicas como la insuficiencia cardíaca, las arritmias, la cardiopatía isquémica y otros eventos vasculares.⁽²⁰⁾

En personas con HAP existe también una mayor posibilidad de eventos cerebrovasculares; además, aparecen daños en otros órganos dianas (fundamentalmente los riñones) y la muerte súbita, en comparación a los que presentan HTA esencial, lo que repercute en la morbilidad y la mortalidad general de la población.^(18,21,22,25,26)

A igual grado de HTA ajustado por edad y sexo, los pacientes con HAP tienen un riesgo de hasta 6,5 veces mayor de infarto del miocardio no fatal; 12,1 veces mayor de fibrilación auricular y hasta 4,2 veces mayor de ictus.⁽²⁷⁾ Por tanto, el diagnóstico de HTA secundaria por HAP debe ser siempre considerado.⁽²⁶⁾

De manera práctica, se debe sospechar el diagnóstico de HAP en las siguientes situaciones de orden clínico:^(10,17)

- HTA e hipopotasemia.
- HTA moderada o severa.
- HTA resistente al tratamiento (≥ 3 fármacos hipotensores, sin control).
- Hipopotasemia espontánea, episódica o permanente; después del tratamiento con tiazidas, diuréticos de ASA o ingestión de grandes cantidades de sal.
- Incidentaloma suprarrenal con HTA.
- Sospecha de HTA secundaria, con la presencia de arritmias cardíacas no explicadas.
- Inicio de la HTA en una edad inferior a < 20 años de edad.

Para el diagnóstico clínico del HAP se debe tener en cuenta la presencia de otras características y antecedentes patológicos personales que conformarían su cuadro clínico:^(10,28)

- Aparición de los síntomas y signos, generalmente entre la 3ª y 6ª décadas de vida.
- Aunque la HTA con las características antes mencionadas, se presenta casi siempre en los pacientes afectados, las personas pueden estar asintomáticas u oligosintomáticos y la mayoría de los casos pueden evolucionar con normopotasemia.
- En los casos con hipopotasemia severa, se observa debilidad, calambres musculares, cefaleas, palpitaciones, polidipsia, poliuria y nicturia. Así como, cuadros de

parálisis periódica que representan una forma rara de presentación, sobre todo en pacientes de origen asiático.

- La tetania asociada a la disminución de calcio iónico y a la alcalosis hipopotasémica, también pueden aparecer ocasionalmente.

En la forma clínica clásica, el diagnóstico del HAP debería cumplir con ciertos criterios, entre los que se describen: HTA, la hipopotasemia y la alcalosis metabólica o al menos, HTA más hipokalemia. De ahí que, en las personas con HAP se puede encontrar una kaliemia inferior a 4,0 mEq/L asociada a kaliuria inapropiada > 30 mEq/día y alcalosis metabólica, sin embargo, la kaliemia puede ser normal, hasta en un 70 % de los casos.^(11,13,23,28,29)

El diagnóstico precoz del HAP es de vital importancia pues supone evitar el desarrollo de las comorbilidades asociadas e incluso una posible curación de la HTA.⁽³⁰⁾ Es habitual que el proceso de diagnóstico del HAP conste de tres pasos: el cribado para la detección, las pruebas de confirmación y el diagnóstico etiológico (para la diferenciación de las formas unilaterales corregibles quirúrgicamente de las bilaterales tratadas con medicamentos).⁽³¹⁾

¿Cómo se debe realizar el cribado del diagnóstico de HAP?

El cribado o pesquisa para la detección de HAP se basaría en el estudio de pacientes que presenten ciertas situaciones de índole clínico que hagan sospechar la presencia de HAP, descritas con anterioridad. Los pacientes con HAP de cierto tiempo de evolución sin el tratamiento adecuado, pudieran mostrar un cuadro clínico que se caracteriza por la mezcla de elementos propios de la enfermedad de base e incluso de algunas de sus posibles consecuencias.^(2,3,4,5)

Los exámenes complementarios iniciales (cribado) estarían dirigidos a evidenciar la existencia del HAP. Para esto, se debe realizar la determinación aleatoria de CPA y ARP ambulatoria entre 8 y 10 am, con tratamiento hipotensor (excepto antagonistas de la aldosterona), sin estimulación postural. Aunque el potasio sérico no debe formar parte del cribado,^(10,17,28) es útil conocer sus niveles, pues de estar alterados se deben normalizar antes de continuar el estudio.⁽¹⁰⁾

En este contexto se sugiere la presencia del HAP si:^(6,10,23)

- CAP elevada (> 15 ng/dL [punto de corte 5-10 ng/dL o 140-280 pmol/L]).
- ARP no suprimida (suprimida si < 1 ng/ml/h).
- Índice CPA/ARP > 30 ng/dL por ng/ml/h (nos permite discriminar entre sujetos normales y pacientes hipertensos con diagnóstico probable de HAP).

El índice CPA/ARP se acepta ampliamente como la prueba de escrutinio del HAP. Los puntos de corte pueden oscilar según los diferentes laboratorios, por tanto, cada uno debería establecer sus propios valores según la población que debe ser estudiada. Asimismo, si son valores elevados se pasa a realizar el diagnóstico de confirmación, ya que el índice CPA/ARP no es diagnóstico de HAP.^(15,17,23,30)

¿Cómo se debe realizar la confirmación del diagnóstico de HAP?

La confirmación del diagnóstico requiere de pruebas dinámicas que demuestren la falta de supresión de la secreción de aldosterona, que en el HAP se realiza de forma autónoma e

independiente del SRAA.^(6,10,23,30,31) Existen varias pruebas confirmatorias, aunque no hay evidencia de que alguna sea superior a la otra para la obtención del diagnóstico de HAP.^(6,10,23,30,31)

Si alguna de las siguientes pruebas fueran positivas, se ratificaría la presencia de HAP.^(30,31,32,33,34,35)

Pruebas confirmatorias para la obtención del diagnóstico de HAP:

- Prueba de sobrecarga oral de sodio: una excreción urinaria de aldosterona $> 12\mu\text{g}/24\text{h}$ como respuesta, indica una secreción autónoma de aldosterona. Se puede medir; además, la CPA y valores $> 8,5 \text{ ng/dL}$ como resultado del test establece el diagnóstico del HAP, aunque algunos investigadores disminuyen el valor de corte a 5 ng/dL .
- Prueba de sobrecarga salina intravenosa (prueba de infusión endovenosa de suero salino): se determina CPA al inicio y al final de la administración de suero salino vía infusión endovenosa de 2 litros en 4 h, estando el paciente acostado o sentado. En estos casos los valores se consideran de la manera siguiente: en sujetos sanos la CAP es $< 5 \text{ ng/dL}$; entre 5 y 10 es un valor indeterminado (dudoso), y $\geq 10 \text{ ng/dL}$ confirma el diagnóstico de HAP.
- Prueba de supresión con acetato de fludrocortisona: se considera la prueba más sensible para el diagnóstico de HAP. Sin embargo, se plantea que debe ser una prueba de hospitalización por sus potenciales complicaciones, como hipopotasemia, dispersión aumentada del QT y el deterioro de la función ventricular izquierda, por lo que en muchos centros ya no se utiliza. En caso de una ARP baja, la no supresión de la CPA en posición de pie a las 10 am ($a < 5 \text{ ng/dL}$) el día 4 es diagnóstico de HAP.
- Test de captopril: es equivalente a la infusión de suero salino en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen. Se mide la aldosterona 2 h después de suministrar 25 mg de captopril. Un índice CPA/ARP > 25 se considera anómalo y diagnóstico de la enfermedad.

Para garantizar la veracidad de los resultados se debe suspender los medicamentos para realizar los diferentes test de confirmación (especialmente los antagonistas del receptor mineralocorticoide), si alguno es imprescindible debido a una tensión arterial muy elevada, entonces se sugiere el empleo de un bloqueador adrenérgico alfa o de los canales de calcio o hidralazina.⁽³³⁾

Otras consideraciones acerca de las pruebas antes esbozadas:

Como parte de las investigaciones para estudiar la presencia de HAP, también se ha indicado la recolección de orina de 24 h para medir la excreción de sodio y aldosterona, pues una medición aislada de la CAP podría infra diagnosticar la presencia de HAP, y no ser representativa de las variaciones de la secreción de aldosterona a lo largo del día (por lo que se debería considerar una prueba para el cribado).^(29,36) Sin embargo, en ocasiones se ha hecho

uso de los niveles ajustados de la excreción urinaria de aldosterona para establecer la prevalencia ajustada del HAP oculto.⁽¹³⁾

Los valores normales de la aldosterona en orina de 24 h oscilan entre: 5-19 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (unidades convencionales) o 13,9-52,6 $\text{nmol}/24\text{ h}$ (unidades del sistema internacional).⁽³⁵⁾ Aunque cabe preguntarse si no se debe reevaluar los límites de normalidad de esta técnica por la posible discordancia con el cociente CAP/ARP, una prueba de demostrada fiabilidad y con un amplio uso.^(29,36) Además, los valores promedio de aldosterona en orina de 24 h, serían diferentes en normotensos, al compararlos con los de personas hipertensas con diferentes grados de HTA (grado 1, 2 y en resistentes), lo cual se debe tener presente.⁽³⁷⁾

Al mismo tiempo, Carase y otros⁽³²⁾ apoyan la realización de la prueba de supresión con acetato de fludrocortisona, al no haber observado complicaciones graves durante el desarrollo de este test. También defienden su uso en pacientes ambulatorios por resultar una forma más económica al compararla con la realizada con el paciente internado; además, dichos investigadores no hallaron diferencias en los resultados entre ambas.⁽³²⁾

Ahmed y otros³⁴ sugieren que los resultados de la prueba de supresión con solución salina sentado, puede ser superior a cuando se realiza acostado en términos de sensibilidad para detectar HAP, especialmente en formas que responden a la postura, y puede representar una alternativa confiable a la prueba de supresión con fludrocortisona.

Con respecto al test de captopril o prueba de provocación con captopril, se lleva a cabo con frecuencia debido a su conveniencia. Sin embargo, presenta resultados falsos negativos con cierta probabilidad, y existen varios criterios para su interpretación.⁽³⁸⁾

Como un elemento de interés es que Parra y otros⁽³⁹⁾ realizaron una encuesta electrónica anónima a especialistas en endocrinología y nutrición sobre datos de cribado, pruebas de confirmación, disponibilidad de cateterismo y tratamiento del HAP. Ellos⁽³⁹⁾ observaron que la sobrecarga salina intravenosa fue la prueba de confirmación más utilizada (66,3 %), seguida del test de captopril (24,4 %) utilizando más 25 mg que 50 mg (65 vs. 35 %).

Los test de estimulación con ACTH o sobrecarga de potasio no son útiles para el diagnóstico de HAP. Esto se debe a que los sujetos afectados suelen responder incluso exageradamente a estos estímulos con un incremento de la producción de aldosterona⁽²⁹⁾ Del mismo modo, algunos autores^(33,40) sugieren que en el contexto de hipopotasemia espontánea, ARP por debajo de los niveles de detección más CAP > 20 ng/dL (550 pmol/L), es posible hacer un diagnóstico de HAP sin que haya necesidad de realizar pruebas de confirmación.

¿Cómo se debe realizar la detección del origen del exceso aldosterona (diagnóstico etiológico)?

Después de ratificar la existencia de HAP, se pasaría a realizar su diagnóstico etiológico para diferenciar las formas unilaterales de las bilaterales, para definir el tratamiento.⁽¹⁰⁾ La detección del origen del exceso aldosterona, se puede efectuar con el empleo de varias técnicas de localización, que a continuación se indican:

Técnicas de imagen, como la tomografía computarizada de abdomen (TCAb) es la primera prueba a realizar, aunque también puede ser de utilidad en algunos casos el uso de la resonancia magnética abdominal (RMAb), por lo que ambas pueden ser de interés en el diagnóstico topográfico del posible tumor productor de aldosterona, en especial cuando algún

estudio previo lo sugiere. La sensibilidad del TCAb es elevada para detectar adenoma o nódulos corticales bilaterales y actualmente se considera la técnica de imagen básica para el estudio de las suprarrenales y su positividad es suficiente para indicar cirugía, si se objetiva la clásica asimetría del adenoma. En caso de que se detecte una masa adrenal mayor de 5 cm (\pm 3 % de los casos con HAP), esta sería sugestiva de malignidad.^(10,23,29,40)

En general, la ecografía muestra escasa sensibilidad diagnóstica⁽²⁹⁾ y la TCAb y la RMAb, a veces no son muy específicas, por lo que en esos casos, las exploraciones de medicina nuclear (gammagrafía con yodo colesterol) ayudan a diferenciar lesiones benignas de las malignas, a lateralizar la implicación en la enfermedad de la hipersecreción, así como para orientar la estrategia terapéutica en lesiones bilaterales.^(29,41)

En el estudio del HAP se emplea la gammagrafía con ¹³¹I-19-Yodocolesterol [NP-59], fundamentalmente cuando los resultados son contradictorios con otras modalidades de localización, que contribuyen al diagnóstico etiológico y diferencial. La prueba es útil para diferenciar el adenoma de la hiperplasia, en el primero se muestra un patrón asimétrico en las primeras 24 a 72 h, mientras que en la segunda existe captación adrenal bilateral leve después de 72.^(10,41)

La gammagrafía dura de 2 a 5 días y se deben tomar algunas precauciones para su realización, entre ellas: suspender los diuréticos y otros antihipertensivos y conjuntamente, mantener una dieta rica en sodio. Se adiciona dexametasona 1 mg 4 veces al día, 3 días antes de la dosis trazadora y durante la prueba para suprimir la secreción de ACTH; además, de solución de lugol 5 gotas 2 veces al día, un día antes de la prueba y durante 2 semanas, para garantizar la protección de la glándula tiroidea.⁽¹⁰⁾

El muestreo venoso adrenal (cateterismo de venas adrenales) es la prueba más precisa para diferenciar el adenoma de la hiperplasia, aunque es invasiva y no está exenta de riesgos, por lo que se recomienda cuando las pruebas anteriores no han sido concluyentes o son discordantes con los resultados obtenidos en el TCAb. Del mismo modo, se considera la prueba definitiva de localización para definir si el origen del HAP es unilateral o bilateral en la mayor parte de los casos y se debe realizar en todos los pacientes candidatos a cirugía.^(10,27,29,40)

Para realizar este proceder se canalizan ambas venas adrenales y se acompaña de la infusión continua o con bolo de 1-24 ACTH, o simplemente con cateterización secuencial de venas adrenales. A continuación, se miden las concentraciones de aldosterona, cortisol y posteriormente se analizan los posibles resultados:^(10,23,27,40)

- En pacientes con glándulas suprarrenales aparentemente normales o engrosadas se puede detectar una fuente unilateral de secreción excesiva de aldosterona.
- Si el paciente tiene un adenoma la cateterización revela cifras elevadas de aldosterona en el lado afectado, mientras que en la hiperplasia cortical bilateral estos valores son similares en ambas venas suprarrenales.
- La relación aldosterona/cortisol refleja la secreción de aldosterona, corregida por el grado de selectividad del estudio de cateterización. La relación de la concentración ipsilateral de aldosterona/concentración contralateral de aldosterona en los pacientes con adenoma es superior a 10:1.

- En pacientes con masas bilaterales suprarrenales o macro adenoma con aspecto atípico, el muestreo venoso suprarrenal es fundamental para determinar la fuente de exceso de aldosterona. Si aun así existen dudas, la gammagrafía o a la flebografía pueden complementar la información.

Asimismo, puede ser indicada la prueba de estimulación postural la cual pudiera ayudar a diferenciar el HAP por adenoma, al debido a hiperplasia suprarrenal. Para esto se determina CAP y ARP a las 8:00 a.m. y después de 4 h de deambulaci3n. En los casos de adenoma los niveles de aldosterona deben disminuir o aumentan m3nimamente (menos del 33 %), mientras que en los casos de hiperplasia se observa un aumento de los valores de aldosterona de hasta 2 o 3 veces.⁽¹⁰⁾

Los elementos anteriores, suelen ser suficientes para el diagn3stico, salvo en los casos hereditarios o de adenoma productores de desoxicorticosterona (DOCA) donde las cifras de aldosterona est3n bajas. Esta forma de hiperaldosteronismo, la HAP con kaliemia normal o cuando la enfermedad se asocia con enfermedad renal, originan problemas y demoras en el diagn3stico.^(29,41,42)

Otros elementos a tener en cuenta como:

La relaci3n de las anomal3as gluc3micas entre los pacientes con HAP y los pacientes con HTA esencial a3n es discutible. Manosroi y otros,⁽⁴³⁾ despu3s de realizar una revisi3n sistem3tica y un metan3lisis llegaron a la conclusi3n que los pacientes con HAP tienen un mayor riesgo de anomal3as gluc3micas que los pacientes con HTA esencial.

Aunque no es un elemento diagn3stico se debe tener en cuenta la elevada relaci3n de HAP con litiasis urinaria. Esta puede aparecer como consecuencia del aumento de la eliminaci3n elevada de calcio en orina, estimulada por la aldosterona, por lo que deber3a disminuir su incidencia despu3s de efectuar el tratamiento adecuado de la enfermedad de base.⁽²⁹⁾

El diagn3stico diferencial del HAP se debe realizar fundamentalmente con las enfermedades causantes de HAP secundario, descritas con anterioridad y as3 como con otras situaciones de tipo cl3nico. En particular, los casos con HTA e hipopotasemia (aunque estos presentan CAP y ARP disminuidas, lo cual los diferencia), entre ellos el s3ndrome de Liddle, los tumores productores de desoxicorticosterona (DOCA), los d3ficit de 11 β y 17 α hidroxilasa, la ingesta de ciertas sustancias (regaliz o la carbenoxolona), el s3ndrome de Cushing, as3 como el pseudohiperaldosteronismo.⁽¹⁰⁾

El contenido del tema expuesto es 3til para los m3dicos de diferentes niveles de atenci3n, fundamentalmente los relacionados con el manejo del paciente hipertenso. Esto contribuye a que los profesionales de la salud tengan una visi3n actualizada acerca del diagn3stico del HAP, lo cual favorecer3a su identificaci3n y tratamiento oportuno.

Se concluye que ante la presencia de un cuadro cl3nico sugestivo de hiperaldosteronismo primario, se debe determinar la 3ndice aldosterona plasm3tica/actividad de renina plasm3tica. Si este se encuentra elevado, se realizar3n pruebas funcionales de confirmaci3n y una vez verificada la presencia de la enfermedad, se efect3an t3cnicas de imagenolog3a abdominal para intentar determinar la causa y orientar la estrategia terap3utica. En caso de dudas o en pacientes con criterio de cirug3a, se debe realizar el cateterismo de las venas adrenales.

Referencias bibliográficas

1. Castán C, Luesma J, Fernando J. Hiperaldosteronismo primario: a propósito de un caso. Universidad de Zaragoza. 2019 [acceso 16/08/2022]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/111773/files/TAZ-TFG-2019-805.pdf>
2. Ferrario C, Schiffrin E. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2015;116(1):206-13. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.116.302706>
3. Rossi GP. Primary aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(22):2799-811. DOI: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2019.09.057>
4. Grossman AB. Aldosteronismo secundario. Manual MSD (versión para profesionales). 2022 [acceso 16/08/2022]. Disponible en: https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-suprarrenales/aldosteronismo-secundario#v26441381_es
5. Medeiro M, Patiño M, Herrera EA, Sosa JJ, Varga A, Valverde S, *et al*. Uso de antagonistas de aldosterona para detener la progresión de la enfermedad renal: de las bases fisiológicas a la aplicación clínica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2014 [acceso 16/08/2022];71(3):137-41. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-uso-antagonistas-aldosterona-detener-progresion-X1665114614389000>
6. Iturregui M, Larrán L, López C. Enfermedades de la secreción de aldosterona. *Medicina. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020 [acceso 16/08/2022];13(19):1072-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220302559>
7. García de Vinuesa E, Robles NR. Análisis crítico de la investigación: ¿Cuál es la prevalencia de la hiperaldosteronismo primario oculto? *Nefro Plus*. 2020 [acceso 16/08/2022];12(2):37-40. Disponible en: <https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj1raTvl6b6AhWDMYQIHcMhBbIQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.revistanefrologia.com%2Findex.php%3Fp%3Drevista%26tipo%3Dpdf-simple%26pii%3DX1888970020006520&usq=AOvVaw36PJj-uSbzgk4-IDhW7ISE>
8. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartaliet N, *et al*. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008 [acceso 16/08/2022];371(9628):1921. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067360860834X?via%3Dihub>
9. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A, *et al*. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *International Journal of Cardiology Hypertension*. 2020 [acceso 16/09/2022];5:100029. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590086220300069>
10. Díaz O, Navarro D, Santana F, Espinosa T, Licea ME, Cabrera M. Manual de diagnóstico y tratamiento en Endocrinología y Metabolismo. Ministerio de Salud Pública. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba. 2015.

11. Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, Markou A, Androulakis II, Ragkou D, *et al.* High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(11):1227-36. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2362.2011.02531.x>
12. Markou A, Sertedaki A, Kaltsas G, Androulakis II, Marakaki C, Pappa T, *et al.* Stress induced aldosterone hyper secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 [acceso 16/09/2022];100(8):2857-64. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/2857/2836084?login=false>
13. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PM, Williams GH, *et al.* The unrecognized prevalence of primary aldosteronism. A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):10-20. DOI: <https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/M20-0065>
14. Monge A, Echeverri A, Leiva DF, Soto P, Salas MJ. Fisiopatología y presentación clínica del hiperaldosteronismo primario: Revisión de tema. *Revista Ciencia Y Salud.* 2021 [acceso 16/09/2022];5(3):35-41. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/292/397>
15. Eugenio ML, Delfino L, Fierro F, Santoro S, Pérez M, Caruso G, *et al.* Hiperaldosteronismo primario: puntos de corte del cociente aldosterona/renina. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2019 [acceso: 16/09/2022];66(6):361-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016419300230>
16. Vilorio PL, Silvera R, Díaz JM, Fernández LI, Pérez G, Martínez O. Adrenalectomía laparoscópica. *Rev Cubana Cir.* 2018 [acceso 16/09/2022];57(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932018000100005
17. Díaz JD, Santa NM. Adenoma suprarrenal izquierdo como causa de un hiperaldosteronismo primario. *Actualidad Médica.* 2019 [acceso 16/09/2022];104:(807):118-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Juan-Daniel-Diaz-Garcia-2/publication/336755660_Adenoma_left_suprarrenal_as_a_cause_of_a_primary_hyperaldosteronism/links/5ec589eb299bf1c09acf986f/Adenoma-left-suprarrenal-as-a-cause-of-a-primary-hyperaldosteronism.pdf
18. Lotufo CC, Ortiolan PP, Ortolani PD, Duarte SB, Helene AHE, Paranaíba HAA, *et al.* Hiperaldosteronismo primario: relato de caso. *Inter Am J Med Health.* 2021 [acceso 16/09/2022];4:e202101026. Disponible en: <https://www.bing.com/search?q=Lotufo+CC%2C+Ortiolan+PP%2C+Ortolani+PD%2C+Duarte+SB%2C+Helene+AHE%2C+Paranaiba+HAA%2C+et+al.+Hiperaldosteronismo+primario%3A+relato+de+caso.+&go=Buscar&q=ds&form=QBRE>
19. Chen ZW, Tsai CH, Pan CT, Chou CH, Liao CW, Hung CS, *et al.* Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism. *Int J Mol Sci.* 2019 [acceso 16/09/2022];20(20):1-25. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/20/5214/htm>
20. Tsai CH, Pan CT, Chang YY, Chen ZW, Wu VC, Hung CS, *et al.* Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in Primary Aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 2021 [acceso 16/09/2022];35(2):131-47. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41371-020-00426-y>
21. 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 [acceso 16/09/2022];6(1):41-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858717303194>
22. 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 [acceso 16/09/2022];6(1):51-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858717303674>
23. Guevara MI, Escandón LL, Tinoco CL. Enfermedades de la secreción de aldosterona. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2020 [acceso 16/09/2022];13(19):1072-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220302559>
24. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage. *Hypertension.* 2022 [acceso 16/09/2022];79(9):1899-911. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964>
25. Huang WC, Chen YY, Lin YH, Chueh JS. Composite Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism Undergoing Medical Versus Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 [acceso 16/09/2022];12:644260. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.644260/full>
26. Lin X, Ullah MHE, Wu X, Xu F, Shan SK, Lei LM, *et al.* Cerebro-Cardiovascular Risk, Target Organ Damage, and Treatment Outcomes in Primary Aldosteronism. *Front Cardiovasc Med.* 2021 [acceso 16/09/2022];8:798364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8847442/>
27. Araujo M. Tratamiento del hiperaldosteronismo primario. *Medicina Clínica.* 2020 [acceso 16/09/2022];155(7):302-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320303237>
28. Comité de expertos y revisores de Lab Tests Online. Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn). *Lab Tests Online.* 2022 [acceso 16/09/2022]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/conditions/sindrome-de-conn>
29. Lorenzo N, Rivera E, Artiles J, Sablón N, Marrero I, Suárez S. Hiperaldosteronismo primario en una población de pacientes hipertensos. *Medicina (B. Aires).* 2019 [acceso 16/09/2022];79(3):185-90. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000500004&lng=es.](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000500004&lng=es)
30. Fernández MC. Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario en una cohorte de pacientes en seguimiento por Endocrinología. Trabajo de fin de grado. Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina. 2022 [acceso 16/09/2022]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/55034/TFG-M2638.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Yang Y, Reincke M, Williams TA. Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020 [acceso 16/09/2022];34(2):101365. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X19301162>

32. Carasel A, Calissendorff J, Avander K, Shabo I, Volpe C, Falhammar, H. Ambulatory fludrocortisone suppression test in the diagnosis of primary aldosteronism: Safety, accuracy and cost-effectiveness. *Clinical Endocrinology*. 2022;10. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14793>
33. 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 [acceso 16/09/2022];101(5):1889-916. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/101/5/1889/2804729?login=false>
34. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Gordon RD, Xu S, Taylor PJ, *et al*. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 [acceso 14/09/2022];99(8):2745-53. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/8/2745/2537852?login=false>
35. Merck & Co. Valores normales de laboratorio: orina. Manual MSD para profesionales. 2022 [acceso 16/09/2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/multimedia/table/valores-normales-de-laboratorio-orina>
36. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Mengozzi G, Tizzani D, Iannaccone A, *et al*. Confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *Hormone and Metabolic Research*. 2010 [acceso 14/09/2022];42(06):406-10. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1246186>
37. Lorenzo N, Rivera E, Artiles J, Sablón N, Marrero I, Suárez S. Hiperaldosteronismo primario en una población de pacientes hipertensos. *Medicina (B. Aires)*. 2019 [acceso 16/09/2022];79(3):185-90. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000500004&lng=es.
38. Kidoguchi S, Sugano N, Hayashi N, Morisawa N, Tokudome G, Yokoo T. The characteristics of captopril challenge test–positive patients using various criteria. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2019 [acceso 16/09/2022];20(3):1-11. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1470320319870891?download=true>
39. Parra P, Martín P, Cuesta M, Ruiz G, Lamas C, Hanzu FA, *et al*. Primera encuesta sobre el diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario por especialistas españoles en Endocrinología y Nutrición. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2022 [acceso 28/09/2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016422001070>
40. Araujo M, Parra P. Diagnóstico del hiperaldosteronismo primario. *Medicina Clínica*. 2022 [acceso 16/09/2022];158(9):424-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775321006564>
41. Prado S. Estudios de imagen funcional de la corteza adrenal. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2020 [acceso 14/09/2022];39(6):393-404. Disponible en: <https://semnim.es/wp-content/uploads/2020/11/ADRENAL.pdf>
42. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev* 2018

[acceso 14/09/2022];39(6):1057-88. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/39/6/1057/5074252?login=false>

43. Hajji M, Rais L, Kheder R, Jebali H, Ben Fatma L, Zouaghi MK. Primary aldosteronism diagnosed in a patient with severe renal disease. Tunis Med. 2018 [acceso 14/09/2022];96(7):454-7. Disponible en: <https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=3422>

44. Manosroi W, Atthakomol P, Wattanawitawas P, Buranapin S. Differences in Glycemic Abnormalities Between Primary Aldosteronism and Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in endocrinology. 2022 [acceso 14/09/2022]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.870047/full>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.