

Prueba de supresión valsartán-dexametasona-captopril: especificidad en aldosteronismo primario

Valsartan-dexamethasone-captopril suppression test: specificity in primary aldosteronism

RAÚL IBARRA-SALCE^{1*}, MANUEL R. GARCÍA-SAENZ², ANDREA P. TENORIO-ROJO³, MARIO A. SANTANA-MATA⁴, SUSANA P. FLORES-VILLAGOMEZ⁵, ALDO FERREIRA-HERMOSILLO⁶, LUIS E. VEGA-CARRILLO⁷ Y ANA C. CEPEDA-NIETO¹

¹Facultad de Medicina, Departamento de Investigación, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Saltillo, Coah.; ²Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ³Servicio de Endocrinología, Clínica ENDO, Saltillo, Coah.; ⁴Servicio de Endocrinología, Medica Bosco, Saltillo, Coah.; ⁵Servicio de Endocrinología, Médica Campestre, León, Gto.; ⁶Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ⁷Servicio de Endocrinología, Clínica Integra, Chihuahua, Chih. México

RESUMEN

Antecedentes: El aldosteronismo primario (AP) es la causa más frecuente de hipertensión secundaria y es constantemente infradiagnosticado. La prueba de supresión valsartán-dexametasona-captopril (VDCST) es una prueba que posee buen rendimiento diagnóstico. **Objetivo:** Validar en población mexicana la VDCST para el diagnóstico de AP. **Método:** Estudio prospectivo de prueba diagnóstica. Comparación entre la VDCST y la relación aldosterona-renina (PAC/PRC) en combinación con aldosterona urinaria de 24 horas con carga oral de sodio. **Resultados:** Tres de 27 pacientes fueron diagnosticados. El área bajo la curva para la aldosterona post VDCST fue de 0.986 ($p = 0.007$, IC 95%: 0.945-1.00), y para el PAC/PRC post-VDCST de 0.972 ($p = 0.009$, IC 95%: 0.911-1.000). Aldosterona post-VDCST y PAC/PRC post-VDCST alcanzó sensibilidad del 100% y especificidad del 88% con valores de corte de 5.1 ng/dL y 0.88 ng/dL/mUI/L, respectivamente. **Conclusiones:** PAC/PRC puede infradiagnosticar el AP. La VDCST cuenta con buen rendimiento diagnóstico de AP. La renina estimulada puede diferenciar pacientes con AP que se muestran negativos con otras pruebas.

Palabras clave: Aldosteronismo primario. Prueba diagnóstica. Renina. Aldosterona. Especificidad.

ABSTRACT

Background: Primary aldosteronism (PA) is the most common cause of secondary hypertension and is frequently underdiagnosed. The valsartan-dexamethasone-captopril suppression test (VDCST) has good diagnostic performance. **Objective:** To validate the VDCST for the diagnosis of PA in a Mexican population. **Method:** Prospective diagnostic test study. Comparison between the VDCST and the aldosterone-to-renin ratio (PAC/PRC) in combination with 24-hour urinary aldosterone with oral sodium load. **Results:** Three out of 27 patients were diagnosed. The area under the curve for aldosterone post-VDCST was 0.986 ($p = 0.007$, 95% CI: 0.945-1.00), and for PAC/PRC post-VDCST was 0.972 ($p = 0.009$, 95% CI: 0.911-1.000). Aldosterone post-VDCST and PAC/PRC post-VDCST achieved 100% sensitivity and 88% specificity with cutoff values of 5.1 ng/dL and 0.88 ng/dL/mUI/L, respectively. **Conclusions:** PAC/PRC may underdiagnose PA. VDCST has good diagnostic performance for PA. Stimulated renin may differentiate patients with PA who test negative with other tests.

Keywords: Primary aldosteronism. Diagnostic test. Renin. Aldosterone. Specificity.

*Correspondencia:
Raúl Ibarra-Salce
E-mail: dr.raulsalce@gmail.com

Fecha de recepción: 30-12-2024
Fecha de aceptación: 24-06-2025
DOI: 10.24875/RME.24000074

Disponible en internet: 19-12-2025
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2025;12:164-174

2462-4144 / © 2025 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ANTECEDENTES

El aldosteronismo primario (AP) actualmente se acepta como la causa más frecuente de hipertensión endocrina y de hipertensión secundaria¹⁻⁴. Hasta el momento, el protocolo diagnóstico para esta enfermedad implica la suspensión de diversos medicamentos y el control de algunos factores externos, y abarca un periodo de estudio entre 2-4 semanas. El diagnóstico de AP parte inicialmente con una prueba de detección, la relación aldosterona/renina directa (PAC/PRC) o la relación aldosterona/actividad de renina (PAC/PRA). Las pruebas PAC/PRA y PAC/PRC tienen diversos problemas preanalíticos, requieren la suspensión de medicamentos antihipertensivos de primera línea (durante 2-4 semanas), ya que pueden interferir con los resultados de la prueba. Actualmente existe variabilidad en los valores de corte recomendados como diagnósticos de AP⁵, y se ha documentado que puede presentar una sensibilidad baja atribuible al uso de antihipertensivos de primera línea^{6,7}. En caso de que el paciente presente una prueba de PAC/PRA o PAC/PRC positiva, el siguiente paso es realizar una prueba confirmatoria de AP: carga oral de sodio con medición de aldosterona urinaria de 24 h (ALDU24), prueba de infusión de solución salina con medición de aldosterona sérica, prueba de supresión con fludrocortisona o la prueba de supresión con captopril.

La prueba de supresión valsartán-dexametasona-captopril (VDCST), descrita por Tsiavos et al.⁸, es una prueba dinámica que se ha validado en población europea para el diagnóstico de AP. Con el uso de VDCST se busca la inhibición completa del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), e inhibir la potencial estimulación por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), por lo que se considera una prueba de supresión de aldosterona.

El resultado de la prueba VDCST es el índice entre los valores de aldosterona tras la supresión y el PRC. Un resultado mayor a 0.3 ng/dl/mUI/l en la PAC/PRC y una aldosterona sérica mayor a 3 ng/dl otorgan una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100% (comparándola con la prueba de supresión con fludrocortisona-dexametasona). La prueba VDCST se puede realizar en 24 h y requiere del empleo de

medicamentos que se verían suspendidos con otras pruebas diagnósticas (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y antagonistas del receptor de angiotensina II [ARA-II]).

En este estudio se validó la prueba VDCST como herramienta diagnóstica de AP en población mexicana, usando como prueba de referencia la positividad en la PAC/PRC y la ALDU24 como pruebas confirmatorias.

MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio prospectivo de prueba diagnóstica con muestreo secuencial. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Saltillo, México (registro No. 10/2022), apegado a las normas éticas vigentes. Todos los pacientes participantes ingresados al estudio firmaron carta de consentimiento informado. El presente escrito cumplió con los estándares STARD 2015 para el reporte de estudios de prueba diagnóstica.

Criterios de elegibilidad

De enero del año 2022 a noviembre del 2024 se reclutaron pacientes referidos del Hospital General de Saltillo, México.

Como criterios de inclusión se seleccionaron los pacientes con sospecha de AP (con criterios establecidos por la Endocrine Society), mayores de 18 años con hipertensión arterial y una o más de las siguientes comorbilidades: tensión arterial > 150/100 mmHg en tres mediciones en días diferentes, síndrome de apnea/hipopnea del sueño, hipertensión con uso de tres o más antihipertensivos, hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos, incidentaloma adrenal, antecedente de evento vascular cerebral y antecedente familiar de AP. Se agregó como criterio accesorio el tener hipertensión arterial y diagnóstico de fibrilación auricular debido a la alta prevalencia reportada en esta población⁹.

Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica (establecida como tasa de filtrado glomerular [TFG] estimada por fórmula CKD-EPI menor

a 60 ml/min), o alguna otra causa de hipertensión secundaria. Se eliminaron del análisis primario los pacientes que presentaron hipopotasemia menor a 4 mEq/L en análisis iniciales, que no cumplieron con la natriuresis especificada (> 200 mEq/24 h) para la prueba con carga oral de sodio y con confirmación de otro tipo de hipertensión secundaria.

Procedimiento de pruebas diagnósticas

Se realizó valoración médica inicial por el investigador principal con historia clínica, antropometría y laboratorios basales (química sanguínea completa, que incluía: glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos completos, así como perfil tiroideo y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h en casos de sospecha clínica de feocromocitoma/paraganglioma), con la finalidad de descartar otro tipo de hipertensión secundaria. Se realizó ajuste de medicamentos antihipertensivos a medicamentos que interfirieran en menor fuerza con PAC/PRC (verapamilo y prazosina) con ajustes vía remota.

Pruebas de referencia (PAC/PRC y ALDU24)

Se utilizó la PAC/PRC como prueba de alta sensibilidad, así como la carga oral de sodio con medición de ALDU24, por ser ambas pruebas recomendadas por la Endocrine Society; esta última, además, por ser la más utilizada de manera ambulatoria en nuestro medio. De manera preespecificada se consideró como diagnóstico definitivo de AP el contar con una PAC/PRC positiva de tamizaje (mayor a 2.4 ng/dl/mUI/L) y una aldosterona urinaria de 24 h con carga oral de sodio (ALDU24) > 12 μ g. Se usó la PRC como parte de la prueba de tamizaje, ya que es el ensayo más utilizado en México y con datos de mayor estandarización en su medición¹⁰.

Se suplementó con sales de potasio vía oral (20 mEq/día de ion potasio) 7 a 10 días previos a la toma de laboratorios, así como la ingesta liberal de sodio (> 6 g de cloruro de sodio al día) por 3 días previos y durante la recolección de orina de 24 h.

El día 0 el paciente inició con la recolección de orina de 24 h. Al día siguiente (día 1) el paciente acudió al

laboratorio designado para la toma de renina directa en plasma (PRC) y aldosterona sérica (para la determinación de PAC/PRC como prueba de referencia), medición de electrolitos séricos y química sanguínea, así como la entrega de la muestra de recolección de orina de 24 h para la medición de ALDU24 y sodio en orina de 24 h (prueba confirmatoria de referencia).

Prueba VDCST

El día 1 a las 23 h se ingirió por vía oral valsartán 320 mg, captopril 50 mg y dexametasona 2 mg. Al día siguiente (día 2), una hora previa a la toma de laboratorios (6 a.m.), se ingirió vía oral captopril 50 mg. Se realizó la segunda toma de muestra de renina directa, aldosterona sérica (para la PAC/PRC de la VDCST), electrolitos y cortisol matutino para corroborar la inhibición del eje corticotropo. Las tomas de muestra de sangre se realizaron en un ambiente sin estrés, en posición sentada, y por al menos 30 minutos.

La recolección de los datos se inició previo a los resultados de la prueba de referencia (PAC/PRC y ALDU24) y la prueba índice (VDCST). Los resultados de las pruebas diagnósticas índice y de referencia se obtuvieron de manera simultánea y estuvieron disponibles para los investigadores de manera permanente.

Relación aldosterona/creatinina en orina

De manera exploratoria, con los resultados de medición de ALDU24 (aldosterona en orina de 24 h [μ g]), creatinina en orina (mg/dl) y volumen urinario (ml) se calculó la relación aldosterona/creatinina en orina (ng/mg), usando la siguiente fórmula:

El valor de corte de positividad es de 3 ng/mg (establecido por Wu et al.¹¹).

$$\left(\frac{\text{Aldosterona en orina } (\mu\text{g}) \times 1,000}{\text{volumen (ml)} \div 100} \right) \div \text{Creatinina en orina (mg/dl)}$$

Ensayos utilizados

Las pruebas de laboratorio se realizaron en un laboratorio externo al hospital, con los siguientes métodos de ensayo:

- El estudio de renina directa se realizó por método de quimioluminiscencia (CLIA) de tipo sándwich LIAISON DiaSorin en muestra de suero y plasma con EDTA. Este estudio cuenta con un coeficiente de variación (CoV) intraensayo del 3.7% para concentraciones medias de 15.1 mcUI/ml e interensayo del 10 y 12.4% para concentraciones medias de 5.3 y 13.1 mcUI/ml respectivamente.
- El análisis de aldosterona se realizó por método de quimioluminiscencia (CLIA) de tipo sándwich LIAISON DiaSorin en muestras de suero y orina. El límite de detección para suero es de 1.45 ng/dl, mientras que en orina es de 2.0 ng/dl. El coeficiente de variación intraensayo sérico es del 1.4 y 4.5% para concentración media de 8.06 y 30.1 ng/dl respectivamente, mientras que el CoV intraensayo para muestras urinarias es del 5.6% para muestras con concentración media de 11.7 ng/dl.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics IBM versión 25, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. La información categórica se expresó con proporción y porcentajes. Se realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para variables cuantitativas y los datos se expresaron en media y desviación estándar para variables paramétricas, mientras que para distribución no paramétrica, en mediana y rango intercuartílico. Los pacientes con resultados incompletos de la prueba de referencia o índice fueron excluidos del análisis.

Para evaluar diferencias entre pacientes con diagnóstico de AP y pacientes sin diagnóstico de AP primario, se realizó la prueba t de Student y la U de Mann-Whitney. Se realizó análisis de curva de ROC para conocer el valor de sensibilidad y especificidad para los valores de PAC/PRC posterior a la prueba VDCST y aldosterona sérica post-VDCST.

Se usó el estadístico kappa para análisis de concordancia entre pruebas diagnósticas con la VDCST, usando los valores de corte recomendados (PAC/PRC > 2.4 ng/dl/mUI/l, ALDU24 > 12 μ g/24 h, aldosterona post-VDCST > 3 y PAC/PRC de la VDCST > 0.3 , ratio aldosterona/creatinina en orina > 3 ng/mg).

Cálculo de la muestra

Para el cálculo de muestra se consideró una prevalencia teórica del 20% en la población (prevalencia observada en el estudio de Brown et al.), una probabilidad de $H_0 = 0.5$ y probabilidad de $H_1 = 0.80$ como valores preestablecidos, alcanzando un poder de 0.804 (para especificidad) y un valor de $p = 0.044$ (significativo) con una n de 25, como sugieren Bujang et al.¹².

RESULTADOS

Características de los pacientes

Inicialmente se contó con un total de 37 pacientes, de los cuales se eliminaron 10 debido a que no contaban con resultados de laboratorio completos ($n = 7$) o tuvieron diagnóstico de enfermedad renal crónica ($n = 3$). Se ingresaron un total de 27 pacientes para el análisis primario (Fig. 1). De estos 27 pacientes, el 77.8% ($n = 21$) fueron hombres con una edad media de 41 años (± 14.6 años). El peso medio fue de 90.5 kg (± 21.1), talla 1.71 (± 0.089) metros y el índice de masa corporal de 30.5 kg/m² (± 6.09). La presión arterial media fue de 117 (± 17.1) mmHg, y la tensión arterial sistólica de 162 (± 26) mmHg.

Criterios de inclusión para el estudio de AP: cifras de tensión arterial $> 150/100$ mmHg sin tratamiento previo 66.7% ($n = 18$), fibrilación auricular e hipertensión 3.7% ($n = 1$), síndrome de apnea-hipopnea del sueño e hipertensión 3.7% ($n = 1$), uso de tres o más antihipertensivos 25.9% ($n = 7$), hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos 14.8% ($n = 4$) e incidentaloma 3.7% ($n = 1$) (algunos pacientes cumplían más de un criterio de inclusión).

Análisis de prevalencia

Por las determinaciones analíticas del estudio, se realizaron diversas pruebas diagnósticas y se estableció la prevalencia de AP en cada una de ellas, de acuerdo con valores de corte preespecificados:

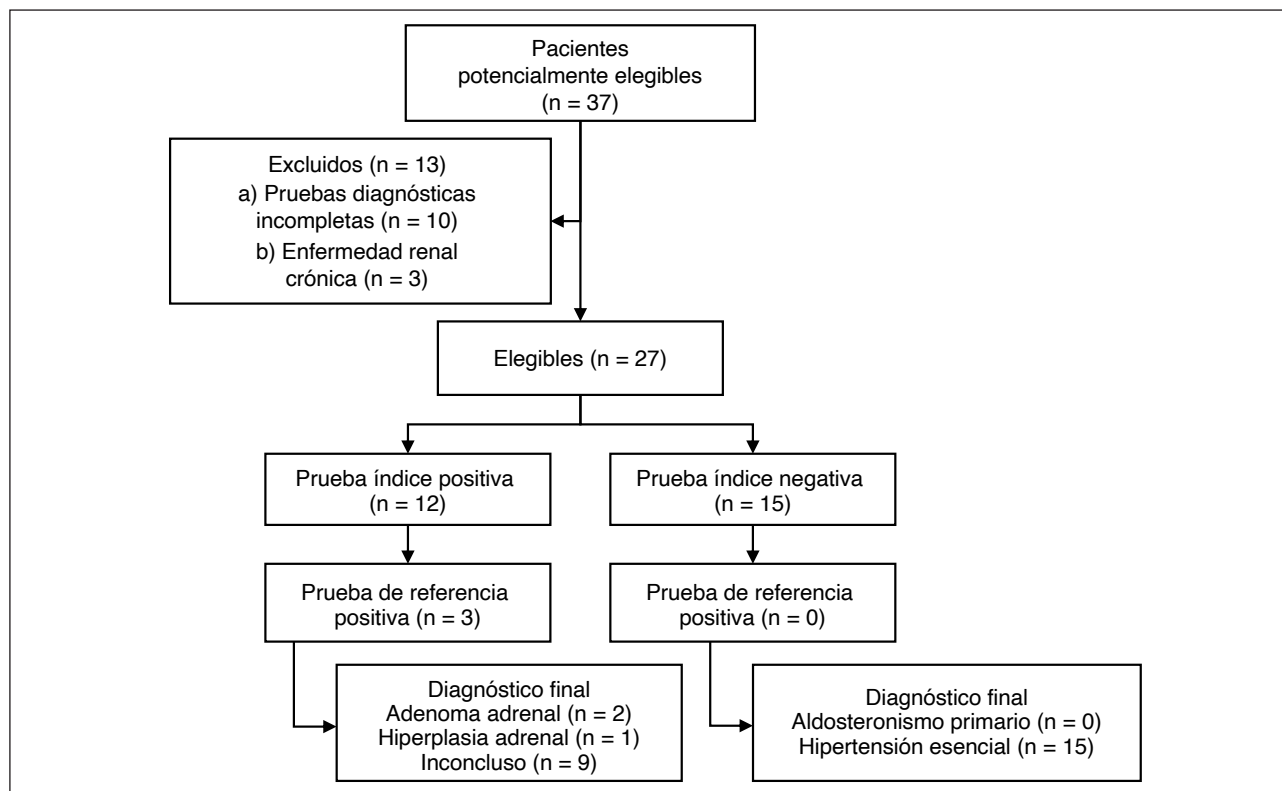


Figura 1. Flujo de pacientes. El valor de corte utilizado para clasificación como prueba índice positiva es el establecido por Tsiavos et al.⁸ (aldosterona tras la supresión > 3 ng/dl y PAC/PRC de la VDCST > 0.3 ng/dl/mU/L). PAC/PRC: ratio aldosterona/renina directa; VDCST: relación aldosterona/renina directa de la prueba de supresión con valsartán/dexametasona/captopril.

- PAC/PRC y ALDU24 (valor de corte 2.4 ng/dl/mU/L y > 12 µg/día, respectivamente) como pruebas de referencia. Se obtuvo confirmación diagnóstica en tres pacientes, estableciéndose una prevalencia del 11% de la enfermedad en la población estudiada.
- ALDU24 (> 12 µg/día) como prueba única. La prevalencia en la población estudiada fue del 33.3%.
- Aldosterona post-VDCST y PAC/PRC (valores de corte > 3 ng/dl y > 0.3 ng/dl/mU/L, respectivamente), estableció el diagnóstico de AP en 12 de 27 pacientes (44.4%).
- Aldosterona/creatinina en orina (> 3 ng/mg, validado en población china¹²). Se estableció el diagnóstico de AP en 16 de 27 pacientes (59.3%).

Con base en la prueba de referencia, se confirmó AP en tres pacientes, de estos, dos contaron con presencia de adenoma adrenal, mientras que el otro no mostró alteraciones evidentes en la tomografía

adrenal, clasificándose como hiperplasia adrenal bilateral. La distribución de pacientes entre la prueba de referencia y la índice se muestra en la tabla 1. En ambos pacientes con lesión adrenal se realizó resección de la glándula, con resolución de la hipertensión, el paciente restante recibió tratamiento con espironolactona con normalización de la TA a dosis de 100 mg/día.

Las características de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de AP (n = 3) y sin diagnóstico de AP (n = 24) se resumen en la tabla 2. Se observó diferencia en creatinina y TFG estimada por CKD-EPI entre los grupos, con tendencia a mayor TFG en pacientes con AP. En los parámetros de las pruebas diagnósticas, se observó diferencia significativa ($p < 0.05$) en PAC/PRC convencional, renina post-VDCST, aldosterona post-VDCST y en la relación PAC/PRC posterior a la prueba de supresión. No se observó diferencia significativa en la renina basal, aldosterona sérica, aldosterona urinaria de 24 h o en la relación aldosterona/creatinina urinaria.

Tabla 1. Distribución de pacientes entre la prueba índice (VDCST) y de referencia (PAC/PRC y ALDU24)

Hipertensión esencial		Pruebas de referencia		Total
		AP		
Prueba VDCST* (aldosterona post-VDCST > 3 ng/dl y PAC/PRC > 0.3 ng/dl/mU/L)	Negativo	15	0	15
	Positivo	9	3	12
Total		24	3	27

*Usando los valores de corte establecidos por Tsiavos et al.⁸, la prueba VDCST reporta como positivos para AP a 12 pacientes, nueve de los cuales se encuentran negativos para las pruebas de referencia.

ALDU24: aldosterona en orina de 24 h con carga oral de sodio; AP: aldosteronismo primario; PAC/PRC: ratio aldosterona/renina directa; VDCST: relación aldosterona/renina directa de la prueba de supresión con valsartán/dexametasona/captopril.

Tabla 2. Características entre pacientes con diagnóstico AP y sin diagnóstico de AP

	Pacientes AP (n = 3) (pruebas PAC/PRC y ALDU24 positivas)	Pacientes sin AP (n = 24) Hipertensión esencial	Valor de p entre grupos*
Tensión arterial			
PAM (mmHg)	126 (± 22.7)	116 (± 16.59)	p = 0.33
TAS (mmHg)	186 (± 24.13)	159 (± 25.22)	p = 0.099
Función renal			
Creatinina (mg/dl)	0.63 (± 0.11)	0.92 (± 0.20)	p = 0.023 [†]
eTFG (ml/min/1.73 m ²)	124 (± 22.59)	96.5 (± 18.67)	p = 0.025 [†]
Laboratorios de prueba diagnóstica			
Renina directa (mUI/l)	3.55 (2.27-4.00)	16.5 (10.42-36.96)	p = 0.222
Aldosterona sérica (ng/dl)	21.4 (18.5-34.35)	11.5 (7.41-17.97)	p = 0.70
PAC/PRC convencional (ng/dl/mUI/L)	4.79 (4.59-26.04)	0.67 (0.23-1.40)	p = 0.001 [†]
Renina post-VDCST (mUI/L)	5.53 (3.01-8.47)	31 (11.5-86.5)	p = 0.021 [†]
Aldosterona post-VDCST (ng/dl)	19 (15.9-19.8)	5.8 (2.9-7.4)	p = 0.001 [†]
PAC/PRC post-VDCST (ng/dl/mUI/L)	2.33 (1.99-21.86)	0.16 (0.01-0.38)	p = 0.003 [†]
Cortisol post-VDCST (μg/dl)	0.60 (0.55-0.8)	0.9 (0.8-1.3)	p = 0.187
Potasio post-VDCST (mEq/L)	4.7 (4.35-4.8)	4.10 (4.6-5.3)	p = 0.215
Aldosterona en orina de 24 h (μg/24 h)	12.6 (12.25-24.97)	6.17 (3.28-11.7)	p = 0.07
Ratio aldosterona/creatinina (μg/mg)	6.09 (6.04-15.73)	3.97 (2.01-6.88)	p = 0.21

*Prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney U para muestras independientes, según corresponda.

[†]Diferencia estadísticamente significativa.

ALDU24: aldosterona en orina de 24 h con carga oral de sodio; AP: aldosteronismo primario; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada con fórmula CKD-EPI; PAC/PRC: ratio aldosterona/renina directa; VDCST: relación aldosterona/renina directa de la prueba de supresión con valsartán/dexametasona/captopril.

Análisis de prueba diagnóstica

En el análisis de curva ROC, el área bajo la curva (AUC) para la aldosterona post-VDCST fue de 0.986 (IC 95%: 0.945-1.00; p = 0.007), mientras que para la PAC/PRC

post-VDCST la AUC fue de 0.972 (IC 95%: 0.911-1.000; p = 0.009) (Fig. 2).

El mejor balance sensibilidad-especificidad para la aldosterona post-VDCST se alcanzó con un valor de 5.1 ng/dl, con sensibilidad del 100% y especificidad

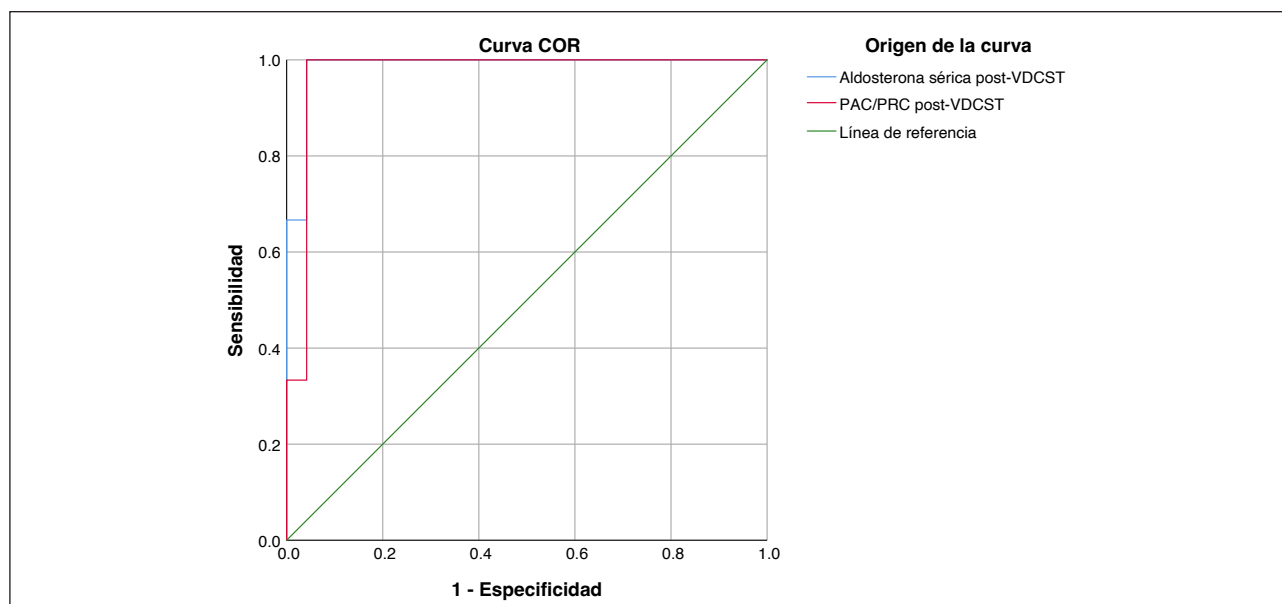


Figura 2. Curva ROC de las pruebas diagnósticas. Aldosterona sérica post-VDCST y PAC/PRC post-VDCST. PAC/PRC: ratio aldosterona/renina directa; VDCST: relación aldosterona/renina directa de la prueba de supresión con valsartán/dexametasona/captopril.

del 45% (índice Youden de 0.45, valor predictivo negativo [VPN] 100%, valor predictivo positivo [VPP] 18.35%, razón de verosimilitud positiva 1.82), mientras que para la PAC/PRC post-VDCST un valor de corte de 0.49 ng/dl/mU/L alcanza una sensibilidad del 100% y especificidad del 80% (índice de Youden de 0.88, VPN 100%, VPP 38.19%, razón de verosimilitud positiva 5). Si aumentamos el valor de corte a 0.88 ng/dl/mU/L, se logra una especificidad del 88%, con sensibilidad del 100% (índice de Youden 0.88, VPN 100%, VPP 50.9%, razón de verosimilitud positiva 8.33).

En análisis de concordancia no se observó significancia entre las VDCST y la PAC/PRC y ALDU24 ($p = 0.332$), observándose solo concordancia baja entre las pruebas VDCST y la relación aldosterona/creatinina en orina ($\kappa = 0.355$; $p = 0.048$).

No hubo efectos adversos reportados por los pacientes en ninguna de las pruebas diagnósticas realizadas.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran diversos puntos interesantes por discutir. Primeramente,

la prevalencia de AP observada en esta muestra de población mexicana fue mayor (11.1%) a la previamente descrita (7.5%)¹³ y similar a la observada en otras poblaciones¹⁴⁻¹⁸.

La prevalencia de AP depende mucho de la prueba utilizada. En el presente estudio se observó que usando únicamente aldosterona urinaria de 24 h con carga oral de sodio como prueba diagnóstica, y con valor de corte de 12 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, la prevalencia de AP en población mexicana llega a ser del 33%, similar a lo reportado por Brown et al³. La prueba VDCST detectó (con valor de corte de PAC/PRC $> 0.3\text{ ng/dl/mU/L}$ y aldosterona post-VDCST $> 3\text{ ng/dl}$), una prevalencia del 44.4%, mayor a la establecida por la PAC/PRC convencional, mientras que la relación aldosterona/creatinina en orina ($> 3\text{ ng/mg}$) detectó un total del 59.3%.

El hecho de que la prevalencia sea menor usando la PAC/PRC como prueba inicial orienta a que existe un «cuello de botella» en la detección de pacientes con AP, toda vez que la prueba de tamizaje (PAC/PRC o PAC/PRA) puede tener baja sensibilidad. Esto puede ser debido a diversos factores: en un estudio de Jansen et al.¹⁹, con una prevalencia similar (15.2%) se observó que la PAC/PRC tenía una sensibilidad del 22.2% y especificidad del 98.7% con el uso de medicamentos aleatorios, siendo los IECA y los ARA-II la

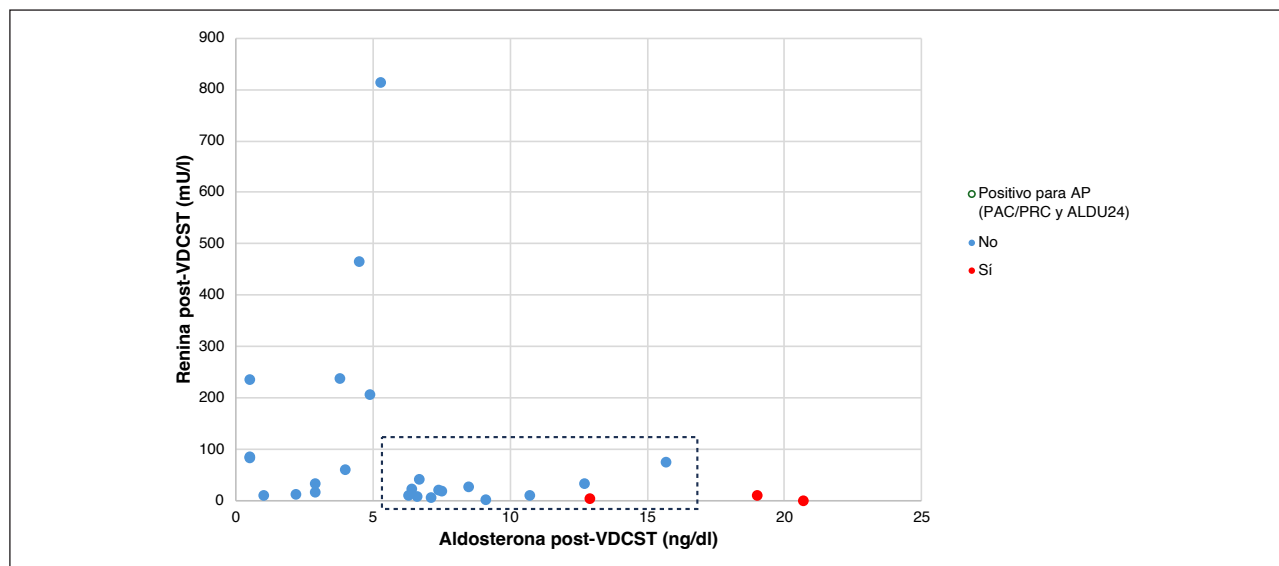


Figura 3. Gráfico de dispersión usando aldosterona sérica post-VDCST y renina post-VDCST (estimulada). Se marcaron los pacientes que cumplen PAC/PRC convencional positivo y ALDU24. Se observa que los pacientes detectados con las pruebas convencionales son los que presentan renina no estimulable y valores extremos de aldosterona sérica en la prueba VDCST, lo que orienta a que las pruebas convencionales dejan fuera a pacientes con AP leve-moderado, que sí son detectados con la VDCST. Estos últimos presentan aldosterona post-VDCST elevada y renina no estimulable (línea segmentada), pero no al mismo grado que los detectados por las pruebas de referencia. ALDU24: aldosterona en orina de 24 h con carga oral de sodio; AP: aldosteronismo primario; PAC/PRC: ratio aldosterona/renina directa; VDCST: relación aldosterona/renina directa de la prueba de supresión con valsartán/dexametasona/captopril.

causa de los falsos negativos, los cuales son frecuentemente usados de primera línea en el tratamiento de hipertensión^{20,21}. Asimismo, la hipopotasemia puede disminuir el rendimiento diagnóstico de la PAC/PRA. En este mismo tenor, uno de los factores positivos de la VDCST es que el bloqueo farmacológico del eje renina-angiotensina-aldosterona, ya que aumenta las concentraciones séricas de potasio, sin presentar riesgos (potasio post-VDCST 4.7-4.9 mEq/L) (Tabla 2), lo que podría disminuir los falsos negativos generados por la hipopotasemia²² al no disminuir la secreción de aldosterona (disminuyendo la PAC/PRC).

De manera exploratoria, observamos que la prueba VDCST arroja una variable nueva, la renina «estimulada» farmacológicamente. En condiciones normales, la secreción de renina se ve estimulada por cuatro factores: balance de sodio, tensión arterial, estimulación adrenérgica y retroalimentación negativa por angiotensina II²³. En el presente estudio se ha teorizado que los pacientes con AP, al contar con una estimulación mayor del receptor mineralocorticoide y consecutivamente un balance positivo de sodio (hipertensión dependiente de sodio)²⁴, la renina no es fácilmente

estimulable, salvo por el bloqueo con antagonistas del receptor de mineralocorticoide. De acuerdo con esta idea, un estudio realizado con 154 pacientes con AP, confirmados por prueba de infusión de solución salina²⁵, reportó que el uso de fosinopril o irbesartán no aumenta las concentraciones de actividad de renina (PRA) lo suficiente para que se encuentren fuera del rango de supresión (1 ng/ml/h), manteniéndose suprimida en estos pacientes. Asimismo, en el estudio PATHWAY-2, en pacientes con hipertensión resistente (usuarios de ARA-II o IECA, calcioantagonista y diurético), existe un subgrupo de pacientes que persisten con renina suprimida (menor a 10 mU/L) y que responden mejor a espironolactona como tratamiento aditivo, lo que orienta a que la ausencia de «estimulación» de renina (en presencia de uso de ARA-II/IECA, calcioantagonista y diurético), identifica un estado de hipertensión dependiente de sodio, que en este caso es AP en sus diferentes formas de presentación²⁶. Estos pacientes que presentan renina no estimulable pueden ser detectados por la VDCST (Tabla 1 y Fig. 3).

El objetivo principal del presente estudio fue la validación de la prueba VDCST en población mexicana,

con la finalidad de simplificar el protocolo de diagnóstico de pacientes con AP. Usando la PAC/PRC + aldosterona urinaria de 24 h con carga oral de sodio como estándar de referencia, la PAC/PRC de la VDCST alcanza valores de sensibilidad y especificidad aceptables para su uso diagnóstico (sensibilidad 100% y especificidad 88%), mientras que la aldosterona post-VDCST obtiene buena sensibilidad, con baja especificidad (sensibilidad 100%, especificidad 45%). Comparativamente, los valores de corte son mayores a los establecidos por Tsiavos et al.⁸ en población europea, consideramos que esto se debe a que la prueba índice empleada fue diferente a la del presente estudio (prueba de supresión con fludrocortisona y dexametasona).

La concordancia entre las pruebas diagnósticas analizadas no fue significativa ($p = 0.332$) para las pruebas VDCST y la combinación de PAC/PRC y ALDU24, solo observándose una baja correlación entre las pruebas VDCST y la relación aldosterona/creatinina en orina ($\kappa = 0.355$; $p = 0.048$). La discordancia entre pruebas diagnósticas de AP es algo que ya se ha evaluado previamente. Fukumoto et al.²⁷ analizaron la carga de solución salina y la prueba de supresión con captopril, documentando que los pacientes con pruebas discordantes pueden tener un fenotipo menos grave que los que presentan ambas pruebas positivas.

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de muestra no arroja poder estadístico suficiente para analizar la sensibilidad de la prueba, por lo que el análisis primordial se realizó hacia especificidad, ya que es una prueba de confirmación (una prueba de supresión de aldosterona). En segundo lugar, no hay por el momento alguna prueba de referencia para el diagnóstico de AP, debido a esto, el análisis de la VDCST se realizó comparándola con otras pruebas diagnósticas, tomando los valores de corte establecidos para otras poblaciones. Asimismo, por el uso de dexametasona, no sería posible detectar a pacientes que presentan aldosteronismo familiar tipo 1, ya que la secreción de aldosterona se disminuye con el uso de glucocorticoides²⁸.

Para este estudio se utilizó la medición de renina directa (PRC), a diferencia de la actividad de renina (PRA), debido a que es el análisis de laboratorio más fácilmente disponible. Si bien las guías internacionales

recomiendan preferentemente el uso de PRA, hay evidencia de que la PRC es técnicamente más sencilla de realizar, tiene menor variabilidad inter- e intraensayo y está mayormente estandarizada^{29,30}, además de contar con diversos estudios de validación³¹⁻³³.

Ya que se usó PRC como medición de renina, no podemos recomendar el uso de la VDCST como prueba diagnóstica cuando se cuente con PRA, ya que no contamos con valores de corte establecidos al usar este ensayo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de hiperaldosteronismo primario en la muestra estudiada fue del 11.1% (con las pruebas diagnósticas de referencia), sin embargo la prevalencia es diferente dependiendo de las pruebas diagnósticas utilizadas (pudiendo llegar a hasta un 59%). La PAC/PRC (o PAC/PRA) puede ser el «cuello de botella» para la detección de pacientes, por lo que puede ser el origen del infradiagnóstico de la enfermedad.

La prueba VDCST es una prueba útil, simple y rápida (24 h) para el diagnóstico confirmatorio de AP, sin embargo se requieren estudios con mayor poder estadístico para confirmar el valor de corte (para sensibilidad) y su utilidad como prueba de detección. Usando el valor de corte de la PAC/PRC post-VDCST de 0.88 ng/dl/mU/L se alcanza una sensibilidad del 100% y especificidad del 88%.

La renina posterior a la estimulación farmacológica (renina estimulada), podría ayudar a detectar pacientes con AP que no se han detectado con otras pruebas diagnósticas, observándose ausencia de elevación en pacientes con AP con el uso de medicamentos que normalmente estimularían su producción, sin embargo hacen falta más estudios para confirmar esta suposición.

AGRADECIMIENTOS

A la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

FINANCIAMIENTO

Se recibieron fondos de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología para la realización del presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Williams TA, Reincke M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):R19-R29.
- Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to renin ratio as screening tool in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-3):84-92.
- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10-20.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
- Hung A, Ahmed S, Gupta A, Davis A, Kline GA, Leung AA, et al. Performance of the aldosterone to renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):2423-35.
- Bioletto F, Lopez C, Bollati M, Arata S, Procopio M, Ponzetto F, et al. Predictive performance of aldosterone-to-renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism in patients with resistant hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(May):1-8.
- Tsiavos V, Markou A, Papanastasiou L, Kounadi T, Androulakis I, Voulgaris N, et al. A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):21-8.
- Seccia TM, Letizia C, Muesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: Results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens*. 2020;38(2):332-9.
- Li X, Goswami R, Yang S, Li Q. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: A meta-analysis. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2016;17(3):1-8.
- Wu CH, Yang YW, Hu YH, Tsai YC, Kuo KL, Lin YH, et al. Comparison of 24-h urinary aldosterone level and random urinary aldosterone-to-creatinine ratio in the diagnosis of primary aldosteronism. *PLoS One*. 2013;8(6):4-9.
- Bujang MA, Adnan TH. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(10):YE01-YE06.
- Joya-Galeana JG, Yáñez Jácome JC, Martínez-Elizondo G, Juárez Rico M del S, Stempa Blumenfeld O, Escudero Licona I. Prevalencia de hiperaldosteronismo primario en pacientes hipertensos en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev Endocrinol Nutr*. 2010;18(3):135-40.
- Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies - A review of the current literature. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):157-62.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):892-6.
- Baudrand R, Guarda FJ, Torrey J, Williams G, Vaidya A. Dietary sodium restriction increases the risk of misinterpreting mild cases of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3989-96.
- Markou A, Pappa T, Kaltsas G, Gouli A, Mitsakis K, Tsounas P, et al. Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1409-16.
- Yozamp N, Vaidya A. The prevalence of primary aldosteronism and evolving approaches for treatment. *Curr Opin Endocrinol Metab Res*. 2019;8:30-9.
- Jansen PM, van den Born BJH, Frenkel WJ, Bruijine EL, Deinum J, Kerstens MN, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2014;32(1):115-26.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan M, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018.
- Rossi GP. Primary aldosteronism: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(22):2799-811.
- Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart*. 2007;93(9):1026-33.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75.
- 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.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
- Fukumoto T, Umakoshi H, Ogata M, Yokomoto-Umakoshi M, Matsuda Y, Motoya M, et al. Significance of discordant results between confirmatory tests in diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):E866-E874.

28. Mulatero P, Sholl U, Fardella C, Charmandari E, Januszewicz A, Reincke M, et al. Familial hyperaldosteronism: an European Reference Network on Rare Endocrine Conditions clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(4):G1-G14.
29. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AH, Morganti A, Frandsen E, et al. Activity assays and immunoassays for plasma renin and prorenin: Information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clin Chem.* 2009;55(5):867-77.
30. Morganti A. A comparative study on inter and intralaboratory reproducibility of renin measurement with a conventional enzymatic method and a new chemiluminescent assay of immunoreactive renin. *J Hypertens.* 2010;28(6):1307-12.
31. Tzanela M, Effremidis G, Vassiliadi D, Szabo A, Gavalas N, Valatsou A, et al. The aldosterone to renin ratio in the evaluation of patients with incidentally detected adrenal masses. *Endocrine.* 2007;32(2):136-42.
32. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem.* 2004;50(9):1650-5.
33. Lonati C, Bassani N, Gritti A, Biganzoli E, Morganti A. Measurement of plasma renin concentration instead of plasma renin activity decreases the positive aldosterone-to-renin ratio tests in treated patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):627-34.