

HIPERALDOSTERO- NISMO PRIMARIO CAUSA CURABLE DE HTA

Dr. Iván Dueñas¹
Dra. Marcela Sevilla Naranjo²
Dr. Juan Roldán Crespo³
Dr. Alberto Gordillo⁴
Dr. Gavino Vásquez Villegas⁵

CASO CLÍNICO

Una paciente de 48 años, nacida en El Carmen - Manabí y residente en Nueva York - Estados Unidos, acudió al servicio de emergencias del Hospital Vozandes Quito por palpitaciones, astenia, adinamia y calambres de miembros inferiores; molestias que se generan en el vuelo desde su ciudad de residencia hacia Quito hace 24 horas. Al llegar, su examen físico demostró: temperatura 36.5 grados centígrados, pulso 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 22 por minuto, tensión arterial 180/97 mm Hg y saturación de oxígeno al aire ambiente de 90%. Orientada, inquieta, constitución pícnica, mucosas orales húmedas, bocio grado II. Murmullo vesicular conservado y ruidos cardíacos regulares sin soplos. Abdomen con ruidos hidroaéreos presentes, suave, levemente doloroso a la palpación profunda de marco colónico. Extremidades con fuerza y sensibilidad conservadas, sin edema, pulsos y llenado capilar adecuados. Entre los antecedentes patológicos se destaca asma en tratamiento con beclometasona inhalado desde la niñez, hipertensión arterial desde hace 8 años en tratamiento con telmisartán 80 mg vía oral al día, y desde hace dos años con hidroclorotiazida 25 mg vía oral al día, aspirina infantil una tableta al día. Fue hospitalizada por hipopotasemia en seis ocasiones (desde hace 10 meses) por lo que se añade Cloruro de potasio de 80 mg en tabletas hasta hace 15 días, en que suspende por iniciativa propia, luego de lo cual empieza a presentar calambres y parestesias en miembros inferiores. Además, tiene un bocio no estudiado por tiempo no especificado.

1 Médico Residente del Postgrado de Medicina Familiar, PUCE-Hospital Vozandes Quito
2 Médico Tratante, Servicio de Endocrinología, Hospital Vozandes Quito
3 Médico Tratante, Servicio de Cirugía General, Hospital Vozandes Quito
4 Médico Cirujano, Servicio de Cirugía General, Hospital Vozandes Quito
5 Médico Tratante, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vozandes Quito

RESUMEN

Paciente femenina, de 48 años, hipertensa, residente en EEUU, presenta a nuestra emergencia con cefalea, palpitaciones, astenia, adinamia y calambres con inicio al viajar en avión a nuestra ciudad. Su valoración inicial revela TA de 180/97, hipocalemia y alcalosis metabólica. Al sospechar en una causa secundaria de hipertensión arterial (HTA), se realizaron exámenes de imagen en los que se detecta masa tumoral en el polo superior de la glándula suprarrenal izquierda. Su manejo inicial clínico fue en base a espironolactona y losartán. Fue intervenida quirúrgicamente realizándose una adrenalectomía izquierda parcial. Posterior a esto se evidencia normalización de las cifras de la tensión arterial y de las concentraciones electrolíticas. El estudio histopatológico demostró un adenoma cortical suprarrenal izquierdo de 1,5 cm.

El hiperaldosteronismo primario causado por adenoma suprarrenal unilateral es una causa curable de HTA, y una vez sospechado, se lo diagnostica en base a la realización de cuantificaciones de aldosterona sérica (AS), actividad de renina plasmática (ARP), y la relación AS/ARP, que es más sensible y temprana que la alteración del potasio sérico. Luego se realiza la localización por imagen. El aspecto multidisciplinario del manejo es clave para lograr éxito en la cura de los pacientes con hiperaldosteronismo.

Palabras Claves: Hiperaldosteronismo Primario, Síndrome de Conn, Hipertensión Arterial, Hipocalemia, Alcalosis Metabólica, Adrenalectomía Parcial.

ABSTRACT

Case Report - A 48 year old female hypertensive patient from the United States presented to the emergency service complaining of headache, palpitations, asthenia, lethargy, and cramps that began during her flight to Quito. She was found to have a blood pressure of 180/97 mmHg, hypokalemia and metabolic alkalosis. Due to a suspicion of secondary hypertension, imaging examinations were performed which revealed a mass in the superior pole of the left adrenal gland. Her initial clinical management was with spironolactone and losartan. A partial adrenalectomy was performed after which her blood pressure and electrolytic concentrations normalized. - Histopathology revealed a 1.5 cm cortical adrenal adenoma.

Primary hyperaldosteronism caused by an adrenal adenoma is a curable cause of hypertension and is diagnosed by measuring serum aldosterone (PA), plasma renin activity (PRA), and calculating the SA/PRA ratio. Multidisciplinary management is the key to a successful cure of patients with primary hyperaldosteronism.

Key Words: Primary Hyperaldosteronism, Conn's Syndrome, Hypertension, Hypokalemia, Metabolic Alkalosis, Partial Adrenalectomy.

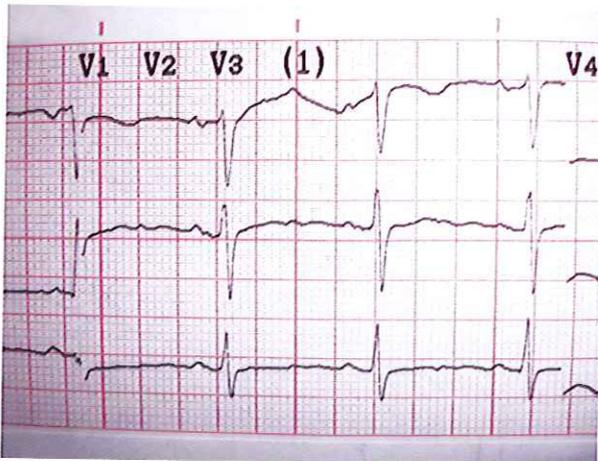
Antecedentes gineco-obstétricos: tres gestaciones que concluyeron en tres partos por vía céfalo vaginal. Fecha de su última menstruación: Hace 4 semanas. Último paptest normal hace dos años. Mamografía no sugerente de malignidad y salpingectomía hace 10 años.

Fumadora ocasional hasta hace 18 años, no antecedente de ingestión de alcohol.

Exámenes de laboratorio Iniciales: biometría hemática: 7910 leucocitos/ul, 64% neutrófilos, 27% linfocitos; 12.3 g/l hemoglobina, 37.2% hematocrito. Plaquetas 292000. glicemia 92 mg/dl, urea 20 mg/dl, creatinina 0.73 mg/dl, amilasa 45 U/L, creatinina 83 U/L. Elemental y microscópico de orina: sangre 250/ul, pH de 8. Gasometría arterial: pH: 7.56, pCO₂: 37 mmHg, pO₂: 46 mmHg, HCO₃: 33 mmol/L, Sat O₂: 90%. Sodio sérico 138 mEq/L, Potasio sérico 2.2 mEq/L.

Electrocardiograma (EKG): aplanamiento de la onda T, presencia de onda U y Alargamiento del QT a 440 ms (Figura 1).

Figura 1

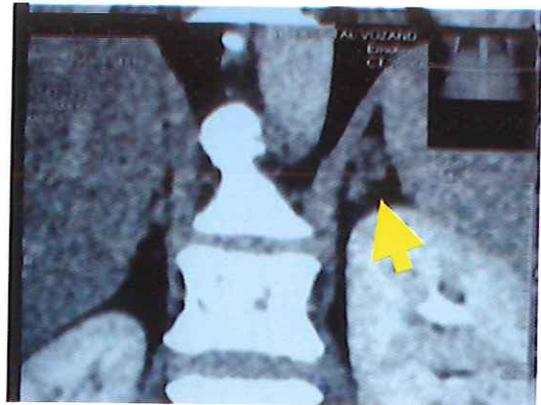


EKG en sala de emergencia. Nótese al aplanamiento de la onda T, la presencia de la onda U y alargamiento del segmento QT. Signos electrocardiográficos de hipopotasemia.

Tomografía axial multicorte de abdomen: lesión tumoral hipodensa en el polo superior de la glándula suprarrenal izquierda, que capta contraste. No se visualiza la glándula suprarrenal contralateral (Figura 2).

En la Tabla 1 se describen los resultados de los demás exámenes complementarios de la paciente.

Figura 2



TAC Multicorte de Abdomen. La flecha amarilla indica una lesión tumoral en el lóbulo superior de la glándula suprarrenal izquierda. En este examen no se pudo demostrar la presencia de la glándula suprarrenal contralateral

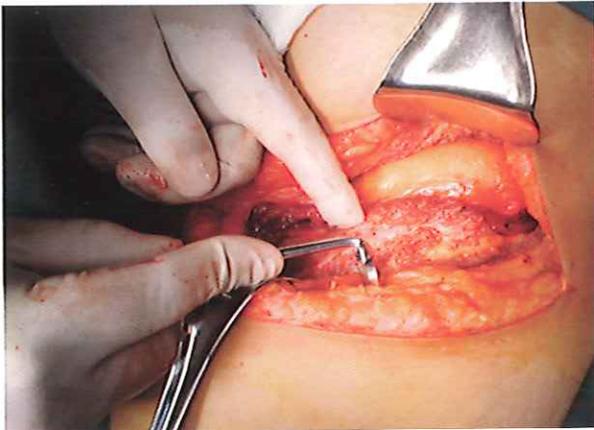
Tabla 1
Resultados de los exámenes subsecuentes

FECHA	EXAMEN	RESULTADO
30-06-2006	Rx Tórax	Siluetas cardíaca normal
30-06-2006	TAC Abdomen	Lesión hipodensa de polo superior de glándula suprarrenal izquierda.
30-06-2006	Eco Tiroideo	Lóbulos aumentados de tamaño pseudonodulares
30-06-2006	Hormonas Tiroideas	FT3: 2.95 (1.8-4.6) nmol/L FT4: 1.45 (0.93-1.7) nmol/L TSH: 1.48 (0.27-4.2) mU/L
30-06-2006	Eco Cardíaco	Cavidades y paredes normales. Buena contractilidad global
02-07-2006	Hormonas Suprarrenales	Cortisol AM: 7.04 (6.2-19.4) ug/dL Cortisol PM: 3.6 (2.3-11.9) ug/dL
02-07-2006	Espirometría	Proceso obstructivo leve con respuesta positiva
04-07-2006	PAAF Tiroides	No malignidad

Con estos datos llegamos a los siguientes diagnósticos: 1. Hipertensión arterial sistémica secundaria a adenoma suprarrenal izquierdo productor de aldosterona (Síndrome de Conn), 2. Bocio eutiroideo multinodular, 3. Sobrepeso y 4. Asma en tratamiento. El manejo inicial clínico incluyó dieta hiposódica rica en potasio, espironolactona 25 mg VO TID, Losartán 50 mg VO BID.¹¹ Con esta terapia la

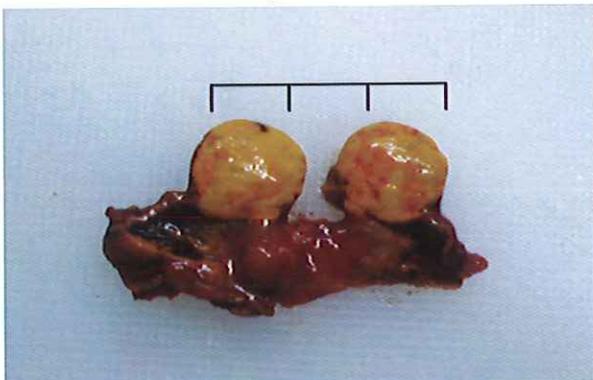
tensión arterial se normalizó, el sodio sérico se mantuvo en 140 mEq/L y el potasio alcanzó niveles de 3.7 mEq/L. Inició levotiroxina 50 ug VO QD. Además se continuó el tratamiento antiasmático con beclometasona una inhalación BID. Al quinto día de la hospitalización la paciente es sometida a adrenalectomía izquierda parcial, sin complicaciones (Ver Figura 3). Recibió protección corticoidea perioperatoria para prevenir insuficiencia suprarrenal aguda.

Figura 3
Incisión de lumbotomía



Posterior a la cirugía, la tensión arterial y los electrolitos se normalizaron completamente, sin requerir antihipertensivos ni ahorradores de potasio. Resultado histopatológico: adenoma de la cortical suprarrenal de 1,5 cm (Ver Figura 4).

Figura 4



Adenoma adrenal extraído a la paciente, seccionado para apreciar el color amarillo oro del mismo.

A las 3 semanas de la cirugía la paciente acude a su control en consulta externa, asintomática, TA: 120/80, peso 91Kg, glicemia 103mg/dl, cortisol AM: 7.74 (6.2-19.4) ug/dL cortisol PM: 3.2 (2.3-11.9) ug/dL, sodio sérico: 140 mEq/L y potasio sérico: 4.5 mEq/L. Al momento se halla pendiente el manejo quirúrgico de su bocio.

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente de 48 años hipertensa y

con bocio que presenta antecedentes de hipopotasemia requiriendo hospitalización en algunas ocasiones, y cuya respuesta a fármacos ha sido pobre.

Ella acude por palpitaciones, astenia, adinamia y calambres más hipertensión arterial (HTA) y cuyos análisis iniciales revelan hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Hipopotasemia se define como una concentración de potasio sérico de menos de 3.5 mEq/L, la misma que puede resultar de una disminución de la ingesta, intercambio hacia la célula y pérdida incrementada de dicho electrolito.

La Alcalosis metabólica, por otro lado, se define como una elevación en el pH arterial con elevación del bicarbonato sérico y un incremento de la PaCO₂ resultante de hipoventilación alveolar compensatoria. Dicha alcalosis metabólica, puede generarse por cuatro procesos independientes.

Primero por sobrecarga exógena de bicarbonato; segundo, contracción efectiva del líquido extracelular ya sea de origen renal (estados edematosos o uso de diuréticos) o gastrointestinal (vómito o aspiración gástrica); tercero, expansión del líquido extracelular ya sea en presencia de altas concentraciones de renina como por ejemplo en los tumores secretantes de renina, o en presencia de concentración de renina disminuida como en el aldosteronismo primario;^{1,2,3} o cuarto por mutación de los canales de sodio a nivel renal con expansión del líquido extracelular tal como ocurre en el raro síndrome de Liddle.^{4,5}

La valoración inicial de todo paciente hipertenso debe tener como objetivo descartar todas aquellas causas curables de hipertensión arterial (HTA). El reporte Joint National Committee No. 7 (JNC 7) señala la importancia de detectar las causas curables (Ver Tabla 2).

En ese sentido, la evaluación inicial de todo paciente hipertenso deberá incluir electrocardiograma, uroanálisis, glicemia, hematocrito, potasio sérico, creatinina, calcio y perfil lipídico.⁶

Tabla 2
Causas curables de HTA, según el reporte JNC 7

1. APNEA DEL SUEÑO
2. RELACIONADA AL CONSUMO DE DROGAS
3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
4. ALDOSTERONISMO PRIMARIO
5. ENFERMEDAD RENO VASCULAR
6. TERAPIA ESTEROIDEA CRÓNICA Y SD DE CUSHING
7. FEOCROMOCITOMA
8. COARTACION DE LA AORTA
9. ENFERMEDAD TIROIDEA O PARATIROIDEA

Las características clínicas de la paciente, tales como edad, sexo y antecedentes de HTA con mala respuesta farmacológica, asociada a hipocalcemia y alcalosis metabólica obligaron a investigar hiperaldoesteronismo primario.

El hiperaldoesteronismo (HA) fue descrito por Conn por primera vez en 1954.⁷ El HA se subdivide a su vez en primario y secundario. El primario es la causa más común de hipertensión arterial secundaria, con una prevalencia estimada en 18%.⁸ No existe una preponderancia de género o racial,⁹ aunque los aldosteronomas (causa frecuente y curable de HA primario) son más frecuentes entre mujeres de < 50 años y debe sospecharse en aquellos pacientes con hipertensión e hipopotasemia, hipertensión arterial difícil de controlar, pacientes con incidenta-loma adrenal e hipertensión arterial, niños y pacientes jóvenes con HTA y pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.^{1,10}

La aldosterona es un mineralocorticoide producido en las células corticales de la glándula suprarrenal, capaz de interactuar a nivel de los túbulos colectores renales, potenciando la reabsorción de sodio y provocando secreción de potasio e hidrogeniones hacia la orina. La producción de aldosterona, es estimulada por la angiotensina, la cual a su vez es estimulada por la renina, producida en la mácula densa del aparato yuxtaglomerular renal.⁴ De esa forma se establece el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La sobreproducción de esta hormona por un adenoma genera, un cuadro hipertensivo potencialmente curable quirúrgicamente.^{1,7}

El Hiperaldoesteronismo primario es usualmente diagnosticado en pacientes que cursan entre la tercera y sexta década de la vida, y es muy raro en niños. La mayoría se encuentran asintomáticos, pero cuando están presentes los síntomas están relacionados a los efectos de la hipertensión tales como cefalea; o por la hipocalcemia, en cuyo caso el paciente presentará poliuria, nicturia, calambres musculares, parestesias, debilidad muscular o parálisis.

Es poco frecuente que los pacientes se encuentren normotensos, sino más bien, mantienen niveles tensionales muy altos y resistentes al tratamiento convencional. Con cierta frecuencia los exámenes de laboratorio reflejan hipopotasemia, alcalosis metabólica o hipernatremia; sin embargo, hasta en un 80% de los casos últimamente estudiados, la concentración sérica de potasio es normal.¹

Una vez establecida la posibilidad de que exista un cuadro de hiperaldoesteronismo, es necesario confirmarlo, en base a la cuantificación de aldosterona plasmática y actividad plasmática de renina. Cuando las concentraciones de ambas sustancias están altas es claro que existe un proceso anó-

malo productor de renina, usualmente a nivel renal, que provocaría a su vez exceso de producción de angiotensina con subsecuente hipertensión arterial y una elevada concentración de aldosterona generando un hiperaldoesteronismo secundario. Por otro lado, de tratarse de una elevación independiente de aldosterona, por ejemplo, en el caso de un tumor productor de aldosterona o aldosteronoma, la actividad de renina plasmática, estará aplacada de manera compensatoria, tal como ocurre en el hiperaldoesteronismo primario.^{1,4,7}

La relación entre concentración de aldosterona plasmática y actividad de renina plasmática (Aldosterona/ARP) >30 establece el diagnóstico de hiperaldoesteronismo primario con una sensibilidad de 73-87% y una especificidad de 74-75%;⁸ sin embargo, cuando a estos parámetros se suma una concentración de aldosterona plasmática > 20 ng/dl, la sensibilidad y la especificidad se elevan a 90 y 91 % respectivamente.^{1,11} Puesto que existe acuerdo en que el adenoma suprarrenal es perfectamente corregido mediante la cirugía, existe la necesidad de tomar una muestra de sangre venosa suprarrenal, con el objetivo de identificar cual es la glándula sobre productora de aldosterona.^{12,13} Dichas cuantificaciones, en nuestro medio, son costosas y difíciles de realizar, pues las muestras deberían ser enviadas al exterior. Sin embargo, el 60% de las causas de hiperaldoesteronismo primario se deben a un aldosteronoma.^{1,14} Para confirmar la presencia de un aldosteronoma se pueden realizar tres tipos de exámenes de imagen, la cintigrafía por supresión con dexametasona, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, cuyas sensibilidades respectivas son 85.4%, 85.0% y 74.1%, respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa entre sí.¹⁵

El tratamiento del aldosteronoma tiene por objeto normalizar las cifras de potasio, tensión arterial y el nivel de aldosterona.^{1,7,20} La adrenalectomía puede ser abierta o laparoscópica.^{18,19,21} La cirugía laparoscópica unilateral es una excelente opción de tratamiento para pacientes con adenoma productor de aldosterona único.^{16,17}

El hiperaldoesteronismo bilateral idiopático debe ser tratado médicamente con bloqueadores de los receptores de mineralocorticoide.¹⁶ El tratamiento disminuye la necesidad de múltiples drogas antihipertensivas en el 70 al 90% de pacientes. La normalización de la presión arterial usualmente sucede algunas semanas después de la cirugía.¹

En el período prequirúrgico se debe administrar suplementos de potasio y espironolactona. Durante el postoperatorio puede presentarse eliminación excesiva de sodio urinario, leve hipercalcemia, y riesgo de deshidratación, debido a la supresión de la secreción de aldosterona en la glándula contralateral normal.¹

Quirúrgicamente existen dos controversias. La primera es en cuanto a la realización de una supradenalectomía total versus parcial y la segunda es cirugía laparoscópica versus cirugía abierta. En la actualidad el tratamiento de elección es la adrenalectomía laparoscópica pues se obtienen mejores resultados en relación a menos dolor postoperatorio, menos días de hospitalización y menor tasa de morbilidad en comparación con la cirugía abierta. Este éxito en la cirugía laparoscópica está directamente relacionado con la experiencia del cirujano, así como también con ciertos detalles en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía como son: pacientes jóvenes, con corta duración de HTA, función renal normal y que tengan buena respuesta a la espironolactona.^{16,18}

Actualmente existen varios reportes de adrenalectomía parcial sobre todo para síndrome de Conn y para feocromocitoma. Los criterios que avalan este tipo de cirugía se basan en afirmar que estos tumores son benignos, son pequeños y de localización periférica.^{16,18}

Un detalle muy importante para la realización de cirugía parcial es determinar preoperatoriamente de manera adecuada el límite entre el tejido tumoral y el tejido sano, para esto nos ayudamos principalmente de la tomografía computarizada. En todas las series publicadas los resultados son similares tanto para cirugía total como parcial en pacientes con síndrome de Conn y su mayor ventaja es que conserva tejido funcional en el lado de la glándula afectada.^{1,16,18}

CONCLUSIÓN

La valoración de todo paciente hipertenso debe incluir la realización de exámenes para descartar causas curables de Hipertensión arterial. En el caso de nuestra paciente, su edad, la tríada de hipertensión arterial, hipopotasemia y alcalosis metabólica nos llevo a pensar en una causa subyacente de esta HTA. El Hiperaldosteronismo primario, secundario a aldosteronoma, es una causa frecuente de HTA secundaria y es corregible quirúrgicamente.

La sospecha clínica y el manejo multidisciplinario es la clave para el manejo de esta patología. Nuestros laboratorios deberán implementar la dosificación de aldosterona y la determinación de la actividad de renina plasmática para poder realizar diagnósticos precoces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maha Al Fehaily, MD a, Quan-Yang Duh, Mdb; *Clinical manifestation of aldosteronoma Surg Clin N Am* 84 887-905 (2004)
2. Clarence E. Grim, Allen W. Cowley Jr, Pavel Hamet, Daniel Gaudet, Mary L. Kaldunski, Jane Morley Kotchen, Shanthi Krishnaswami, Zdenka Pausova, Richard Roman, Johanne Tremblay, Theodore A. Kotchen *Hyperaldosteronism and Hypertension Ethnic Differences Hypertension*. 2005;45(part 2):766-772
3. John A. Kellum, *Determinants of Plasma Acid-Base Balance Crit Care Clin* 21 (2005) 329- 346
4. Dennis L. Kasper, MD; et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, Mc Graw Hill, 2005*
5. Timothy J. Schaefer, MD, Robert W. Wolford, MD, *Disorders of Potassium Emerg Med Clin N Am* 23 (2005) 723-747
6. Chobannian, A.; *The Seventh Report of the Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA May 21 2003, Vol 289 No 19*
7. R. Alan Fallor, MD, Peter T. Capell, MD; *Hyperaldosteronism and pheochromocytoma: new tricks and tests Prim Care Clin Office Pract* 30 801-820 (2003)
8. Gary L. Schwartz and Stephen T. Turner; *Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. Clinical Chemistry* 51:2 386-394 (2005)
9. David A. Calhoun, Mari K. Nishizaka, Mohammad A. Zaman, Roopal B. Thakkar, Paula Weissmann. *Hyperaldosteronism Among Black and White Subjects With Resistant Hipertensión. Hypertension*. 2002;40: 892-896.
10. Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D, Devereux RB *Echocardiographic comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension. Am J Hypertens*. 2002 Apr;15(4 Pt 1):340-5
11. Nicole Unger, Ingo Lopez Schmidt, Christian Pitt, Martin K Walz, Thomas Philipp, Klaus Mann, and Stephan Petersenn; *Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. European Journal of Endocrinology* (2004) 150 517-523
13. E. A. ESPINER, D. G. ROSS, T. G. YANDLE, A. M. RICHARDS, AND P. J. HUNT *Predicting Surgically Remedial Primary Aldosteronism: Role of Adrenal scanning, Posture Testing, and Adrenal Vein Sampling J Clin Endocrinol Metab* 88: 3637-3644, 2003
14. Carr CE, Cope C, Cohen DL, Fraker DL, Trerotola SO. *Comparison of sequential versus simultaneous methods of adrenal venous sampling. J Vasc Interv Radiol*. 2004 Nov;15(11):1245-5
15. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. *Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. J Hypertens*. 2004 Nov; 22(11):2217-26.

15. Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P, Tregnaghi A, Cecchin D, Favia G, Bui F. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nucl Med Commun.* 2003 Jun;24(6):683-8.
16. Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism—hanging concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2208-13. Review. PMID: 12746276 (PubMed - indexed for MEDLINE)
17. Darvas K, Pinkola K, Borsodi M, Tarjanyi M, Winternitz T, Horanyi J. General anaesthesia for laparoscopic adrenalectomy. *Med Sci Monit.* 2000 May-Jun;6(3):560-3. PMID: 11208370 (PubMed - indexed for MEDLINE)
18. Plaggemars HJ, Targarona EM, van Couwelaar G, D Ambra M, Garcia A, Rebasa P, Rius X, Trias M. (What has changed in adrenalectomy? From open surgery to laparoscopy?) *Cir Esp.* 2005 Mar;77(3):132-8. Spanish. PMID: 16420904 (PubMed - indexed for MEDLINE)
19. Lo CY, Tam PC, Kung AW, Lam KS, Wong J. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg.* 1996 Aug;224(2):125-30. Review. PMID: 8757374 (PubMed - indexed for MEDLINE)
20. Weigel RJ, Wells SA, Gunnells JC, Leight GS. Surgical treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Surg.* 1994 Apr;219(4):347-52. PMID: 8161259 (PubMed - indexed for MEDLINE)
21. Auda SP, Brennan MF, Gill JR Jr. Evolution of the surgical management of primary aldosteronism. *Ann Surg.* 1980 Jan;191(1):1-7. PMID: 7352772 (PubMed - indexed for MEDLINE)