

Hiperaldosteronismo primario y otras formas de hipertensión arterial endocrina

Cristián Carvajal¹, René Baudrand¹, Carlos Fardella¹

Resumen: La hipertensión arterial (HTA) dependiente de mineralocorticoides representa actualmente una de las formas secundarias de hipertensión de mayor prevalencia. Entre las causas más prevalentes está el hiperaldosteronismo primario (HAP) cuya prevalencia es cercana al 10% de la población de hipertensos. El HAP se detecta principalmente por una elevación de la razón aldosterona a actividad renina plasmática (ARR), ya que la hipokalemia es infrecuente de encontrar. La fisiopatología del HAP se presenta como un desequilibrio en el control electrolítico a nivel renal, por mayor actividad del receptor mineralocorticoides (MR), lo cual aumenta el volumen intravascular y la presión arterial. Recientemente se ha demostrado también que el exceso de aldosterona afecta también el endotelio vascular, el tejido cardíaco entre otros. Este exceso puede ser por una alteración a nivel de la glándula suprarrenal (generalmente hiperplasia o adenoma) o formas genéticas (familiares). Por otra parte, alteraciones parciales o totales de la enzima 11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) resulta en una metabolización total o parcial de cortisol, imitando los efectos de aldosterona sobre MR. La actividad de esta enzima se evalúa midiendo la razón cortisol a cortisona en suero por HPLC-MS/MS. La prevalencia de alteraciones parciales de la actividad de la enzima 11 β -HSD2 en estudios de cohorte alcanza en alrededor del 15% en población hipertensa. El diagnóstico del HAP o deficiencias de 11 β -HSD2, permitiría un tratamiento específico del cuadro hipertensivo mediante el uso de bloqueadores del receptor mineralocorticoides y/o uso de corticoides de acción prolongada sin actividad mineralocorticoides como dexametasona o betametasona.

Palabras clave: Hipertensión arterial mineralocorticoides; hiperaldosteronismo primario; 11 β -HSD2; aldosterona; cortisol; hipertensión secundaria.

Abstract: Mineralocorticoid arterial Hypertension represents currently one of the secondary forms of hypertension most prevalent. Among the most prevalent causes is the primary aldosteronism (PA) whose prevalence is close to 10% of the hypertensive population. PA is detected by elevated aldosterone to plasma renin activity ratio (ARR) and the hypokalemia is rare to find. The pathophysiology of PA is presented as a renal electrolyte imbalance, increasing mineralocorticoid receptor (MR) activity, intravascular volume and blood pressure. Recently it has also shown that excessive aldosterone also affects vascular endothelium, heart tissue among others. This excess can be associated to an adrenal gland (usually hyperplasia or adenoma) or genetic (familial) alteration. Similarly, partial or total impairment in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) enzyme affects the cortisol metabolism, mimicking the effects of aldosterone on MR. The activity of this enzyme is evaluated by measuring the serum cortisol to cortisone ratio by HPLC-MS/MS. The prevalence of partial alterations of the activity of 11 β -HSD2 enzyme in cohort studies reached at around 15% in hypertensive population. The diagnosis of PA or an impairment in 11 β -HSD2 activity allows specific treatments of hypertensive patients using mineralocorticoid receptor blockers and/or use of long-acting corticosteroids without mineralocorticoid activity as dexamethasone or betamethasone.

Keywords: Hypertension mineralocorticoid; primary aldosteronism; 11 β -HSD2; aldosterone; cortisol; secondary hypertension.

Fecha de envío: 30 de agosto de 2016 - Fecha de aceptación: 29 de septiembre de 2016

La hipertensión dependiente de mineralocorticoides es una de las formas más prevalentes de hipertensión arterial secundaria. Las causas más comunes son el hiperaldosteronismo primario (HAP) y el déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2).

Además, existen causas infrecuentes como el síndrome de Liddle, y las formas hipertensivas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que son más frecuentes en población pediátrica.

(1) Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 362, piso 4. Santiago 8330077, CHILE.
Autor de correspondencia: ccarvajm@gmail.com



El hiperaldosteronismo primario

En estos casos la hipertensión arterial (HTA) es secundaria a una excesiva y autónoma producción de aldosterona, que a nivel renal induce un aumento en la reabsorción de sal y agua, lo que se traduce en un aumento del volumen intravascular y secundariamente en elevación de la presión arterial (Jackson *et al.* 2002). La prevalencia del HAP puede ser mayor al realizar su *screening* mediante la determinación aldosterona plasmática (AP), la actividad de renina plasmática (ARP) y la relación AP/ARP (ARR), que cuando se busca por la presencia de hipokalemia. Los resultados de estos estudios demuestran que la prevalencia de HAP alcanza cifras cercanas al 5-20% de la población de hipertensos (Fardella *et al.* 2006). Estas cifras son más altas cuando se consideran hipertensos más severos, donde las cifras pueden elevarse hasta el 15% y en pacientes refractarios a terapia antihipertensiva donde la prevalencia puede llegar hasta el 20% de la población estudiada (Mosso *et al.* 2003). Además, estos estudios han demostrado que la minoría de los casos presentan hipokalemia, por lo que se ha acuñado el término de HAP normokalémico para identificar esta entidad.

El *screening* o tamizaje de HAP debe realizarse en hipertensos moderados, severos o refractarios a tratamiento. Además, pacientes que presenten hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos, hipertensión asociada a un incidentaloma adrenal, hipertensión en varios miembros de una familia con inicio temprano del cuadro hipertensivo, hipertensión asociada a una historia familiar de accidente vascular encefálico (AVE) en sujetos jóvenes (<40 años), hipertensión en familiares de primer grado de un paciente afectado por HAP.

La importancia de diagnosticar el HAP, ha tomado relevancia en los últimos años no sólo por su alta prevalencia sino también por los efectos deletéreos de la aldosterona en varios órganos, como ocurre en el corazón y vasos sanguíneos vía receptores no epiteliales e independientes de los cambios en la presión arterial. Este efecto deletéreo en el sistema cardiovascular incluye fibrosis miocárdica, reducción de la fibrinólisis y disfunción endotelial. Por su parte, los pacientes con HAP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares que los esperados para sus niveles de presión arterial, mayor hipertrofia ventricular izquierda, accidente vascular encefálico, fibrilación auricular e IAM que los pacientes hipertensos esenciales (Fallo *et al.* 2006). Además, aldosterona puede inducir disfunción de células Beta, insulino resistencia y secundariamente síndrome metabólico. También, estudios recientes han demostrado que la aldosterona puede afectar al sistema inmune modulando la actividad de células dendríticas que inducen la activación y polarización de linfocitos T a Linfocitos Th17 que producen interleukina 17, la cual se ha relacionado con enfermedades autoinmunes (Munoz-Durango *et al.* 2013; Munoz-Durango *et al.* 2015).

En relación a la etiología del HAP, los subtipos más prevalentes son la hiperplasia adrenocortical bilateral o hiperaldosteronismo idiopático (HI), el adenoma productor de aldosterona (APA) y la hiperplasia adrenal primaria (HP), cuya prevalencia es cercana el 65%, el 35% y el 1%, respectivamente. Otras causas son el hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I o aldosteronismo remediable por glucocorticoides), HF-II (aldosteronismo no remediable por glucocorticoides), HF-III y recientemente el HF-IV. Junto con ello, se ha reportado recientemente, que clusters celulares productores de aldosterona (APCC), compuestos por una zona externa de células de la ZG y una zona interna de células tipo-ZF, presentan una secreción constitutiva de aldosterona y una falla de regulación a este nivel podría representar una causa también de hiperaldosteronismo primario.

Enfoque diagnóstico del HAP

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario está destinado a confirmar la autonomía de la secreción de aldosterona del eje renina angiotensina y para ello se utilizan test de *screening* y confirmatorios.

1. Test de *screening* del HAP. En la actualidad se realiza a través de la determinación de AP, ARP y el cálculo de la relación ARR. Una ventaja de la determinación de la relación es que se ve menos afectada por la administración de drogas y por la posición de los sujetos, permitiendo su uso bajo condiciones menos restrictivas (Montero *et al.* 1998). A pesar de esto, debe tenerse presente que drogas como los diuréticos y los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden dar falsos negativos, y el propanolol falsos positivos (Tabla 1). Actualmente las nuevas recomendaciones de la Endocrine Society dan cuenta de evitar usar la relación ARR con valores de Aldo <6ng/dl, dado que la ARR puede ser muy sensible con valores muy bajos ARP como 0,2-0,3 ng/ml*h. En esta nuevas guías se destaca también la determinación del ARR con una dieta sin restricción de sal y en pacientes hipertensos severos no suspender terapia por el riesgo que implica. Además, en mujeres se recomienda medir aldosterona y ARP en fase folicular idealmente. (Funder *et al.* 2016) Recientemente nuestro grupo estudió niños y estableció que la ARR es más baja que en adultos, estableciendo un punto de corte para ARR de 10 (Martinez-Aguayo *et al.* 2010). La hipokalemia se presentan solo en 20% de los pacientes afectados por un HAP (Lim *et al.* 2000), por lo que tiene poco valor como método de *screening*.

Tabla 1. Efecto de drogas en los niveles de aldosterona y actividad renina plasmática.

Droga	AP	ARP	AP/ARP	Diagnóstico
Beta-Bloqueadores, Clonidina	↓	↓↓	↑	FP
Doxazosina, Prazosina, Hidralazina	N	N	N	N
Espironolactona	↑	↑↑	↓↓	FN
Tiazidas	↑	↑↑	↓↓	FN
AINES	↓	↓↓	↑	FP
IECA	↓	↑	↓	N/FN
ARA2	↓	↑	↓	FN
Bloqueadores de canales de calcio	N/↓	N/	N/↓	N/FN

AP: aldosterona plasmática; **ARP:** actividad renina plasmática; **AINES:** anti-inflamatorio no esteroide; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensinógeno; **ARA2:** bloqueadores receptor de angiotensina. **FN:** falso negativo; **FP:** falso positivo; **N:** normal. (Extraído parcialmente de Funder JW, 2008)

2. Test confirmatorios más usados en el HAP. La confirmación del diagnóstico de HAP se basa en demostrar la autonomía de la producción de aldosterona a través de un test de supresión. Sin embargo, en pacientes con un HAP clásico con AP alta y ARP suprimida con ARR >50 no debiera realizarse, especialmente en pacientes muy hipertensos. En la actualidad, en nuestro laboratorio se llevan a cabo 2 test confirmatorios que son el de sobrecarga o infusión salina y el test de sobrecarga oral de sodio. El test de sobrecarga o infusión salina: consiste en la administración de una solución salina isotónica de 500 ml/hora durante dos a cuatro horas. La persistencia de niveles de AP sobre 5 ng/dl confirma en diagnóstico de HAP (se mide AP a las 9 AM previo a la infusión y al término de ella). El test de sobrecarga oral de sodio: se le entregan cápsulas de cloruro de sodio (Sal) de 1 g (18 en total) las que debe consumir 2 cada 8 horas, por un periodo de tres días. Debe además tener una dieta rica en sal solo estos 3 días. La mañana del tercer día debe comenzar a recolectar su orina durante 24 horas, para ello es necesario que junte y lleve toda la orina emitida durante ese día. El test se considera positivo si la aldosterona urinaria es >12 ug/día, con orina bien recolectada y sodio urinario > a 200 mEq/día. Otros test como el de fludrocortisona, no se realiza por la posibilidad de inducir crisis hipertensiva que obliga a hospitalizar al paciente y el de captopril por ser poco sensible.

Estudios de localización complementarios al diagnóstico de HAP

Los procedimientos de localización deben ser llevados a cabo solo después que el diagnóstico de HAP ha sido establecido y son la Tomografía Axial Computada (TAC) y el muestreo de venas suprarrenales. La TAC es un procedimiento muy útil para detectar la mayoría de los adenomas, aún cuando estos sean menores de 5 mm. En pacientes con HI las glándulas suprarrenales aparecen crecidas en forma bilateral ó pueden también aparecer de tamaño normal. En cambio, los adenomas aparecen como una masa unilateral de baja densidad, generalmente menores de 2 cm. de diámetro. Más aún, una hiperplasia micro-macro nodular con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma. La experiencia con resonancia nuclear magnética (RNM) no parece ofrecer ventajas sobre la TAC. En relación al muestreo de venas suprarrenales, este es considerado el método más confiable para probar lateralización como ocurre en los casos de adenoma ó HP. El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera cateterización exitosa si el cortisol es 2 veces mayor en la vena suprarrenal respecto a la vena cava que sirve de control. Se considera que existe lateralización positiva cuando la razón aldosterona/cortisol es > 4 veces a la observada en la vena suprarrenal contralateral. Este procedimiento se realiza bajo infusión de ACTH. Este método requiere considerable experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal. Se recomienda especialmente en sujetos mayores de 40 años en presencia de nodulos suprarrenales, ya que es muy frecuente observar incidentalomas que pueden determinar un falso positivo al estudio de imágenes. Finalmente el TAC con (11)C-Metomidato, muestra una especificidad del 87% y una sensibilidad del 87% para el diagnóstico de APA. EL potencial diagnóstico del (11) C-Metomidato de APAs es importante en el diagnóstico etiológico del HAP via imágenes (TAC).

Diagnóstico de hiperaldosteronismo familiar

Existen 4 formas de hiperaldosteronismo familiar el tipo 1 (HF-I), el tipo 2 (HF-II), el tipo 3 (HF-III), y recientemente ha sido descrito el tipo 4 (HF-IV), los cuales difieren en sus formas de presentación y bases genético moleculares. El HF-I es causado por una recombinación desigual entre los genes que codifica para la 11β-hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico el cual tiene actividad aldosterona sintasa pero es regulado por ACTH (Pascoe *et al.* 1992; Gordon. 1995). Este gen quimérico contiene en su porción amino terminal 3' los elementos que determinan la respuesta a ACTH fusionado a las secuencias codificadoras del gen CYP11B2 (Figura 1). Este gen es expresado en la zona fasciculata y determina la sobre producción de aldosterona

y de los esteroides adrenales 18-hidroxycortisol y 18-oxocortisol, los cuales se encuentran bajo control de ACTH y por tanto son suprimibles con glucocorticoides. En la actualidad, es posible detectar la presencia del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 usando la técnica de *long-extension PCR*, también llamado *XL-PCR* (MacConnachie *et al.* 1998; Jackson *et al.* 2002; Carvajal *et al.* 2011) (Mosso *et al.* 2001). Recientemente nuestro grupo estudió niños hipertensos y encontró una prevalencia del 4% de HF-I (Aglony *et al.* 2011). En la actualidad este test genético se encuentra disponible en nuestro país.

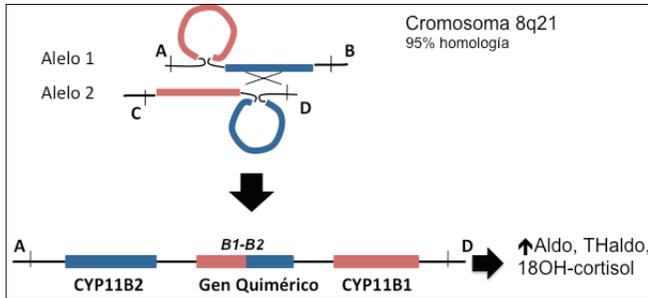


Figura 1.- Gen quimérico CYP11B1/CYP11B2. La recombinación desigual entre el gen encargado de la síntesis de aldosterona (CY11B2) y cortisol (CYP11B1) genera un gen quimérico en cromosoma 8, con secuencias reguladoras pertenecientes a CYP11B1 y secuencias codificantes de CYP11B2. La localización del gen quimérico en la zona fasciculata en la corteza de la glándula suprarrenal, permite una elevada síntesis de aldosterona dado que se encuentra regulado por ACTH y no por angiotensina II.

El HF-II es clínicamente indistinguible del HAP esporádico, respecto a la edad de diagnóstico, género, frecuencia de hipokalemia, AP y ARP (Torpy *et al.* 1998). El HF-II puede presentarse como una hiperplasia adrenocortical bilateral o como un adenoma. El modo de herencia del HF-II se mantiene especulativo, pero la transmisión vertical sugiere una herencia dominante autosómica. Se especula que el gen responsable estaría localizado en el cromosoma 7 (cr. 7p22) asociado a HF-II.

El HF-III es una forma autosómica dominante de hiperaldosteronismo causada por una mutación en el gen *KCNJ5*, el cual codifica para un canal selectivo para el ion potasio (GIRK-4) (Monticone *et al.* 2013; Mulatero *et al.* 2013; Williams *et al.* 2015). Este cuadro se caracteriza por niveles elevados de aldosterona, ARR y 18-hidroxycortisol (Mulatero *et al.* 2011). Al ocurrir la mutación se produce un aumento de la conductancia al sodio que induce la despolarización de la membrana, lo que induce secundariamente un aumento de la síntesis de aldosterona y proliferación de las células de la glomerulosa. Sin embargo, publicaciones recientes han demostrado que APA del

tipo esporádicos presentan entre un 14 al 65 % de mutaciones en el gen *KCNJ5* (Mulatero. 2008; Choi *et al.* 2011; Scholl *et al.* 2012). El FH-IV recientemente reportado, corresponde a mutaciones de línea germinal o somática en los canales de calcio *CACNA1D*, que se detectaron en pacientes con una serie de anomalías graves en el desarrollo, además de hiperaldosteronismo primario (Scholl *et al.* 2015a). Más recientemente, Ute-Scholl y colaboradores han informado (Scholl *et al.* 2013) en familias con hipertensión juvenil y aldosteronismo primario, que los sujetos afectados muestran una mutación en otro canal de calcio (*CACNA1H*) (Scholl *et al.* 2015b). También, se han detectado una serie de mutaciones adicionales, en ATPasas dependientes del transporte de sodio y calcio, y muy recientemente en β -catenina (*CTNNB1*) (Scholl *et al.* 2015b).

Terapia del hiperaldosteronismo primario

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los períodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La corrección quirúrgica del HAP generalmente normaliza o disminuye significativamente las cifras de presión arterial (Gagner *et al.* 1997). En cambio, el tratamiento farmacológico, es la terapia de elección para pacientes afectados por HI. La espironolactona, un antagonista de aldosterona a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 50-200 mg/día, con lo cual se alcanza un efectivo control de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Sin embargo, su uso produce efectos adversos como ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales. La eplerenona, recientemente llegada a nuestro país, es un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides y no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona y por ende aparece como una droga de elección para el manejo de estos pacientes (Struthers *et al.* 2008). Se recomienda el control clínico periódico (3-6 meses) del tratamiento farmacológico del HAP mediante determinación de presión arterial, ARR y secundarios adversos.

En los pacientes con un HF-I el tratamiento de elección es la dexametasona a bajas dosis entre 0.125-0.5 mg/día (Stowasser *et al.* 2000). Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobre dosificación. El cual suele combinarse con espironolactona/eplerenona para evitar efectos secundarios de los corticoides.

Otras formas de hipertensión arterial mineralocorticoide

1. Déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). A nivel celular, la concentración de cortisol está regulada por la actividad de las enzimas 11 β -HSD2 que inactiva el cortisol en cortisona y 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) que convierte la cortisona inactiva a cortisol (Draper & Stewart. 2005). En condiciones normales, la 11 β -HSD2 inactiva el cortisol a cortisona principalmente en los tejidos donde se expresa el receptor de mineralocorticoides (MR), como el riñón y el colon (Figura 2). Esta inactivación tiene la función de proteger al MR del exceso de cortisol en estos tejidos, dado que esta hormona circula en mayor concentración que la aldosterona y tiene gran afinidad por el MR lo que produciría una activación del receptor, aumentando la reabsorción de agua y sal, con la consecuente expansión de volumen e hipertensión (Albiston *et al.* 1994). El déficit total o parcial en la actividad de la 11 β -HSD2, ya sea secundaria a mutaciones, alteraciones epigenéticas, polimorfismos e inhibidores endógenos ó exógenos, pueden impedir la conversión del cortisol a cortisona y permitir que el cortisol se una al MR gatillando la aparición de hipertensión. La actividad de 11 β -HSD2 se puede estudiar mediante la relación cortisol/cortisona en suero (8-10 AM) ó en orina de 24 hrs (Draper & Stewart. 2005). En una reciente publicación de nuestro grupo, observamos un déficit parcial de la actividad de la enzima 11 β -HSD2, de acuerdo a la elevación de la relación cortisol/cortisona en suero, se identificó un 15,7% de los pacientes hipertensos esenciales estudiados (Campino *et al.* 2010). Estos nuevos hallazgos son de gran importancia para el manejo, ya que los pacientes afectados por un déficit parcial de 11 β -HSD2 podrían ser tratados con el bloqueo específico del MR o disminuyendo la actividad glucocorticoidea suprarrenal con dexametasona.

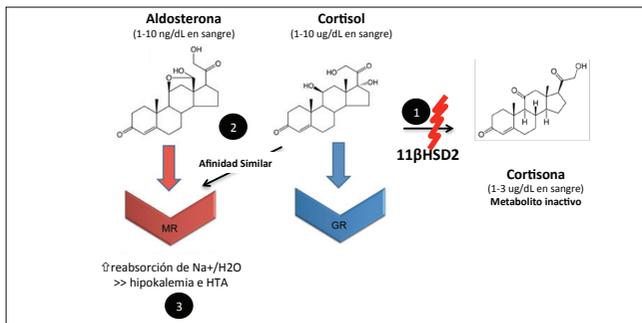


Figura 2.- Actividad de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). La 11 β -HSD2 esta encargada de inactivar el cortisol (F) a cortisona (E) y con ello impedir que F active no reguladamente el receptor de mineralocorticoides (MR). Cuando existe un déficit parcial o total de 11 β -HSD2 (1), el cortisol no es inactivado (2) y puede unirse libremente al MR, activándolo (3) y generando acciones similares río-abajo a las atribuidas al complejo Aldo/MR, que en tejido epitelial renal son aumento de la reabsorción Na⁺/H₂O, hipokalemia y aumento de la presión arterial.

2. Síndrome de Liddle. Este síndrome es causado por mutaciones en el canal epitelial renal de sodio (ENaC). Este canal es considerado el paso limitante para la absorción de sodio en el túbulo distal, y está compuesto por 4 subunidades denominadas 2 alfa, beta y gama. En el síndrome de Liddle se han encontrado mutaciones en las subunidades beta y gama. Como resultado de estas mutaciones se produce una activación constitutiva del canal que lleva a un aumento de la reabsorción de sodio y agua y secundariamente a la expansión del volumen intravascular. Este desorden es heredado en forma autosómica dominante y los pacientes afectados presentan hipertensión y niveles suprimidos de renina y aldosterona. Este desorden responde a inhibidores del transporte epitelial de sodio como es el amiloride, pero no a espironolactona. Los pacientes afectados también responden al trasplante renal, lo cual resulta en normalización de la presión arterial y de las alteraciones hidroelectrolíticas.

3.- Formas hipertensivas de hiperplasia suprarrenal congénita. La deficiencia de 11 β -hidroxilasa es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y está presente en el 5% de todos los casos. Este desorden es causado por mutaciones en el gen CYP11B1, que codifica para la enzima 11 β -hidroxilasa el cual es el encargado de convertir el deoxicortisol a cortisol. Como consecuencia de la deficiente producción de cortisol, la concentración de ACTH se eleva, estimulando la esteroidogénesis suprarrenal y con ello la elevación de los niveles plasmáticos de deoxicorticosterona (DOC). Dado que la DOC tiene actividad mineralocorticoide, su exceso causa retención de sal y agua, supresión de renina y aldosterona e hipertensión arterial. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una forma rara de hiperplasia suprarrenal causada por defectos en el citocromo P450c17, enzima que tiene actividad de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. Este desorden es caracterizado por la ausencia de la síntesis de esteroides sexuales y por una disminución de la síntesis de cortisol con hipersecreción compensatoria de ACTH y DOC, lo que se manifiesta con hipogonadismo y HTA.

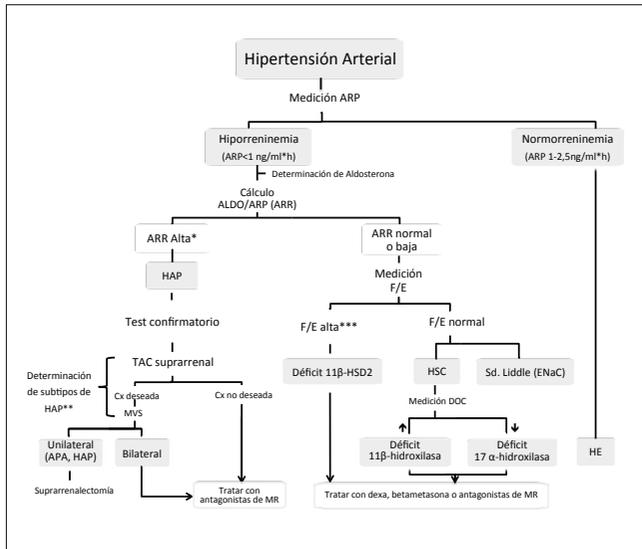


Figura 3.- Algoritmo para la detección, confirmación y análisis de subtipos de hipertensión arterial mineralocorticoidea. Abreviaciones: ARP: actividad renina plasmática; ARR: razón aldosterona/ARP; HAP: hiperaldosteronismo primario; F: cortisol; E: cortisona; TSS: test de sobrecarga salina; TSF: test de supresión con fludrocortisona; TAC: tomografía axial computarizada; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; Cx: cirugía; MVS: muestras de venas suprarrenales; APA: adenoma productor de aldosterona; MR: receptor mineralocorticoideo; DOC: deoxicorticosterona; SEAM: Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; HE: hipertensión esencial. *En nuestro grupo consideramos la razón ARR ≥ 25 en adultos y ≥ 10 en niños sugiere HAP. ** Se sugiere el análisis genético de gen quimérico (HF-I) (Funder et al. 2008; Carvajal et al. 2011). Para aquellos pacientes que son gen quimérico (GQ) positivo se recomienda la terapia con bajas dosis de betametasona. Si los niveles de ARR son muy elevados y GQ (-), se sugiere la presencia de HF-II o HF-III, para este último realizar un estudio genético para el gen KCNJ5 (Mulatero. 2008). *** El punto de corte superior para la razón F/E es variable para adultos y niños, valor que puede aumentar con la edad en sujetos normotensos (Campino et al. 2013).

Contribuciones y reconocimientos

CCM, RBB y CFB contribuyeron con la revisión independiente de la literatura, selección de trabajos, escritura y revisión crítica del manuscrito. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo financiado por CONICYT-FONDECYT #1150437, 1160695, 1160836; IMII 09/016-F; SOCHED 2015-10; CONSORCIO BMRC 13CTI-21526-P1; CETREN-UC.

Referencias

Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, García H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Pérez V, Inostroza A, Fardella CE. (2011). Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension* **57**, 1117-1121.

Albiston AL, Obeyesekere VR, Smith RE, Krozowski ZS. (1994). Cloning and tissue distribution of the human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* **105**, R11-17.

Campino C, Carvajal CA, Cornejo J, San Martín B, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Pasini F, Sateler J, Baudrand R, Mosso L, Owen GI, Kalergis AM, Padilla O, Fardella CE. (2010). 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type-2 and type-1 (11beta-HSD2 and 11beta-HSD1) and 5beta-reductase activities in the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrine* **37**, 106-114.

Campino C, Martínez-Aguayo A, Baudrand R, Carvajal CA, Aglony M, García H, Padilla O, Kalergis AM, Fardella CE. (2013). Age-related changes in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in normotensive subjects. *Am J Hypertens* **26**, 481-487.

Carvajal CA, Stehr CB, González PA, Riquelme EM, Montero T, Santos MJ, Kalergis AM, Fardella CE. (2011). A de novo unequal cross-over mutation between CYP11B1 and CYP11B2 genes causes familial hyperaldosteronism type I. *J Endocrinol Invest* **34**, 140-144.

Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Wang W, Carling T, Lifton RP. (2011). K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* **331**, 768-772.

Draper N, Stewart PM. (2005). 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* **186**, 251-271.

Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. (2006). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 454-459.

Fardella C, Carvajal C, Mosso L. (2006). Primary Hyperaldosteronism in the Hypertensive Disease. *Curr Hypertens Reviews* **2**, 36-40.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM, Endocrine S. (2008). Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 3266-3281.

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. (2016). The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **101**, 1889-1916.

- Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. (1997). Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* **226**, 238-246; discussion 246-237.
- Gordon RD. (1995). Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* **18**, 495-511.
- Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C. (2002). New genetic insights in familial hyperaldosteronism. *Ann NY Acad Sci* **970**, 77-88.
- Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. (2000). High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* **14**, 311-315.
- MacConnachie AA, Kelly KF, McNamara A, Loughlin S, Gates LJ, Inglis GC, Jamieson A, Connell JM, Haites NE. (1998). Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 4328-4331.
- Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Carvajal CA, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. (2010). Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension* **56**, 391-396.
- Montero J, Soto J, Fardella C, Foradori A, Valdes G. (1998). [Measurement of low levels of plasma renin activity. A methodological improvement]. *Rev Med Chil* **126**, 151-154.
- Monticone S, Hattangady NG, Penton D, Isales CM, Edwards MA, Williams TA, Sterner C, Warth R, Mulatero P, Rainey WE. (2013). A Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1861-1865.
- Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. (2003). Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* **42**, 161-165.
- Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Fardella C. (2001). Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. *Hypertension* **38**, 688-691.
- Mulatero P. (2008). A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 2972-2974.
- Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, Veglio F, Williams TA. (2013). Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nature reviews Endocrinology* **9**, 104-112.
- Mulatero P, Williams TA, Monticone S, Veglio F. (2011). Is familial hyperaldosteronism underdiagnosed in hypertensive children? *Hypertension* **57**, 1053-1055.
- Munoz-Durango N, Barake MF, Letelier NA, Campino C, Fardella CE, Kalergis AM. (2013). Immune system alterations by aldosterone during hypertension: from clinical observations to genomic and non-genomic mechanisms leading to vascular damage. *Current molecular medicine* **13**, 1035-1046.
- Munoz-Durango N, Vecchiola A, Gonzalez-Gomez LM, Simon F, Riedel CA, Fardella CE, Kalergis AM. (2015). Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed research international* **2015**, 652738.
- Pascoe L, Curnow KM, Slutsker L, Connell JM, Speiser PW, New MI, White PC. (1992). Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, 8327-8331.
- Scholl UI, Goh G, Stolting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Maurus N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Bjorklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP. (2013). Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet* **45**, 1050-1054.
- Scholl UI, Healy JM, Thiel A, Fonseca AL, Brown TC, Kunstman JW, Horne MJ, Dietrich D, Riemer J, Kucukkoylu S, Reimer EN, Reis AC, Goh G, Kristiansen G, Mahajan A, Korah R, Lifton RP, Prasad ML, Carling T. (2015a). Novel somatic mutations in primary hyperaldosteronism are related to the clinical, radiological and pathological phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* **83**, 779-789.
- Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ, Couch R, Hammer LK, Harley FL, Farhi A, Wang WH, Lifton RP. (2012). Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 2533-2538.
- Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, Prasad ML, Goh G, Carling T, Juhlin CC, Quack I, Rump LC, Thiel A, Lande M, Frazier BG, Rasoulpour M, Bowlin DL, Sethna CB, Trachtman H, Fahlke C, Lifton RP. (2015b). Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* **4**, e06315.

Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. (2000). Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 3313-3318.

Struthers A, Krum H, Williams GH. (2008). A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clinical cardiology* **31**, 153-158.

Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, Huggard PR, Taymans SE, Stowasser M, Chrousos GP, Stratakis CA. (1998). Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 3214-3218.

Williams TA, Monticone S, Mulatero P. (2015). KCNJ5 mutations are the most frequent genetic alteration in primary aldosteronism. *Hypertension* **65**, 507-509.