

Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial secundaria: artículo de revisión

Dr. Carlos E. Fardella, Dra. Lorena Mosso y Dr. Cristián Carvajal.

Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es una de las formas potencialmente curables de hipertensión arterial. En estos casos, la HTA es secundaria a la acción de aldosterona a nivel renal, la cual determina 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. Los subtipos más prevalentes de HAP son la hiperplasia adrenocortical bilateral

o hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona. Otras causas son el hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides, la hiperplasia adrenal primaria y el carcinoma suprarrenal.

Etiologías

1.- Adenoma productor de aldosterona (APA). Generalmente es una lesión

pequeña (<de 2 cms) benigna y está rodeada por una cápsula bien definida. Funcionalmente, los adenomas responden pobremente a la acción de angiotensina II, pero pueden aumentar su secreción en respuesta a la ACTH. Generalmente los adenomas muestran un aumento en la excreción de 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol.

2.- Hiperaldosteronismo idiopático (HAI). En estos casos, ambas suprarrenales aparecen crecidas aunque pueden aparecer nódulos. Microscópicamente la glándula muestra hiperplasia de la glomerulosa. Funcionalmente, los pacientes responden a la angiotensina II, pero muy pobremente a la acción de ACTH. Los niveles de 18 derivados se encuentran generalmente en rango normal.

3.- Hiperplasia adrenal primaria (HP). Está caracterizada por una hiperplasia unilateral de la corteza suprarrenal. Microscópicamente, la suprarrenal muestra una hiperplasia micro o macronodular similar a la observada en el hiperaldosteronismo idiopático. Sin embargo, la evaluación funcional es similar a la descrita en el adenoma, con nula respuesta a angiotensina II y elevación de 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol.

4.- Carcinoma adrenocortical. Esta es una forma extremadamente infrecuente

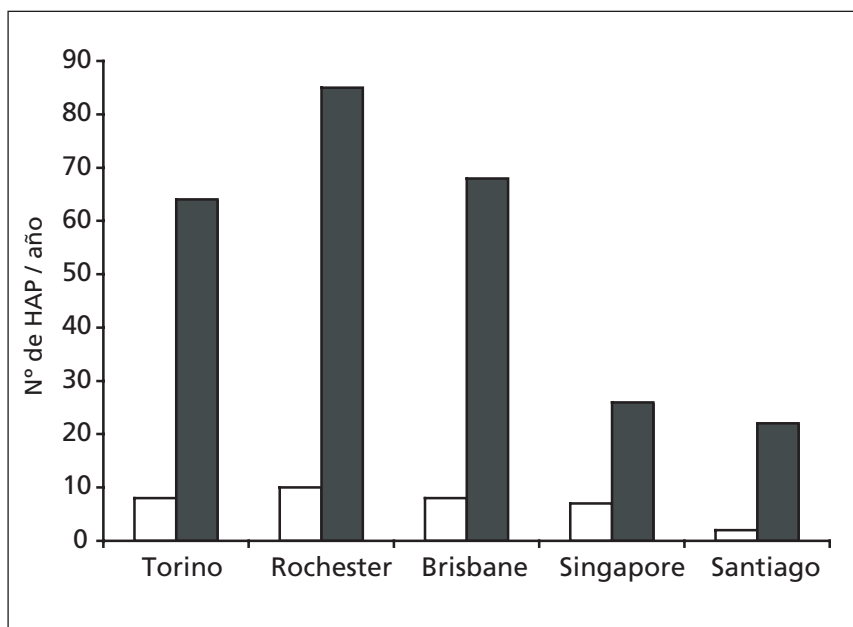


Figura 1: Número de casos de HAP diagnosticado por año antes (columnas blancas) y después de introducir el uso de la relación AP/ARP (columnas negras) en el screening de hipertensos esenciales, en cinco centros diferentes

de HAP, que puede sospecharse en la presencia de grandes tumores suprarrenales, generalmente mayores de 6 cm.

5.- Hiperaldosteronismo familiar. Hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides (HARG) o tipo 1: Esta es una forma familiar de HAP, heredada en forma autosómica dominante. En los sujetos afectados, la producción de aldosterona está bajo control de ACTH en vez de su normal secretagogo, la angiotensina II. Además, la producción de aldosterona se realiza en la fasciculata y no en la glomerulosa. Como resultado de esta actividad ectópica se producen altos niveles de 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol. El HAP tipo 2 no es remediable por glucocorticoides, este desorden se puede manifestar por una hiperplasia adrenocortical o un aldosteronoma y es frecuentemente transmitido en forma autosómica dominante.

Prevalencia

La prevalencia del HAP ha sido estimada en menos del 1% cuando la hipokalemia es usada como test de screening. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el HAP puede ser mucho más prevalente cuando determinaciones de aldosterona (AP) y renina plasmática (ARP) y la relación AP/ARP son usadas en el screening de esta enfermedad (*Figura 1*). En el presente milenio existen múltiples estudios, los que han usado la determinación de la relación AP/ARP como screening de HAP y han usado el test de fludrocortisona o sobrecarga salina para confirmar el diagnóstico. Los resultados de estos estudios demuestran que la prevalencia de HAP alcanza cifras cercanas al 5-20% de la población de hipertensos (*Tabla 1*). Estas cifras son más altas cuando se consideran hipertensos más severos (estados 2 y 3 del JNVC), donde las cifras pueden elevarse hasta el 15 % (*Figura 2*) y en pacientes

	Año	País	Pacientes (n)	Prevalencia (%)
Fardella, CE	2000	Chile	305	9.5
Lim PO	2000	UK	465	9.2
Loh KC	2000	Singapore	350	4.6
Nishikawa T	2000	Japan	1020	5.4
Gallay BJ	2001	USA	90	17.0
Schwartz, GL	2002	USA	505	21.0
Calhoun, DA	2002	USA	88	20.0
Mosso, LM	2003	Chile	609	6,1

Tabla 1: Prevalencia de hiperaldosteronismo primario en diferentes poblaciones de hipertensos esenciales.

refractarios a terapia antihipertensiva donde la prevalencia puede llegar hasta el 20% de la población estudiada.

En relación a la etiología del HAP, estos estudios demuestran una mayor prevalencia del HAI, siendo ésta más alta o al menos igual que la estimada para el APA. Además, estos estudios han demostrado que la minoría (>30%) de los casos presentan hipokalemia, por lo que se ha acuñado el término de HAP normokalemico para identificar esta entidad (*Figura 3*). Estas evidencias han llevado a plantear que el HAP sería una condición patológica continua en la cual sólo una minoría de los sujetos afectados presentaría el cuadro clínico clásico con hipokalemia.

Regulación de la secreción de aldosterona

La biosíntesis de aldosterona está controlada por el citocromo P450c11AS (aldosterona sintetasa), el cual convierte en pasos sucesivos la 11-deoxicorticosterona en aldosterona. Este citocromo es codificado por el gen CYP11B2, el cual es regulado por angiotensina II y potasio vía proteína quinasa C. Esta enzima es diferente del citocromo P450c11B (11B-hidroxisilasa), codificado por el gen CYP11B1, que es expresado en la zona fasciculata y es el encargado de convertir el 11-deoxicortisol

a cortisol. Los genes CYP11B1 y CYP11B2 presentan una alta homología con un 90% de identidad en las secuencias intrónicas y un 95% en las secuencias exónicas. Además, ambos están localizados en el brazo largo del cromosoma 8.

En el HAP la producción de aldosterona no es controlada por angiotensina II y el eje renina-angiotensina se encuentra bajo supresión, dado que la aldosterona se produce autónomamente. Esta autonomía es definida por la ausencia de respuesta de aldosterona para responder a maniobras que normalmente suprimen su producción. La respuesta a estímulos que normalmente activan (postura erguida) el sistema renina-angiotensina es variable, en APA generalmente no hay respuesta, pero en el HAI la producción de aldosterona usualmente aumenta.

En pacientes con un HARG la producción de aldosterona está bajo control de ACTH, por lo cual los pacientes afectados pueden ser tratados con glucocorticoides. El HARG es causado por una recombinación desigual entre los genes que codifica para la 11B-hidroxisilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintetasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico que tiene actividad aldosterona sintetasa pero es regulado por ACTH. Este gen quimérico contiene en su porción amino terminal 3 los elementos que determinan la respuesta a ACTH

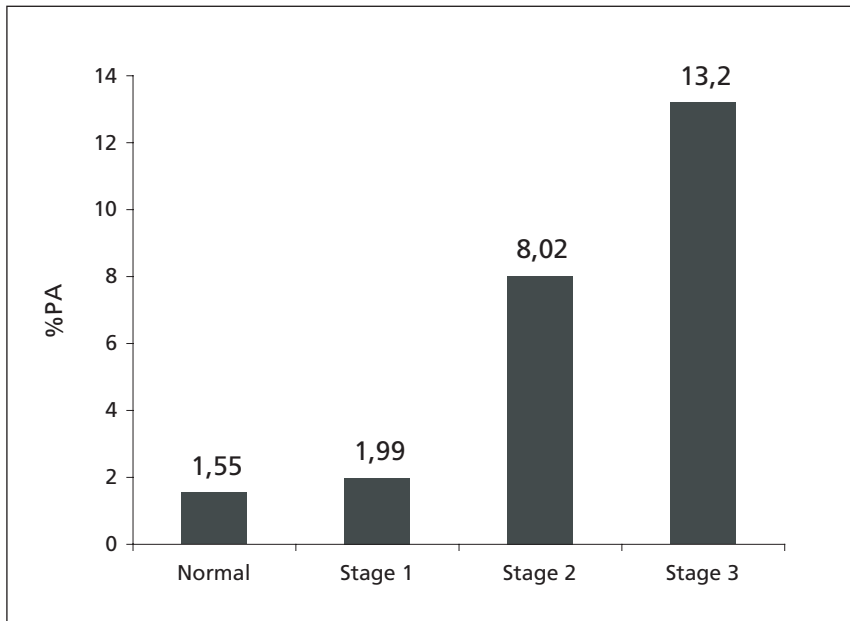


Figura 2: Prevalencia de hiperaldosteronismo primario de acuerdo con el estadio de la hipertensión arterial (JNC-IV)

fusionado a las secuencias codificadoras del gen CYP11B2. Este gen es expresado en la zona fasciculata y determina la sobreproducción de aldosterona y de los esteroides adrenales 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol, los cuales se encuentran bajo control de ACTH y son supresibles con glucocorticoides.

En pacientes con APA la secreción de aldosterona es dependiente al menos en parte de ACTH. Este hecho podría ser explicado por un aumento en la expresión de receptores para ACTH. Por el contrario, los pacientes con HAI presentan una muy escasa o nula dependencia al estímulo de ACTH.

Diagnóstico de hiperaldosteronismo primario

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario está enfocado a confirmar la autonomía de la secreción de aldosterona del eje renina angiotensina. Un esquema diagnóstico para evaluar el hiperaldosteronismo primario en pacientes hipertensos es mostrado en la figura 4.

1. Screening del hiperaldosteronismo primario

a) **Potasio.** La hipokalemia ha sido considerada como el elemento clásico para el diagnóstico de HAP. Sin embargo, estudios recientes han demostrado

que niveles disminuidos de potasio plasmático se presentan sólo en un 20% de los pacientes afectados por un HAP. El potasio plasmático puede ser influenciado por la severidad y duración del hiperaldosteronismo, la ingesta de sodio y la sensibilidad de los túbulos renales a la aldosterona. De esta forma, el HAP normokalémico constituye la forma más común de presentación de la enfermedad, y la variante hipokalémica probablemente la forma más severa de la enfermedad.

b) **ARP.** Los pacientes con HAP generalmente tienen niveles disminuidos de ARP que responden escasamente a cambios posturales y diuréticos, maniobras que habitualmente elevan la ARP. La supresión de ARP es secundaria a la expansión de volumen que acontece en el HAP. Sin embargo, hay otras condiciones en las cuales la ARP también es baja, como el síndrome de Liddle, el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide o las hiperplasias suprarrenales dependientes de deoxicorticosterona (ver diagnóstico diferencial). Más aun, los antiinflamatorios no esteroideos, los beta bloqueadores o la

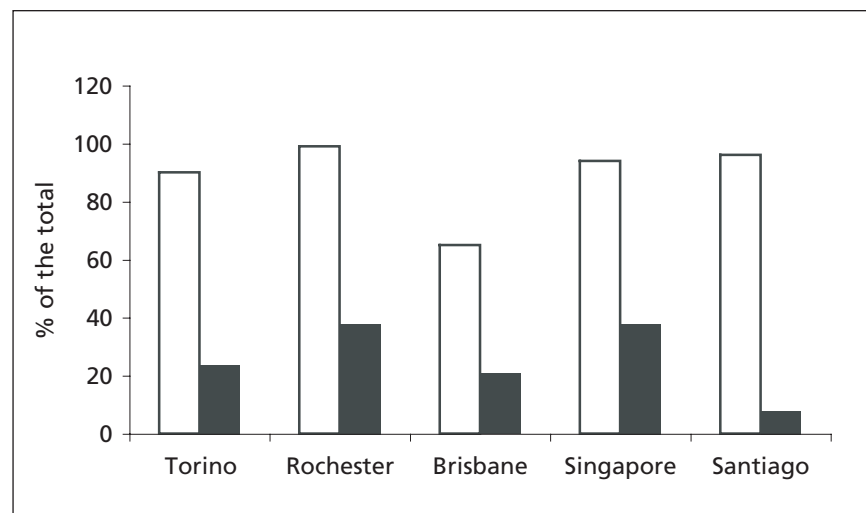


Figura 3: Porcentaje de pacientes con HAP con hipokalemia, antes (columnas blancas) y después de introducir el uso de la relación AP/ARP (columnas negras en el screening de hipertensos esenciales, en cinco centros diferentes).

enfermedad renal pueden disminuir los niveles de renina. Para la determinación de renina los autores prefieren el ARP como el mejor marcador disponible de la actividad enzimática. Sin embargo, algunos laboratorios usan IRMA para medir renina activa, pero este ensayo no tiene buena correlación con ARP a bajas concentraciones.

c) Aldosterona. Una elevación en la aldosterona plasmática y/o urinaria es un componente clásico del HAP. Sin embargo, las concentraciones de aldosterona pueden ser influenciadas por la ingesta de sodio o potasio y drogas como la espirolonactona o diuréticos. A pesar de esto, una alta excreción urinaria de aldosterona en un paciente que está consumiendo una alta ingesta de sal es sugerente de este diagnóstico.

d) Determinación de la relación AP/ARP. La determinación aislada de AP o ARP no es suficiente para el diagnóstico de HAP, en ambos casos hay condiciones que pueden inducir a errores en la determinación. Este margen de error puede ser disminuido si se calcula la relación AP/ARP. Así, en el diagnóstico de HAP la pista más importante es demostrar un valor suprimido de ARP y un valor elevado de la relación AP/ARP. Recientemente, nuestro grupo validó en normotensos un valor normal para la relación AP/PARA en < 24 , motivo por el cual consideramos elevada toda relación igual o superior a 25. Además, establecimos que una relación AP/ARP elevada podía dar una falsa sospecha de HAP cuando valores normales de AP eran amplificadas varias veces por valores muy bajos de ARP. Por esta razón, propusimos que el límite inferior de ARP no debía ser menor de 0,3 ng/ml/h cuando se realice el cálculo. En pacientes con una relación de AP/ARP mayor que 50, y niveles elevados

de AP, el diagnóstico de HAP es casi siempre confirmado, independiente del límite inferior de ARP considerado. Una ventaja de la determinación de la relación AP/ARP 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. 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 propranolol falsos positivos. Sin embargo, si en un paciente que está tomando diuréticos se detecta una elevación de la relación AP/ARP, este hecho es fuertemente sugerente de un HAP. En nuestra experiencia, las muestras de AP y ARP pueden ser tomadas entre las 8 y las 10 AM después de que el paciente ha permanecido sentado por 15

minutos, y no necesariamente después de estar acostado por 2hs. como indicaba el protocolo original.

2. Test confirmatorios de hiperaldosteronismo primario

a) Test de fludrocortisona. La confirmación del diagnóstico de HAP se basa en demostrar la autonomía de la producción de aldosterona a través de un test de supresión. En el test de fludrocortisona, los niveles de AP son medidos en la condición basal y después de 4 días de administrar fludrocortisona (0.4mg/día) durante una dieta suplementada con 110 mmol/día. Las muestras de sangre se toman al quinto día a las 08:00 AM. El test de fludrocortisona es considerado positivo cuando la AP mantiene valores sobre 5 ng/dl.

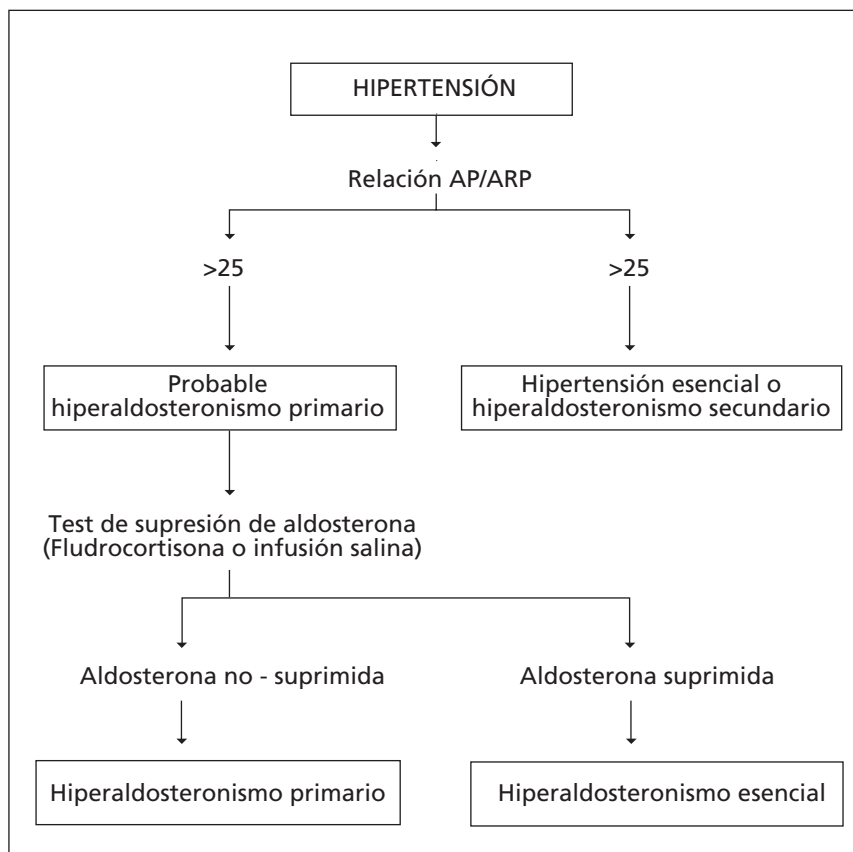


Figura 4: Diagrama de flujo diagnóstico para el Hiperaldosteronismo Primario



b) Test de infusión salina. Una alternativa al test de fludrocortisona es el test de infusión salina. Este test 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 5ng/dl confirma en diagnóstico de HAP. Los autores recomiendan que ambos test sean cuidadosamente monitorizados en ancianos y evitado en pacientes con hipertensión severa, insuficiencia cardíaca severa, accidente vascular, o infarto de miocardio.

Diagnóstico de los subtipos de hiperaldosteronismo primario

Una vez que el diagnóstico de HAP ha sido confirmado, es necesario determinar la etiología del HAP, lo cual es importante para tomar decisiones terapéuticas.

1. Test de postural y test de infusión de angiotensina II. Estos test son generalmente usados en el diagnóstico diferencial de HAP y son especialmente útiles para diferenciar HAI del APA. En el test postural, se toman muestras para AP y ARP con el sujeto acostado y después de dos horas de haber permanecido de pie. En pacientes de HAI la aldosterona generalmente aumenta con los cambios de postura, porque el sistema renina angiotensina no está totalmente suprimido. Por el contrario, en pacientes con APA los niveles de aldosterona generalmente disminuyen en paralelo con la secreción circadiana de cortisol. La exactitud de estos test es aumentada con la medición simultánea de los niveles plasmáticos de cortisol. El valor predictivo del test postural en distinguir entre HAI y APA es cercano al 90%. Sin embargo, existen reportes de que pacientes con APA pueden responder al test postural y a la infusión de angiotensina 2 y que pacientes con hiperplasia adrenal primaria pueden no

presentar respuesta al test postural. Más aun, pacientes con HARG muestran una disminución en la aldosterona similar a la que presentan pacientes con APA.

2. Test de supresión de dexametasona.

Este test ha sido usado tradicionalmente en el diagnóstico de HARG dado que la producción de aldosterona está bajo control de ACTH. En este test se realizan mediciones basales de aldosterona y cortisol, y después de 2 a 4 días de ingerir dexametasona (2.0 mg/día). El test se considera positivo cuando los niveles de aldosterona se mantienen sobre los 4 ng/dl. Para asegurar la confiabilidad del test es necesario confirmar la supresión del cortisol plasmático a menos de 2,5 ug/dl. Sin embargo, comunicaciones recientes han demostrado que este test tiene una alta frecuencia de falsos positivos cuando es comparado con el test genético usado en el diagnóstico de pacientes con HARG.

3. Determinación de 18 hidroxicortisol y 18 oxocortisol.

Niveles elevados de 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol se encuentran en pacientes con HARG, APA e HP, pero no en pacientes con HAI. En pacientes con HARG la elevación puede ser más de 10 veces el valor normal, en cambio, en APA y HP la elevación es discreta.

4. Test genético para HARG.

En la actualidad, es posible realizar la determinación del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 en el diagnóstico de GRA. La detección de este gen fue realizada inicialmente utilizando la técnica de Southern blotting, pero en el último tiempo ha sido realizada con éxito usando la técnica de PCR.

Procedimientos de localización

Los procedimientos de localización deben ser llevados a cabo sólo después que el diagnóstico de HAP ha sido establecido.

1. Tomografía computada. La TAC es un procedimiento muy útil para detectar la mayoría de los adenomas, aun cuando estos sean menores de 5mm. En pacientes con HAI las glándulas suprarrenales aparecen crecidas en forma bilateral o pueden también aparecer de tamaño normal. Aunque no hay una medición exacta del tamaño de la glándula suprarrenal, la TAC es considerada anormal cuando cualquier área de ella es mayor de 10 mm. En cambio, los adenomas aparecen como una masa bilateral de baja densidad, generalmente menores de 2 cm. de diámetro. La detección de un nódulo mayor de 6 cm. podría hacer sospechar la presencia de un carcinoma suprarrenal. La más clara desventaja de la TAC es cuando la bioquímica de HAP no es claramente definida, y la presencia de un incidentaloma podría ser erróneamente confundida con un adenoma. Más aun, una hiperplasia micro-macro nodular con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma. La experiencia con resonancia nuclear magnética no parece ofrecer ventajas sobre la TAC.

2. Muestras venosas de adrenales. Este procedimiento es considerado el método más confiable para probar lateralización, como ocurre en los casos de adenoma o HP. El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera que existe lateralización cuando la relación aldosterona/cortisol en un lado es al menos 2 veces mayor que la determinada en la vena cava, a diferencia del lado contralateral, donde la relación es semejante en ambos sitios. Este método

requiere considerable experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal.

Diagnóstico diferencial

En esta sección se incluyen otros síndromes en los cuales existe un exceso de mineralocorticoides no dependientes de aldosterona. Estos síndromes son caracterizados por una hipertensión con renina y aldosterona suprimida.

1. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Este síndrome es el resultado de un defecto en la actividad de la enzima 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 2. Esta enzima es expresada en tejidos blancos de acción mineralocorticoidea y su actividad es crucial en el riñón, donde normalmente inactiva el cortisol al convertirlo a este en cortisona. Así, cuando hay una ausencia congénita de la enzima o cuando la actividad de la enzima es inhibida por licorice o carbomexolona, el mecanismo protector falla y el cortisol gana acceso al receptor de mineralocorticoide cuya afinidad por el cortisol es igual a la de aldosterona. Dado que la secreción de cortisol es casi 1.000 veces más alta que la de aldosterona, en los pacientes afectados, el cortisol satura rápidamente el receptor, de mineralocorticoides. Esto determina una activación patológica del receptor lo cual resulta en hypokalemia, retención de sodio y expansión de volumen, y con ello, supresión de aldosterona y renina plasmática. Este síndrome es caracterizado por niveles plasmáticos elevados de la relación cortisol/cortisona, o altos niveles urinarios de la relación tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisona. La determinación de los niveles plasmáticos no ayuda al diagnóstico ya que estos se encuentran dentro de rango normal. Sin embargo, la vida media plasmática del cortisol está aumentada secundaria al déficit de su

metabolización. En pacientes con una deficiencia congénita de la enzima se han detectado más de veinte mutaciones homocigotas. La enfermedad es heredada en forma autosómica recesiva y la mayoría de los individuos heterocigotos tienen un fenotipo normal. Su terapia puede incluir espirololactona o amiloride. También se puede usar dexametasona, ya que al inhibir la secreción de ACTH se suprime la secreción endógena de cortisol y, con ello, las anormalidades hidroelectrolíticas.

2. Síndrome de Liddle. Este síndrome es causado por mutaciones en el canal epitelial renal de sodio. Este canal es considerado el paso limitante para la absorción de sodio en el túbulo distal, y está compuesto por 3 subunidades denominadas 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 triamterene, pero no a antagonistas del receptor de mineralocorticoides como es la 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 y está presente en el 5% de todos los casos. Este desorden es causado por mutaciones en el CYP11B1, que codifica para el citocromo

P450c11b, 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. Dado que la deoxicorticosterona tiene actividad mineralocorticoidea, su exceso causa retención de sal y agua, supresión de renina y aldosterona e hipertensión arterial. Este desorden responde a dosis supresivas de dexametasona. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una forma rara de hiperplasia suprarrenal causada por defectos en el citocromo P450c17, la enzima que tiene actividad de 17 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. La ACTH estimula la síntesis de grandes cantidades de deoxicorticosterona y corticosterona, lo cual determina la aparición de hipertensión arterial. Las bases moleculares de este defecto han sido clarificadas en al menos dos docenas de pacientes, identificando al menos 17 diferentes lesiones en el gen CYP17 que codifica para el citocromo P450c17. Los pacientes afectados pueden ser tratados con dosis supresivas de dexametasona.

Terapia del hiperaldosteronismo primario

El objetivo del tratamiento es prevenir la morbi-mortalidad asociada con la hipertensión, las alteraciones hidroelectrolíticas y el daño cardiovascular. Recientemente, ha sido demostrado que la aldosterona puede causar daño directo 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 fibrinolisis y disfunción endotelial.

La aproximación terapéutica del HAP depende del subtipo etiológico. Así, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA y HP. En la actualidad, la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los periodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La corrección quirúrgica del HAP generalmente normaliza o disminuye significativamente las cifras de presión arterial. La persistencia de la hipertensión puede estar relacionada con la severidad o cronicidad de la enfermedad hipertensiva o por la coexistencia de hipertensión esencial.

El tratamiento medicamentoso es la terapia de elección para pacientes afectados por HAI. La espironolactona, un antagonista de aldosterona a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 25-100 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 eplerenone es un nuevo antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides recientemente aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial. La ventaja con respecto a la espironolactona es que la eplerenone no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona y por ende aparece como una droga de elección para el manejo de estos pacientes. Otras alternativas de tratamiento son el amiloride y el triamterene, drogas que impiden la acción de aldosterona al inducir un bloqueo del canal de sodio a nivel renal y con ello impiden la retención de sodio y la pérdida de potasio. El nifedipino, un bloqueador de los canales

de sodio, también ha demostrado ser efectivo en el control de la presión arterial, pero los resultados a largo plazo han sido regulares.

En los pacientes con un HARG, el tratamiento de elección es la dexametasona a bajas dosis entre 0.125 – 0.5 mg/día. Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobredosificación

Mensajes finales

1. El HAP da cuenta de aproximadamente de un 5-15% de los casos de hipertensión arterial y es más prevalente mientras más severo es el cuadro hipertensivo.
2. El HAP puede sospecharse por una relación AP/ARP elevada (>25) y confirmarse por un test de fludrocortisona o de sobrecarga salina.
3. El HAP debe diagnosticarse no sólo por el control de la presión arterial sino también porque la aldosterona puede causar daño vascular y miocárdico independiente de la hipertensión arterial
4. El diagnóstico diferencial del HAP debe hacerse con otros cuadros que también inducen una disminución en la ARP (déficit de 11 β -HSD2, alteraciones del canal renal de sodio, otro), ya que la demostración de una causa etiológica posibilita un tratamiento específico y eventualmente el consejo genético.

Referencias

1. Mulatero P, Stowasser M, Loh K, Fardella C, Gordon D, Mosso L et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol metab.* 2004, 89: 1045-1050. ··
2. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1863-1867. ··
3. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella C. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003, 42: 161-165.
4. Calhoun D, Nishizaka M, Zaman M, Thakkar R, Weissmann. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002, 40:892-896.
5. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension? Aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J Hum Hypertens* 2002, 16:153-158
6. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002, 40: 897-902. ··
7. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn G, Hensen J. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clinical Endocrinology* 2002, 57: 457-465.
8. Espiner E, Ross G, Yandle T, Richards, Hunt P. Predicting surgically remediable primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein

- sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3637-3644.
9. Magill S, Raff H, Shaker J, Brickner R, Knechtges E, Kehoe M, Findling J. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1086-1071.
10. Montero J, Soto J, Fardella J, Foradori A, Valdés G. Measurement of low levels of plasma renin activity. A methodological improvement. *Rev Med Chil.* 1998; 126: 151-154.
11. Fardella CE, Pinto M, Mosso L, Gómez-Sánchez CE, Jalil J, Montero J, et al. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4805-4807.
12. Mosso L, Gómez-Sánchez C, Foecking M, Fardella CE. Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension and normotensives. *Hypertension* 2001; 38 (3pt2): 688-691.
13. Fardella CE, Miller WL. Molecular biology of mineralocorticoid metabolism *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 443-70.
14. Montori V, Young W. Use of plasma aldosterone-to plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002, 31: 619-632. ··
15. Ganguly A. Primary aldosteronism *N Engl Med* 1998, 339: 1828-1834.
16. Fardella C, Mosso L. Primary aldosteronism. Review. *Clin Lab.* 2002, 48: 181-190