

## *Puesta al día: pruebas de laboratorio en Endocrinología y Nutrición*

### THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM: ITS CLINICAL UTILITY

After a brief introduction on the renin-angiotensin-aldosterone system, the article analyses the physiological and pathological circumstances which modify it, and the drugs which stimulate or inhibit the release of renin and aldosterone. This analysis is intended as a guide to interpret results.

In order to establish the medical effectiveness of determining the plasmatic renin activity (PRA) and the aldosterone, the article focuses on the diagnosis of some secondary hypertension (vascularrenal hypertension, renin releasing tumours, hypermineralcorticisms and certain infrequent hereditary tubular pathologies), on the analysis of the alterations of potassium metabolism (hypo- and hyperpotassaemia), and on the prognostic and therapeutic evaluation of certain oedematous states (cirrhosis of the liver and nephritic syndrome).

*Key Words:* Renin-angiotensin-aldosterone system. Plasmatic renin activity. Secondary hypertension.

## Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su utilidad clínica

A. BOTEY

*Servicio de Nefrología. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Barcelona. España.*

Después de una breve introducción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se resaltan las circunstancias tanto fisiológicas como patológicas que modifican el sistema, así como también los fármacos que estimulan e inhiben la secreción de renina y aldosterona, que servirán al lector de guía para la interpretación de los resultados. La utilidad clínica de la determinación de la actividad renina plasmática (ARP) y la aldosterona se centra en el diagnóstico de algunas hipertensiones secundarias (hipertensión vascularrenal, tumores secretantes de renina, hipermineralocorticismos y ciertas tubulopatías hereditarias infrecuentes), para el estudio de las alteraciones del metabolismo del potasio (hipo e hiperpotasemia), y para la evaluación pronóstica y/o terapéutica de ciertos estados edematosos (cirrosis hepática y síndrome nefrótico).

Palabras clave: Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Actividad renina plasmática. Hipertensión arterial secundaria.

### INTRODUCCIÓN

Hace más de 100 años que se describió la renina producida por el riñón, y desde entonces los conocimientos sobre este sistema no hacen más que expandirse.

Básicamente existen 2 sistemas renina: el circulante y el tisular. El primero es mensurable y está más implicado en el mantenimiento de la presión arterial normal, en la regulación del volumen extracelular (homeostasis del sodio) y en algunas hipertensiones secundarias, mientras que el tisular parece estar más implicado en la hipertensión esencial y en el crecimiento celular.

La renina es una proteasa, de 40.000 Da de peso molecular, sintetizada, almacenada y secretada por las células de la arteriola aferente próximas al polo vascular del glomérulo renal (células epiteloides), en íntimo contacto con la mácula densa sensible a la sal<sup>1</sup>. El primer producto derivado del ARNm de la renina es la prorenina, la cual es procesada en el retículo endoplásmico a prorenina. La prorenina constituye el 80-90% de la renina en el plasma humano y, para convertirse en renina activa, requiere captación tisular<sup>2</sup>. No se conoce el papel de la prorenina, aunque se han encontrado valores plasmáticos elevados en la diabetes tipo 1, particularmente en pacientes con complicaciones microvasculares<sup>3</sup>, y se ha involucrado en el fenómeno de hiperperfusión propio de los pacientes diabéticos<sup>4</sup>. La renina no tiene un efecto fisiológico directo, sino que actúa sólo sobre el angiotensinógeno, que es una

Correspondencia: Dr. A. Botey.  
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: botey@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 28-4-2005; aceptado para su publicación el 30-5-2005.

$\alpha_2$ -glucoproteína circulante producida por el hígado, para generar el decapeptido angiotensina-I. Los esteroides, algunas citocinas circulantes (interleucinas, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) y la propia angiotensina-II, aumentan la síntesis hepática de angiotensinógeno<sup>5</sup>. La renina tiene una vida media en plasma de 10-15 min y es aclarada por el hígado.

Sometida a la acción de la enzima de conversión, la angiotensina-I forma el octapéptido angiotensina-II. La enzima de conversión de la angiotensina se localiza, sobre todo, en el endotelio vascular (ectoenzima), y es muy abundante en el pulmón y, en menor cantidad, también en el plasma, el riñón, etc. Es idéntica a la enzima que destruye las bradicininas (cininasa II). La angiotensina-II es la principal hormona efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), con una vida media de sólo 1-2 min, y es inactivada por las angiotensinasas presentes en muchos tejidos y en altas concentraciones en los hematíes. No obstante, ésta no es la única vía de síntesis de angiotensina-II. Sistemas enzimáticos no dependientes de la renina sintetizan angiotensina-II a partir del angiotensinógeno, o a partir de la angiotensina-I en el caso de la quimasa, abundante en el miocardio<sup>6,7</sup> y en las arterias<sup>8-10</sup>, de tal forma que, tras la administración crónica de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los valores de angiotensina-II tienden a la normalidad debido a estos sistemas alternativos<sup>11</sup>. Una serie de aminopeptidasas convierten la angiotensina-II en péptidos con menor número de aminoácidos (fig. 1), algunos biológicamente activos. Así, la angiotensina-III (Ang-[2-8]) estimula la aldosterona y el sistema nervioso central (SNC) (sed, vasopresina y catecolaminas), la angiotensina-IV aumenta el flujo plasmático renal, y la Ang-(1-7) tiene un efecto vasodilatador, natriurético e inhibidor del crecimiento del músculo liso vascular, acciones todas ellas opuestas a la angiotensina-II<sup>12,13</sup>.

Casi todas las acciones del sistema renina se ejercen a través de la angiotensina-II generada, que actúa básicamente sobre 2 tipos de receptores (AT1 y 2). La angiotensina-II actúa sobre la fibra muscular lisa vascular (vasoconstricción), el músculo cardíaco (contractibilidad miocárdica), el riñón y el intestino (aumento de la reabsorción de sodio), las suprarrenales (secreción de aldosterona) y el sistema nervioso (apetencia de sal, sed, secreción de vasopresina, descarga simpática, etc.) (fig 2). Todos estos efectos son el resultado de la acción de la angiotensina-II sobre los receptores AT1. Además, la angiotensina-II tiene otros efectos que, aunque menos conocidos, son fisiopatológicamente más importantes a largo plazo e independientes de los efectos sobre la presión arterial. Así, la angiotensina-II estimula la fibrosis tisular mediante la activación de monocitos-macrófagos (inflamación y fagocitosis de las lipoproteínas de baja densidad [LDL] oxidadas), aumenta los valores del factor de crecimiento de transformación- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), estimula la síntesis de matriz proteínica (colágeno tipo IV, laminina y fibronectina) y disminuye su degradación<sup>14</sup>. El sistema renina es un potente estimulador de la aldosterona, que a su vez tiene múltiples efectos cardiovasculares extrarrenales, pues interviene en la fibrosis y el remodelado tanto vascular como miocárdico, en la trombogénesis y en la progresión de la insuficiencia renal<sup>14-16</sup>.

Por la acción de la angiotensina-II sobre los AT2, se inducen efectos antiproliferativos, vasodilatación y natriuresis, efectos mediados en parte por un aumento de las bradicininas y del óxido nítrico<sup>17</sup>. Como en la mayoría de los órganos predominan los AT1, casi todas las acciones de la angiotensina-II se ejercen a través de ellos. Sólo en circunstancias especiales, como ocurre en el caso de la reparación tisular, se observa un aumento transitorio de los receptores AT2 que, temporalmente, pueden predominar sobre los AT1<sup>18</sup>. También en fases de desarrollo corporal tienen importancia los receptores AT2, por lo que el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) está contraindicado durante el embarazo.

Los mecanismos de control de la liberación de renina son principalmente 3: a) los barorreceptores de la arteriola aferente: la disminución de la presión de perfusión renal estimula la liberación de renina; b) los quimioceptores, situados en la mácula densa, que son

### SITUACIONES CLÍNICAS QUE MODIFICAN EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los mecanismos de control de la liberación de renina son principalmente 3: a) los barorreceptores de la arteriola aferente: la disminución de la presión de perfusión renal estimula la liberación de renina; b) los quimioceptores, situados en la mácula densa, que son

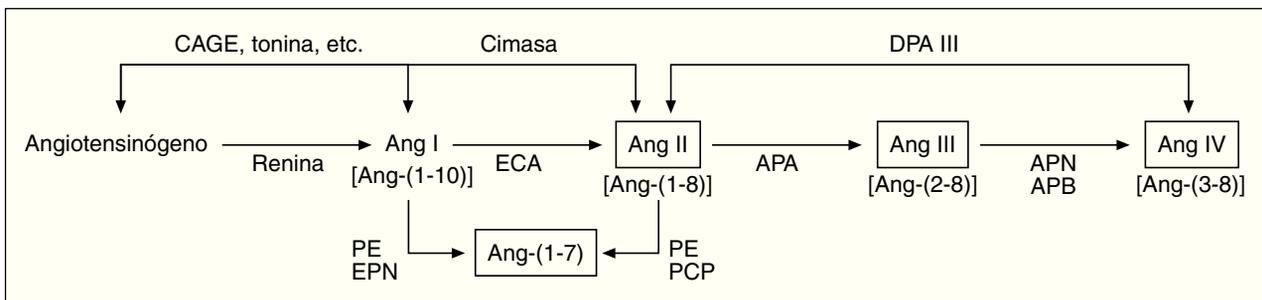


Fig. 1. Sistema renina-angiotensina. Los péptidos encuadrados son los que tiene acciones biológicas conocidas (texto). APA: aminopeptidasa A; APB: aminopeptidasa B; APN: aminopeptidasa N; DPA: dipeptidilaminopeptidasa; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; EPN: endopeptidasa neutra; CAGE: enzima generadora de angiotensina quimostatina-sensible; PCP: propilcarboxipeptidasa; PE: propilendopeptidasa.

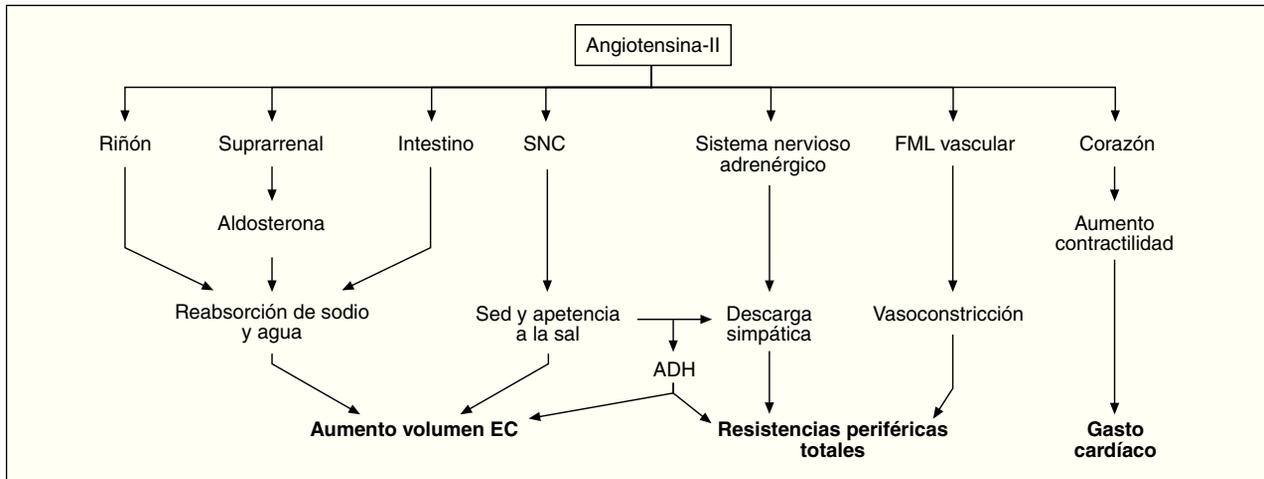


Fig. 2. Representación esquemática de las principales acciones de la angiotensina-II en diferentes órganos. ADH: hormona antidiurética; EC: espacio extracelular; FML: fibra muscular lisa; SNC: sistema nervioso central.

sensibles a los cambios de composición del líquido intraluminal en ella: parece que es el ión cloro, y no el sodio, el factor estimulador de la mácula densa<sup>19</sup>, y c) los receptores betaadrenérgicos intrarrenales podrían intervenir en la respuesta al ortostatismo, al ejercicio físico, etc.<sup>20</sup>. También incluyen mecanismos endocrinos y paracrin: así, derivados del ácido araquidónico<sup>21</sup>, la hormona paratiroidea<sup>22</sup>, el glucagón, la dopamina y la adrenomedulina estimulan la secreción de renina, mientras que los péptidos natriuréticos<sup>23</sup>, la vasopresina, la endotelina, la adenosina y la propia angiotensina-II inhiben su secreción<sup>24</sup>. Las catecolaminas circulantes también estimulan estos receptores  $\beta$ . Estos mecanismos no actúan aislados y en muchas circunstancias se estimulan o inhiben todos a la vez. Así, con el ortostatismo se produce un descenso del flujo plasmático efectivo con el consiguiente descenso de la presión de perfusión junto con un incremento de la estimulación simpática (barorreflejos) y exceso de catecolaminas. Por tanto, para valorar una determinación de la actividad renina plasmática (ARP) y de la aldosterona es preciso identificar las circunstancias que estimulan e inhiben el sistema.

La ARP se inhibe siempre que haya: a) una expansión de volumen, ya sea por sobrecarga hidrosalina externa (oral o endovenosa), por un exceso de mineralocorticoides o, en raras situaciones, de retención primaria de sodio (síndrome de Liddle, síndrome de Gordon); b) una inhibición simpática, por disfunción autonómica o por fármacos bloqueadores adrenérgicos (bloqueadores beta o neuronales); c) una hiperpotasemia; d) un déficit de tejido renal funcionante: una insuficiencia renal crónica con frecuencia se acompaña de una situación clínica o subclínica de exceso de volumen, aunque en ciertas ocasiones puede observarse un hiporreninismo-hipoaldosteronismo; e) la ARP es más baja a medida que aumenta la edad, en parte debido al fenómeno de envejecimiento con esclerosis de la

arteriola aferente, y f) los individuos de raza negra tienen ARP más bajas que los de raza blanca.

Por el contrario, el sistema renina se estimula: a) ante una situación de contracción de volumen, sea por restricción salina o por pérdidas de fluido corporal (urinarias, digestivas o hemorragia); b) descenso del volumen plasmático efectivo (ortostatismo, cirrosis con ascitis y síndrome nefrótico); c) activación del sistema simpático (estrés, ejercicio, ortostatismo, hipoglucemia, hipertiroidismo, fármacos vasodilatadores, cafeína, feocromocitoma); d) descenso de la presión de perfusión renal (hipertensión vasculorrenal, hipertensión maligna, algunas nefropatías parenquimatosas); e) hipopotasemia; f) aumento del angiotensinógeno (embarazo, tratamiento con estrógenos, glucocorticoides), y g) fármacos (diuréticos, IECA, antagonistas del receptor de la angiotensina-II [ARA-II], antagonistas del calcio dihidropiridínicos).

La secreción de aldosterona es, generalmente, paralela al sistema renina, ya que la angiotensina-II es el principal estimulador de la síntesis adrenal de aldosterona. La hiperpotasemia es también un estimulador de la aldosterona independiente y sinérgico<sup>25</sup>, aunque la sobrecarga dietética de potasio es menos potente que la restricción de cloruro sódico para aumentar los valores plasmáticos de aldosterona<sup>26</sup>. Tanto la angiotensina-II como el potasio activan la entrada de calcio en las células glomerulosas adrenales a través de canales de calcio tipo T<sup>27</sup>. El péptido natriurético atrial tiene un potente efecto negativo sobre la secreción de aldosterona, independientemente del efecto sobre la renina<sup>28</sup>.

## UTILIDAD CLÍNICA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La determinación de la ARP y de la aldosterona en plasma son los 2 parámetros más usados para estudiar

el sistema RAA en la práctica clínica. La determinación de la concentración de renina plasmática no ofrece ventajas a la de la ARP, y lo mismo ocurre con la determinación de los valores de angiotensina-II debido a su corta vida media. En la práctica clínica, la determinación de estos parámetros es de utilidad para: a) el diagnóstico de algunas hipertensiones secundarias; b) el estudio de alteraciones del metabolismo del potasio, y c) la evaluación pronóstica o terapéutica de algunos pacientes edematosos, ya sea por una cirrosis hepática o por un síndrome nefrótico.

### Hipertensión vasculorrenal

Debido a que una hipersecreción de renina es el factor fisiopatológico más importante de un riñón hipoperfundido, no es sorprendente encontrar valores elevados de ARP en sangre periférica de pacientes con estenosis significativa de la arteria renal. No obstante, pronto se observó que la ARP periférica de muchos pacientes con hipertensión vasculorrenal no estaba elevada<sup>29</sup>. Por lo mismo, la hipertensión vasculorrenal raramente se presenta con hipopotasemia por hiperaldosteronismo secundario, y en todo caso, ello sólo aparecerá en pacientes jóvenes. De todas formas, el riñón isquémico tiene hipertrofiado el aparato yuxtaglomerular, por lo que, en principio, podría responder exageradamente a cualquier estímulo de síntesis de renina. Así, maniobras estimuladoras de la ARP se han usado como prueba diagnóstica<sup>30</sup>. El test estimulador de la ARP con captopril ha sido el que se ha usado más extensamente, aunque un reciente metaanálisis encontró un valor discriminatorio limitado<sup>31</sup>. En resumen, la determinación de la ARP en sangre periférica, tanto basal como poscaptopril, no se considera actualmente de utilidad debido al gran número de falsos negativos y algún falso positivo, y resulta más fácil tratar la estenosis con angioplastia y llegar al diagnóstico observando si mejora o se cura la hipertensión arterial.

En raras ocasiones, individuos jóvenes presentan hipertensión con una ARP elevada y con respuesta a fármacos que bloquean el sistema RAA, lo que sugiere la existencia de una hipertensión vasculorrenal. En algunos de estos pacientes, en los estudios angiográficos en vez de mostrarse lesiones en las arterias renales se identifican angiomas arteriovenosos. Estas displasias vasculares benignas no requieren tratamiento en ausencia de sintomatología, pero la presencia de hematuria y/o hipertensión arterial puede requerir embolización selectiva, exéresis de una parte del parénquima o incluso nefrectomía<sup>32</sup>. En estos casos puede ser necesario confirmar que la secreción de renina proviene del riñón afectado; para ello, se requiere determinar la ARP en ambas venas renales.

La comparación (cociente) de la ARP en sangre obtenida por cateterización percutánea de ambas venas renales bajo estimulación se considera, en muchas series, como positivo por encima de 1,5. Este valor anormal tiene un valor predictivo de curabilidad de un

92%, aunque el 65% de los pacientes con un cociente no lateralizado también mejoraba con cirugía<sup>29</sup>. Por tanto, desde la introducción de la angioplastia en el tratamiento de las estenosis de la arteria renal, la determinación de la ARP en las venas renales ha quedado en desuso. Actualmente, este procedimiento sólo está indicado en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal en que no pueda practicarse una angioplastia. El conocimiento del riñón presor es imprescindible antes de la cirugía, y en enfermos con hipertensión vasculorrenal por una trombosis arterial y un riñón pequeño, un cociente de 1,77 es una indicación de nefrectomía<sup>33</sup>.

### Tumores secretantes de renina

Para el diagnóstico de estos tumores, aunque muy raros, es preciso determinar la ARP. Desde la década de los sesenta hasta la década de los noventa, se han descrito más de 50 casos<sup>34</sup>. Muchos de estos tumores son relativamente de pequeño tamaño y están compuestos de células yuxtaglomerulares (p. ej., hemangiopericitoma), y clínicamente se presentan como una hipertensión grave en un paciente joven, con valores elevados de renina circulante e hipopotasemia por hiperaldosteronismo secundario. Estos tumores pueden no visualizarse en la angiografía por ser avasculares, pero sí en una tomografía computarizada (TC). Los valores de ARP en la vena renal correspondiente son de ayuda para la lateralización del diagnóstico. Su tratamiento es la exéresis del tumor y, si no es posible, es muy eficaz la administración de un IECA u ARA-II, y se puede asociar un antagonista del calcio. Otros tumores que pueden cursar con hipertensión y ARP elevadas incluyen: algunos tumores de Wilms en niños, ciertos carcinomas renales<sup>35</sup> o extrarrenales de pulmón, ovario, hígado, páncreas, etc.<sup>36</sup>, sin olvidar que grandes tumores renales pueden comprimir los vasos renales.

### Hiperaldosteronismo primario

Para el diagnóstico de esta entidad es imprescindible la determinación de los componentes del sistema RAA. Este síndrome es el resultado de una secreción autónoma de aldosterona, casi siempre proveniente de la corteza adrenal y debido a un adenoma solitario o a una hiperplasia bilateral<sup>37</sup>. Los datos clínicos clásicos son hipertensión, hipopotasemia, una excesiva excreción urinaria de potasio (> 30 mEq/24 h), hipernatremia y alcalosis metabólica. Sin embargo, estos datos clínicos indican, en realidad, una actividad mineralocorticoidea exagerada, y pueden corresponder a un exceso de aldosterona, a un exceso de desoxicorticosterona, en ciertas ocasiones a un exceso de cortisol o a una actividad mineralocorticoidea aumentada por un trastorno renal. Todos ellos se acompañaran de una ARP inhibida.

Recientemente, con la utilización del cociente aldosterona/ARP como prueba de cribado del hiperaldosteronismo primario, se ha observado un aumento en la incidencia de esta enfermedad entre la población

hipertensa<sup>38</sup>, aunque con toda probabilidad ésta no es tan elevada como en un principio se creía<sup>39</sup>. Para evitar exploraciones innecesarias en el estudio del paciente hipertenso, la sospecha y, por tanto, las determinaciones de ARP y aldosterona han de efectuarse ante: a) una hipopotasemia inexplicable; b) una hipopotesemia inducida por diuréticos, pero resistente a su corrección, y c) una hipertensión resistente a un triple tratamiento antihipertensivo.

A este respecto, deben tenerse en cuenta 2 consideraciones: en primer lugar, una hipopotasemia puede inhibir la secreción de aldosterona no sólo en una suprarrenal normal sino también en un adenoma o hiperplasia, por lo que un hiperaldosteronismo primario puede pasar inadvertido si antes de explorarse el sistema RAA no se ha normalizado el potasio sérico. Además, no es infrecuente que estos pacientes hayan sido previamente tratados con diuréticos tiazídicos durante períodos prolongados y, por tanto, debemos suprimirlos y administrar suplementos de potasio antes de efectuar las determinaciones hormonales.

Al ser el potasio un ión predominantemente intracelular, se requerirá administrar de 80 a 100 mmol diarios de potasio, preferentemente en forma de sal clorurada, durante un mínimo de 3 semanas y un máximo de varios meses para normalizar la potasemia. Por la misma razón, debido a la estrecha relación entre la aldosterona y el potasio, no debemos determinar los valores de aldosterona concomitantemente con la administración de suplementos de potasio. Éstos deben suprimirse, al menos, 3 días antes. De todas formas, en la práctica, se puede hacer un cribado más rápido y,

una vez que hayamos detectado que la hipertensión se acompaña de hipopotasemia, determinar la ARP y la aldosterona. Si la ARP está inhibida y la aldosterona es muy elevada, el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario es muy probable. Sin embargo, como la hipopotasemia inhibe la secreción de aldosterona, si los valores de esta última no son claramente patológicos hemos de proceder a normalizar el potasio y repetir las determinaciones hormonales.

En segundo lugar, en un hiperaldosteronismo hay que tener en cuenta que las pérdidas exageradas de potasio se producen por el efecto mineralocorticoide en las células principales del túbulo colector renal en combinación con una reabsorción de sodio en esta área. Si el paciente está sometido a una estricta dieta hiposódica, la mayor parte del sodio filtrado se reabsorberá en la parte proximal de la nefrona y poco sodio llegará a la nefrona distal, con lo que la secreción de potasio estará muy disminuida. En este caso, un hiperaldosteronismo primario puede cursar con potasemia normal o sólo ligeramente disminuida.

Es conveniente llevar a cabo las determinaciones de ARP y aldosterona plasmática en sangre de una vena periférica con el paciente sin medicación antihipertensiva y sin manipulación dietética. El cociente aldosterona/ARP normal es de alrededor de 10 (fig. 3), siempre que las unidades de aldosterona sean en nanogramos por decilitro, y la ARP en nanogramos por mililitro por hora. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario tendrán un cociente superior o igual a 30<sup>39</sup>.

Para la valoración de este cociente hay que tener en cuenta: a) sólo es válido si las determinaciones hor-

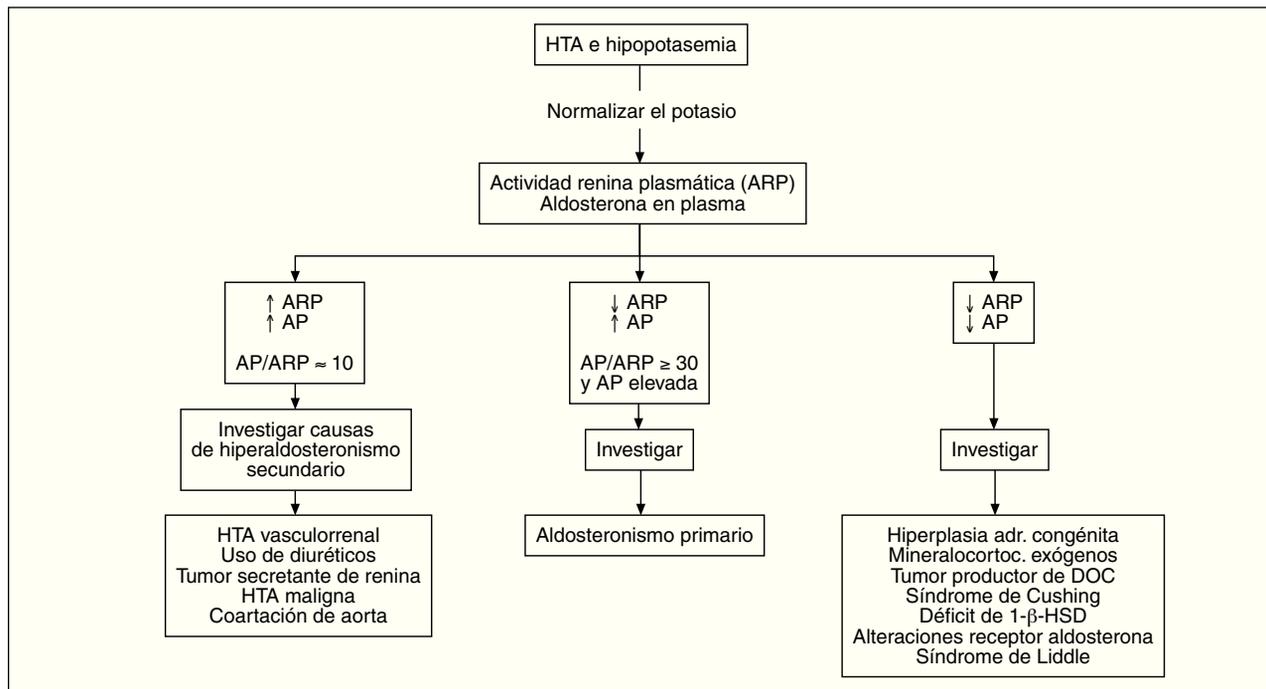


Fig. 3. Algoritmo para el estudio de una hipertensión acompañada de una hipopotasemia no inducida. HTA: hipertensión arterial.

monales se han efectuado en ausencia de medicación que altere el sistema RAA; *b*) un cociente elevado puede observarse en una insuficiencia renal crónica, debido a que la ARP estará disminuida por la pérdida de células yuxtaglomerulares y por la hipervolemia, a la vez que la hiperpotasemia estimula la secreción de aldosterona<sup>40</sup>; *c*) el cociente también puede aumentar por el ortostatismo<sup>41</sup>, y *d*) por último, muchos pacientes con hipertensión esencial tienen una renina baja, particularmente los de edad avanzada o de raza negra, por lo que un cociente elevado puede ser el reflejo de una ARP baja más que de una secreción de aldosterona aumentada. Por tanto, y este concepto es importante, el cociente solamente tiene significado diagnóstico si la aldosterona plasmática está por encima de la normalidad; por ello, es fundamental que las determinaciones se hagan con una potasemia corregida (fig. 3).

Posteriormente, habrá que efectuar tests confirmatorios, ya sea para buscar criterios morfológicos sobre la existencia de un adenoma (TC o resonancia magnética [RM]), la única causa potencialmente curable de hiperaldosteronismo primario, o para demostrar que la aldosterona no se inhibe en valores por debajo de 10 ng/dl tras la infusión salina de 2 l en 4 h, aunque si estamos ante un hiperaldosteronismo idiopático (hiperplasia) los valores serían de 5 ng/dl<sup>42</sup>. También puede efectuarse una prueba del captopril e incluso calculando el cociente aldosterona/ARP antes y 90 min después de administrar 50 mg de captopril<sup>43</sup>.

Diferenciar un adenoma de una hiperplasia suprarrenal es importante en vista del tratamiento y no siempre es fácil, y más cuando el tamaño del adenoma es pequeño o bien se mezclan, en un mismo paciente, ambas afecciones. Si el tamaño de las suprarrenales es normal o se encuentra una hiperplasia nodular o la masa anómala es inferior a 1 cm, se determina la aldosterona en plasma a las 8.00 h de la mañana y tras 2 h de ortostatismo. Un ascenso superior al 30% del valor basal es propio de una hiperplasia, mientras que si éste es inferior al 30% o desciende induce a pensar que el paciente tiene un adenoma. Esto se debe a que los adenomas no responden a cambios posturales de la angiotensina, pero son muy sensibles a los cambios

diurnos de la corticotropina (ACTH). Además, muchos adenomas, en contraposición a las suprarrenales hiperplásicas, secretan grandes cantidades de precursores de la aldosterona (18-hidroxicorticosterona) con valores incluso superiores a esta última. Unos valores séricos de 18-hidroxicorticosterona de 65 ng/dl distinguen los adenomas de las hiperplasias<sup>44</sup>. Cuando todas estas pruebas son ambiguas, puede estar indicada la determinación de aldosterona en ambas venas adrenales, cuya cateterización requiere experiencia. La determinación de aldosterona ha de valorarse siempre como cociente aldosterona/cortisol<sup>45</sup>, pues con frecuencia puede haber más de una arteria suprarrenal.

En raras ocasiones, el hiperaldosteronismo primario se presenta en forma de hipertensión familiar con una herencia autosómica dominante, con unas glándulas suprarrenales normales y que tiene la característica de ser remediable con glucocorticoides (hiperaldoesteronismo familiar tipo I). Esta modalidad de aldosteronismo se debe a la presencia de un gen quimérico de 11β-hidroxilasa y aldosterona sintasa<sup>46</sup>, de manera que la aldosterona, en vez de sintetizarse en la zona glomerulosa sensible a la angiotensina-II, se produce en la zona fasciculada sensible a la ACTH junto con el cortisol. Es característico el hecho de que la hipertensión aparece en edades muy tempranas de la vida, sólo en pacientes de raza blanca y en ambos sexos por igual. No todos los miembros de la familia son hipertensos y sólo la mitad de ellos presentan hipopotasemia<sup>47</sup>.

### Tubulopatías renales infrecuentes

En algunos pacientes, al estudiar su hipertensión se les encuentra una hipopotasemia por excreciones elevadas de potasio y una tendencia a la alcalosis metabólica pero, sorprendentemente, cursan con valores de aldosterona normales o bajos. Estas enfermedades corresponden a tubulopatías hereditarias (tabla 1).

El síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides cursa, como su nombre indica, con unas características clínicas exactamente iguales a un hiperaldosteronismo primario, pero con valores de ARP y de aldosterona normales o bajos, y sin alteraciones mor-

**Tabla 1. Tubulopatías hereditarias**

Enfermedad	Herencia	Consecuencia gen mutado
Hipopotasemia + HTA		
Exceso aparente mineralocorticoide	Recesiva	Deficiencia 11 β-HSD2
Mutación receptor mineralocorticoide	Dominante	Aumento actividad del receptor
Síndrome de Liddle	Dominante	Aumento actividad canal epitalial de sodio
Hipopotasemia + NT		
Síndrome de Bartter	Recesiva	Descenso reabsorción NaCl en asa Henle
Síndrome de Gitelman	Recesiva	Descenso cotransporte Cl-Na en TCD
Hiperpotasemia + HTA		
Seudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)	Dominante	Aumento reabsorción de Cl en túbulo distal
Hiperpotasemia + NT		
Seudohipoaldosteronismo tipo I	Recesiva	Actividad disminuida del canal epitelial de Na
	Dominante	Actividad disminuida del receptor mineralocorticoide

HTA: hipertensión arterial; NT: normotensión; 11β-HSD: 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; TCD: túbulo contorneado distal.

fológicas en las suprarrenales. La hipertensión es grave, con importante repercusión sistémica, pero que responde total o parcialmente al bloqueo de los receptores de la aldosterona<sup>48</sup>. Normalmente, las concentraciones circulantes de cortisol son de 100 a 1.000 veces más altos que los de la aldosterona, y su fijación a los receptores mineralocorticoideos sería la misma si no fuera por la existencia, en la nefrona distal, de la isoenzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II (11 $\beta$ -HSD2) que convierte el cortisol en cortisona, que no puede unirse a los receptores mineralocorticoideos y los deja libres para la aldosterona. Un déficit total o parcial de esta enzima por una mutación del gen responsable es la causa de esta hipertensión monogénica autosómica recesiva. Si el déficit es grave la hipertensión aparecerá ya en la infancia con retraso del crecimiento, pero si la mutación provoca un déficit ligero puede manifestarse en la edad adulta. Hay también formas adquiridas por sustancias que inhiben la acción del 11 $\beta$ -HSD2. Así, el ácido glicirretínico, componente activo de la regaliz, el tabaco de mascar, ciertos chicles, algunas bebidas con sabor a anís, la carboxalona, el *gossypol* (extracto de algodón, China) o ciertos flavonoides del jugo de pomelo o el té, son inhibidores del 11 $\beta$ -HSD2 que pueden causar de esta hipertensión sensible a la sal<sup>48-50</sup>. El diagnóstico se establece determinando el cociente cortisol/cortisona o sus metabolitos en orina. Si normalmente el valor de este cociente es de 1, en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides su valor es de entre 6 y 33<sup>48</sup>. Estos pacientes responden bien al tratamiento con espironolactona o con eplerenona, que es un bloqueador más selectivo de dichos receptores.

En otras ocasiones, un cuadro parecido corresponde a una mutación del gen del receptor mineralocorticoide que lo hace no sólo más activo a valores normales de mineralocorticoides, sino que también altera su especificidad, de tal forma que se activa con antagonistas fisiológicos como la progesterona<sup>51</sup>. Estos pacientes tienen una hipertensión de inicio temprano y, si son mujeres, se exacerba durante el embarazo. En el síndrome de Liddle, la tendencia a retener sodio y a excretar potasio se debe a una mutación de las subunidades  $\beta$  o  $\gamma$  del canal epitelial de sodio que aumenta su función<sup>52</sup>. En consecuencia, la hipertensión con hipopotasemia se acompaña de valores de ARP y aldosterona bajos. Estos pacientes responden al tratamiento con triamtereno o amilorida, tras el que se normaliza todo el cuadro clínico. Ambas tubulopatías siguen una herencia autosómica dominante (tabla 1; fig. 3).

Con cierta frecuencia se remite al nefrólogo a pacientes para estudiar una hipopotasemia grave (alrededor de 2 mEq/l) de causa inexplicable y sin acompañarse de hipertensión ni edemas. El estudio del sistema RAA muestra una ARP y una aldosterona elevadas, como corresponde a un hiperaldosteronismo secundario. Tanto el síndrome de Bartter como el de Gitelman son tubulopatías con herencia autosómica

recesiva que cumplen estos criterios. El primero se debe a mutaciones de genes que codifican la reabsorción de cloruro sódico en la parte gruesa de la porción ascendente del asa de Henle. El síndrome es del todo indistinguible de la administración de furosemida o bumetanida, y se manifiesta en el período neonatal o en la infancia. El síndrome de Gitelman es propio de niños mayores o adultos jóvenes, y se debe a mutaciones en el gen que codifica el cotransporte Na-Cl del túbulo contorneado distal. Este cotransporte se inhibe con la administración de tiazidas con lo que el cuadro es superponible a su administración crónica. El tratamiento de ambos síndromes es sintomático a base de cloruro potásico, indometacina y espironolactona<sup>53,54</sup>.

Otra rara hipertensión familiar con herencia autosómica dominante es el síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo II, consistente retención de cloro (*shunt*) y sodio en el túbulo distal que comporta hipertensión arterial y supresión de los mecanismos del sistema RAA, pero con hiperpotasemia por una excreción disminuida a pesar de una función renal normal<sup>55</sup>. En este síndrome se ha descrito un cociente aldosterona/ARP elevado, con una aldosterona estimulada por la hiperpotasemia y una renina inhibida por la expansión de volumen<sup>38</sup>.

Por último, el pseudohipoaldosteronismo tipo I se presenta clínicamente en la infancia como una hiperpotasemia con función renal normal junto con pérdida de sodio y, por tanto, sin hipertensión. Existen 2 formas: una de herencia dominante (aunque hay formas esporádicas) por mutaciones en el receptor mineralocorticoide que lo hace resistente a la aldosterona<sup>56</sup>, y una segunda, de herencia recesiva, cuyas mutaciones están en el canal epitelial de sodio de la nefrona distal que comporta una actividad disminuida, justo lo contrario de lo que ocurre en el síndrome de Liddle<sup>57</sup>. En ambas circunstancias encontraremos una aldosterona y una renina elevadas.

### Hiporreninismo-hipoaldosteronismo

Dejando aparte la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) de múltiples causas (hemorragia, infecciones, neoplasias, fármacos, etc.), en que el hipoaldosteronismo se acompaña secundariamente de ARP elevadas, la coexistencia de hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica es frecuente en la insuficiencia renal avanzada. No obstante, ciertos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada presentan una hiperpotasemia grave (> 5,5 mEq/l) junto con una acidosis hiperclorémica desproporcionada al grado de insuficiencia renal, y en ellos la determinación de los componentes del sistema RAA es de gran ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de éstos. Estos pacientes presentan una renina baja y un hipoaldosteronismo, a pesar de que la hiperpotasemia es un estímulo para secretar aldosterona<sup>58</sup>. Son pacientes de edad avanzada (> 65 años) cuya hiperpotasemia suele ser asintomática, pero que en el 25% de los casos puede presentar

debilidad muscular y/o arritmias cardíacas. Las enfermedades que más se asocian a este trastorno son la nefropatía diabética, las enfermedades tubulointersticiales, el lupus eritematoso sistémico y el sida<sup>58</sup>.

Otras veces podemos encontrar un hipoaldosteronismo aislado en pacientes críticos en el curso de una sepsis grave o un shock cardiogénico<sup>59</sup>. Estos pacientes tienen unos valores elevados de ACTH y cortisol, junto con una síntesis disminuida de aldosterona en respuesta a la angiotensina-II y en el contexto de hipoxia, aumento de citocinas (TNF- $\alpha$ , interleucina [IL] 1, etc.) y valores elevados de péptidos natriuréticos, potentes inhibidores de la aldosterona-sintasa.

### El sistema RAA en estados edematosos

El sistema RAA está estimulado en la insuficiencia cardíaca congestiva, y sus valores se correlacionan con el grado de disfunción miocárdica, con lo que la medida de sus componentes tiene un significado pronóstico<sup>60</sup>. Así, los pacientes cardiopatas presentan una ARP elevada en la fase aguda, grave y descompensada de la insuficiencia cardíaca, mientras que estos valores descienden en la fase más crónica y estable. El sistema RAA, tanto el circulante como el tisular (miocárdico), interviene en el desarrollo de la hipertrofia, el remodelado y la fibrosis del miocardio, así como también en la reducción del flujo coronario<sup>61</sup>. La inhibición farmacológica del sistema con espirolactona, IECA y diuréticos del asa de Henle reduce la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (estudio RALES)<sup>61</sup>.

Estudios tanto experimentales como clínicos evidencian un papel importante del sistema RAA en las anomalías de la homeostasis circulatoria de la cirrosis hepática, de modo que los pacientes con cirrosis hepática y ascitis tienen un sistema RAA más estimulado que en los estadios preascíticos, y entre los que presentan ascitis, los que son resistentes a los diuréticos son los que presentan el sistema más estimulado<sup>62</sup>. Además, se ha encontrado una correlación positiva entre la estimulación del sistema RAA y el deterioro de la hemodinámica hepática, así como también en la supervivencia de los pacientes con cirrosis<sup>63</sup>.

En el síndrome nefrótico, aunque hay un exceso de agua y sal en el espacio extracelular y una hipoproteínemia, el volumen intravascular es normal la mayoría de las veces, aunque puede estar disminuido y pocas veces aumentado. Así, el síndrome nefrótico puede clasificarse en: *a*) hipovolémico o vasoconstrictor, y en este caso el filtrado glomerular es normal y los mecanismos compensatorios estarán estimulados. Aquí encontraremos una ARP elevada y un hiperaldosteronismo secundario, y *b*) hipervolémico, cuando el filtrado glomerular está descendido y el sistema RAA, inhibido; en este caso, los valores de los péptidos natriuréticos estarán elevados. En el primer caso, estará indicada la administración de antialdosterónicos mientras que en el segundo serán ineficaces<sup>64</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Schnermann J, Briggs JP. The macula densa is worth its salt. *J Clin Invest.* 1999;104:1007-9.
- Hsueh WA, Baxter JD. Human prorenin. *Hypertension.* 1991;17:469-77.
- Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990;323:1101-6.
- Sealey JE, Von Lutterotti N, Rubattu S, Campbell WG Jr, Gahnem F, Halimi JM, et al. The greater renin system. Its prorenin-directed vasodilator limb. Relevance to diabetes mellitus, pregnancy, and hypertension. *Am J Hypertens.* 1991;4:972-7.
- Brasier AR, Li J. Mechanisms for inducible control of angiotensinogen gene transcription. *Hypertension.* 1996;27:465-75.
- Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5 Suppl 1:S7-10.
- Wei CC, Meng QC, Palmer R, Hageman GR, Durand J, Bradley WE, et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme- and chymase-mediated angiotensin II formation in the interstitial fluid space of the dog heart in vivo. *Circulation.* 1999;99:2583-9.
- Lansang MC, Stevanovic R, Price DA, Laffel LM, Hollenberg NK. ACE and non-ACE pathways in the renal vascular response to RAS interruption in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2005;67:1033-7.
- Takai S, Jin D, Muramatsu M, Okamoto Y, Miyazaki M. Therapeutic applications of chymase inhibitors in cardiovascular diseases and fibrosis. *Eur J Pharmacol.* 2004;501:1-8.
- Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, Ferry G, Lallemand F, Bessou JP, et al. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation.* 2001;104:750-2.
- Johnston CI, Naitoh M, Burrell LM. Rationale and pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: current status and future issues. *J Hypertens Suppl.* 1997;15:S3-6.
- Ardaillou R, Chansel D. Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. *Kidney Int.* 1997;52:1458-68.
- Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 1997;30:535-41.
- Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000;57:1803-17.
- Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.* 2000;57:1408-11.
- Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedauw B, Delcayre C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension.* 1999;33:981-6.
- Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension.* 2000;35:155-63.
- Unger T, Chung O, Csikos T, Culman J, Gallinat S, Gohlke P, et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens Suppl.* 1996;14:S95-103.
- Yang T, Park JM, Arend L, Huang Y, Topaloglu R, Pasumarthy A, et al. Low chloride stimulation of prostaglandin E2 release and cyclooxygenase-2 expression in a mouse macula densa cell line. *J Biol Chem.* 2000;275:37922-9.
- DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension.* 2000;36:1083-8.
- Henrich WL. Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Int.* 1981;19:822-30.
- Smith JM, Mouw DR, Vander AJ. Effect of parathyroid hormone on plasma renin activity and sodium excretion. *Am J Physiol.* 1979;236:F311-9.

23. Kurtz A, Della BR, Pfeilschifter J, Taugner R, Bauer C. Atrial natriuretic peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:4769-73.
24. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev*. 1990;70:1067-116.
25. Fredlund P, Saltman S, Kondo T, Douglas J, Catt KJ. Aldosterone production by isolated glomerulosa cells: modulation of sensitivity to angiotensin II and ACTH by extracellular potassium concentration. *Endocrinology*. 1977;100:481-6.
26. Palmer LG, Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int*. 2000;57:1324-8.
27. Chen XL, Bayliss DA, Fern RJ, Barrett PQ. A role for T-type Ca<sup>2+</sup> channels in the synergistic control of aldosterone production by ANG II and K<sup>+</sup>. *Am J Physiol*. 1999;276:F674-83.
28. Clark BA, Brown RS, Epstein FH. Effect of atrial natriuretic peptide on potassium-stimulated aldosterone secretion: potential relevance to hypoaldosteronism in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:399-403.
29. Maxwell MH, Rudnick MR, Waks AU. New approaches to the diagnosis of renovascular hypertension. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1985;14:285-304.
30. Wilcox CS. Functional testing: renin studies. *Semin Nephrol*. 2000;20:432-6.
31. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, De Leeuw PW, Van Engelsehoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;135:401-11.
32. Bischoff W, Pohle W, Goertler U. Treatment of arteriovenous angiomas of the kidney: surgical intervention and intra-arterial embolization. *J Urol*. 1979;122:825-8.
33. Rossi GP, Cesari M, Chiesura-Corona M, Miotto D, Semplicini A, Pessina AC. Renal vein renin measurements accurately identify renovascular hypertension caused by total occlusion of the renal artery. *J Hypertens*. 2002;20:975-84.
34. Haab F, Duclos JM, Guyenne T, Plouin PF, Corvol P. Renin secreting tumors: diagnosis, conservative surgical approach and long-term results. *J Urol*. 1995;153:1781-4.
35. Moein MR, Dehghani VO. Hypertension: a rare presentation of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000;164:2019.
36. Corvol P, Pinet F, Plouin PF, Bruneval P, Menard J. Renin-secreting tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:255-70.
37. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet*. 1999;353:1341-7.
38. Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J Hypertens*. 2001;19:363-6.
39. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet*. 2001;357:953-4.
40. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:952-7.
41. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:877-82.
42. Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gómez-Sánchez CE. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension*. 1984;6:717-23.
43. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*. 1996;27:1039-45.
44. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4526-33.
45. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1083-90.
46. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Gutkin M, Fallo F, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet*. 1992;2:66-74.
47. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4341-4.
48. Ferrari P, Lovati E, Frey FJ. The role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:241-8.
49. Guo J, Reidenberg MM. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase by bioflavonoids and their interaction with furosemide and gossypol. *J Lab Clin Med*. 1998;132:32-8.
50. Rosseel M, Schoors D. Chewing gum and hypokalaemia. *Lancet*. 1993;341:175.
51. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*. 2000;289:119-23.
52. Yamashita Y, Koga M, Takeda Y, Enomoto N, Uchida S, Hashimoto K, et al. Two sporadic cases of Liddle's syndrome caused by de novo ENaC mutations. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:499-504.
53. Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzler B, Nusing RM, Seyberth HW, et al. Role of cyclooxygenase-2 in hyperproliferative E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int*. 2002;62:253-60.
54. Zelikovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Cohen N, et al. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int*. 2003;63:24-32.
55. Achard JM, Disse-Nicodeme S, Fiquet-Kempf B, Jeunemaitre X. Phenotypic and genetic heterogeneity of familial hyperkalemic hypertension (Gordon syndrome). *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:1048-52.
56. Sartorato P, Khaldi Y, Lapeyrou AL, Armanini D, Kuhnle U, Salomon R, et al. Inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in type I pseudohypoaldosteronism. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:119-25.
57. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:11-8.
58. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int*. 1980;17:118-34.
59. Davenport MW, Zipser RD. Association of hypotension with hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill patient. *Arch Intern Med*. 1983;143:735-7.
60. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.
61. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol*. 2001;21:661-72.
62. Gerbes AL, Wernze H, Arendt RM, Riedel A, Sauerbruch T, Paumgartner G. Atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in volume regulation of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1989;9:417-22.
63. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med*. 1981;94:198-201.
64. Glassock RJ. Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl*. 1997;58:S75-9.