



REVISIÓN / REVIEW

Hipertensión arterial mineralocorticoidea

Mineralocorticoid arterial hypertension

Thomas Uslar, MD^{a,b}; Rene Baudrand, MD^{a,b}; Cristian A. Carvajal, PhD^a; Carlos E. Fardella, MD^{a,b}✉.

^a Departamento de Endocrinología, CETREN-UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^b Red de Salud UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 24/04/2025

Aceptado: 04/08/2025

Keywords:

Mineralocorticoid
Hypertension; Primary
Hyperaldosteronism,
Aldosterone, Secondary
Hypertension.

Palabras clave:

Hipertensión Arterial
Mineralocorticoidea;
Hiperaldosteronismo
Primario; Aldosterona;
Hipertensión Secundaria.

RESUMEN

La hipertensión dependiente de mineralocorticoides es una forma frecuente de hipertensión secundaria, que engloba distintas enfermedades cuyo factor común es una hiperactivación del receptor de mineralocorticoides. Las causas más relevantes son el hiperaldosteronismo primario (HAP), la deficiencia de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2) y las formas hipertensivas de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica. El HAP es un trastorno adrenal que causa una producción inapropiada de aldosterona independiente de sus reguladores. Es una causa frecuente de hipertensión secundaria y conlleva mayores riesgos cardiovasculares comparado con la hipertensión primaria. A pesar de contar con métodos eficaces para su diagnóstico y tratamiento, el HAP continúa siendo subdiagnosticado, lo que impide que muchos pacientes accedan a terapias personalizadas, eficaces y potencialmente curativas. El objetivo de esta revisión es ofrecer a los profesionales de la salud que enfrentan a pacientes con hipertensión arterial una revisión actualizada y práctica sobre las principales causas de hipertensión arterial secundaria dependiente de mineralocorticoides, con énfasis en el HAP. Se abordará su fisiopatología, criterios diagnósticos, avances genéticos y estrategias terapéuticas, con el fin de mejorar su detección y manejo oportuno en la práctica clínica y reducir la carga de morbilidad asociada.

ABSTRACT

Mineralocorticoid-dependent hypertension is a common form of secondary hypertension that encompasses various disorders sharing a common feature: hyperactivation of the mineralocorticoid receptor. The most relevant causes include primary aldosteronism (PA), 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β-HSD2) deficiency, and the hypertensive forms of classic congenital adrenal hyperplasia. PA is an adrenal disorder characterized by inappropriate aldosterone production that is independent of its physiological regulators. It is a frequent cause of secondary hypertension and is associated with higher cardiovascular risks compared to primary (essential)

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: cfardella@ucchristus.cl



hypertension. Despite the availability of effective diagnostic and therapeutic methods, PA remains underdiagnosed, preventing many patients from receiving personalized, effective, and potentially curative treatments. The aim of this review is to provide healthcare professionals managing patients with arterial hypertension with an updated and practical overview of the main causes of mineralocorticoid-dependent secondary hypertension, with a particular focus on PA. It addresses its pathophysiology, diagnostic criteria, genetic advances, and therapeutic strategies, with the goal of improving its detection and timely management in clinical practice, ultimately reducing the associated morbidity and mortality burden.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial secundaria al exceso de mineralocorticoïdes engloba distintas enfermedades cuyo factor común es una hiperactivación del receptor de mineralocorticoïdes (MR) y representa una de las formas más prevalentes de hipertensión secundaria. La causa más común es el hiperaldosteronismo primario (HAP), caracterizado por una producción inapropiada de aldosterona independiente de sus reguladores fisiológicos y presente en aproximadamente el 15-25% de los pacientes hipertensos. Además del HAP, existen causas menos frecuentes de hipertensión relacionada con el exceso de mineralocorticoïdes, como la deficiencia de 11-β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2) y la forma hipertensiva de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Estas entidades suelen diagnosticarse en la población pediátrica, aunque pueden persistir o manifestarse en la edad adulta.

A pesar de su frecuencia, la hipertensión arterial secundaria al exceso de mineralocorticoïdes y especialmente el HAP sigue siendo subdiagnosticada, en gran parte debido a una baja sospecha clínica y a un algoritmo diagnóstico complejo y poco accesible. De esta manera se observa una paradoja clínica: a) reticencia de los pacientes y profesionales de salud a iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico a pesar de ofrecer un alto potencial de beneficio clínico, y b) tratamiento médico subóptimo para la mayoría de los afectados, lo cual impide que muchos pacientes accedan a terapias personalizadas, eficaces y potencialmente curativas.

El objetivo de esta revisión es ofrecer a los profesionales de la salud que enfrentan a pacientes con hipertensión arterial una revisión actualizada y práctica sobre las principales causas de hipertensión arterial secundaria dependiente de mineralocorticoïdes, con el fin de mejorar su detección y manejo oportuno en la práctica clínica y reducir la carga de morbilidad asociada.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (HAP)

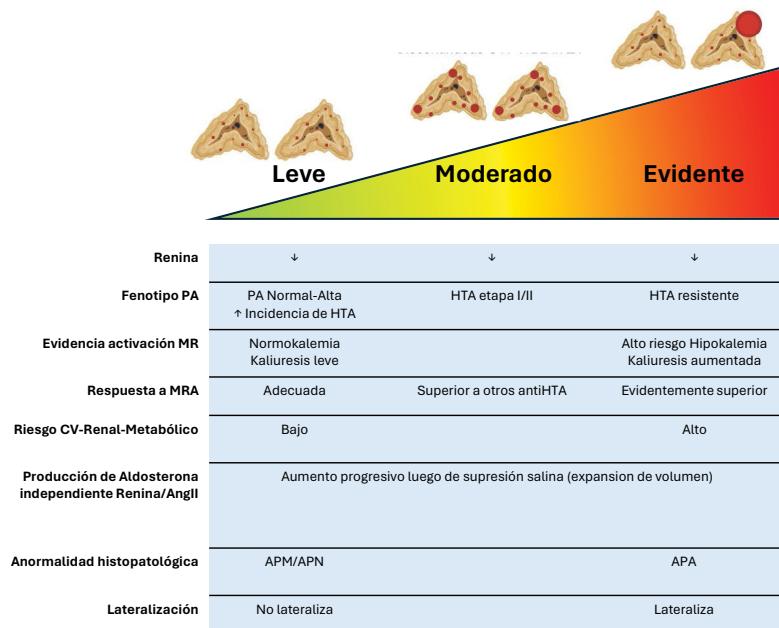
El HAP es un síndrome caracterizado por una producción de aldosterona inapropiada, independiente de sus reguladores habituales (renina y angiotensina II), relativamente no suprimible luego de una expansión de volumen (ej. carga de sal)¹. A nivel

renal genera una activación persistente de los MR, promoviendo reabsorción de sal y agua. Esta retención favorece la expansión de volumen, que aumenta la presión arterial².

La descripción clásica del trastorno, realizada por Conn y sus colegas en 1955, corresponde a un síndrome caracterizado por hipertensión severa, retención de sodio y alcalosis hipokalémica, que podía curarse mediante la extirpación de un tumor en la corteza suprarrenal³. Sin embargo, esta forma de presentación, poco frecuente, ha sido reemplazada por una visión basada en evidencia actual: el HAP representa un trastorno mucho más prevalente, que existe a lo largo de un continuo dentro del espectro de la presión arterial en niños y adultos (figura 1).

Estudios recientes han demostrado una prevalencia cruda elevada de HAP: 15,7% en los pacientes con HTA etapa 1, 20,7% en etapa 2 y 24% en HTA resistente^{4,5}. En Chile, un estudio de 609 pacientes con hipertensión arterial esencial mostró una frecuencia de 10,3% de casos con cribado de HAP positivo y 6,1% de casos con test de supresión de aldosterona compatible con HAP⁶. Por otro lado, aproximadamente un 10% de los adultos normotensos cumplen con los umbrales diagnósticos para HAP manifiesto, y muchos más presentan grados leves de producción de aldosterona relativamente autónoma y no suprimible. Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión y daño cardiovascular que la población general⁷.

El diagnóstico de HAP ha aumentado en importancia en los últimos años, no solo por su frecuencia, sino que también por los efectos dañinos de la aldosterona en los distintos órganos blancos, como el corazón, riñones, sistema vascular, sistema inmune y tejido adiposo, independiente del control en la presión arterial. Estos efectos deletéreos incluyen fibrosis miocárdica, disfunción endotelial e inflamación sistémica, además de hiperfiltración glomerular e insulino resistencia⁸. De esta manera, comparado a hipertensos esenciales pareados por género y edad, los pacientes con HAP tienen aproximadamente el doble de riesgo de presentar eventos cardiovasculares, hipertrofia ventricular izquierda, accidente cerebro vascular, fibrilación auricular, infarto miocárdico, falla renal y síndrome metabólico⁸.



Abreviaciones: PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MR: receptor mineralocorticoideo; MRA: antagonista del receptor mineralocorticoideo; CV: cardiovascular; AngII: angiotensina II; APM: *aldosterone producing micronodules*; APN: *aldosterone producing nodule*; APA: *aldosterone producing adenoma*. Lateralización hace referencia al muestreo de venas adrenales (AVS, por su sigla en inglés).

Figura 1. El espectro de hiperaldosteronismo primario desde la normotensión hasta la HTA resistente.
Adaptado de Brown et al.⁵.

ETIOPATOGENIA DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Dentro de la clasificación clásica, se ha descrito que el HAP proviene entre un 60-70% de una hiperplasia idiopática bilateral de las glándulas suprarrenales, y en un 30% por un adenoma productor de aldosterona (APA) o síndrome de Conn. En <5% de los casos puede verse relacionado a carcinoma suprarrenal y/o HAP familiar¹. No obstante, los nuevos avances en genética y anatomía patológica han mostrado nuevas perspectivas del origen del HAP. Distintos estudios de cohorte longitudinal han descrito que existe un fenotipo bioquímico de producción autónoma de aldosterona independiente de renina en adultos normotensos que aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión arterial⁷. Además, estudios histopatológicos de autopsias en glándulas suprarrenales morfológicamente normales han revelado que al menos un tercio del tejido suprarrenal de pacientes normotensos contiene micronódulos productores de aldosterona con mutaciones somáticas patogénicas responsables de la producción autónoma de aldosterona^{9,10}. Esta patología se ha relacionado con el envejecimiento: existe evidencia de que la zona glomerulosa se hace discontinua en la medida que aumenta la edad, con mayor presencia de focos de producción de aldosterona en "clusters" (APCCs, por su sigla en inglés), evidentes a la inmunohistoquímica por mayor expresión de aldosterona sintasa¹¹. Muchos de estos APCCs albergan variantes

patogénicas somáticas *driver* en genes conocidos que codifican proteínas que aumentan la producción de aldosterona, como por ejemplo, *CACNA1D* y *ATP1A1*⁹.

El hiperaldosteronismo primario puede ocurrir en contexto de una enfermedad familiar hereditaria: hiperaldosteronismo familiar (HF). Se han descrito 4 tipos de hiperaldosteronismos familiares, clasificados del I al IV. Estos se diferencian en sus formas de presentación y etiopatogenia. El HF-I se produce por recombinación desigual entre el promotor del gen que codifica para la 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*) y la aldosterona sintasa (*CYP11B2*). Esto genera un gen químerico que lleva a la síntesis de aldosterona sintasa, regulada fuertemente por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y de esta manera, suprimible con glucocorticoides. Esta prueba genética se encuentra disponible en Chile y se recomienda en pacientes con HAP de inicio temprano antes de los 20 años, con historia familiar de HAP o eventos cerebrovasculares de inicio antes de 40 años. El HF-II no es distingible del HAP espontáneo del punto de vista clínico y también presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Están dados por una variante patogénica en el gen del canal de cloruro (Cl-), *CLCN2*. El HF-III también es autosómico dominante y es causado por una variante patogénica en el gen que codifica para el canal de potasio (K+), *KCNJ5*. En esta condición, además de aumentar los niveles de al-

dosterona de manera autónoma, característicamente existe elevación de 18-hidroxicortisol. Finalmente, el HF-IV se produce por una variante patogénica en el gen que codifica para una de las proteínas que conforman los canales de calcio, CACNA1D¹².

DIAGNÓSTICO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Se debe confirmar la secreción autónoma de aldosterona de manera independiente del eje renina angiotensina. Para esto, el estudio puede dividirse en pruebas de cribado y pruebas de supresión de aldosterona (antiguos test confirmatorios).

Por más de 20 años, las guías de práctica clínica han recomendado tamizaje de hiperaldosteronismo primario solo en pacientes de alto riesgo, detallados en la tabla 1¹. A pesar de esto, múltiples estudios han evidenciado que menos del 2% de los pacientes elegibles por estos criterios reciben el tamizaje recomendado¹³⁻¹⁵. Por este motivo, recientemente la guía de manejo de hipertensión 2024 de la Sociedad Europea de Cardiología ha recomendado el tamizaje de hiperaldosteronismo primario en todo paciente hipertenso confirmado (presión arterial (PA) >140/90 mmHg)¹⁶.

Test de cribado de HAP. Para la detección de HAP se utiliza la razón entre la aldosterona plasmática y la actividad de renina cuantitativa (ARR)¹. La medición de renina puede realizarse mediante distintos métodos, siendo los más frecuentes la electroquimioluminiscencia (renina cuantitativa [RC, uU/ml]) y el radioinmunoensayo (actividad de renina plasmática [ARP, ng/ml/h]). Los clínicos deben basarse en los puntos de corte del laboratorio local siempre que sea posible, ya que los ensayos pueden variar. La medición de ARP está cada vez menos disponible y sus valores pueden verse influenciados por altas temperaturas y tiempos del procesamiento mientras que la RC tiene menor variabilidad pre-

nalítica por su estabilidad. Los valores de la ARR más usados son entre 20 y 30 cuando la aldosterona plasmática es determinada en ng/dl y la ARP en ng/ml/h (suprimida al menos a <1 ng/ml/h). Sin embargo, estos valores de corte fueron determinados para diagnosticar las formas más severas de la enfermedad y no consideran los casos de secreción desregulada de aldosterona más leves⁸. Ningún punto de corte es perfecto; cada uno conlleva un compromiso entre falsos positivos y falsos negativos. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse en el contexto de la probabilidad clínica previa de HAP, así como de posibles medicamentos y condiciones interferentes. Un falso negativo en el cribado de HAP significaría un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, es por esto que en los últimos años se ha propuesto maximizar la detección de verdaderos positivos flexibilizando los criterios de screening y puntos de corte diagnósticos. De esta manera, en nuestro grupo, una prueba de tamizaje positivo se considera con renina suprimida, esto es, actividad de renina plasmática <1 ng/ml/h o renina cuantitativa <8,5-12 µU/ml (dependiendo del ensayo utilizado) en presencia de aldosterona plasmática no baja (6-9 ng/dl). Se ha sugerido una repetición de estos exámenes en pacientes con alta sospecha de HAP, debido a la amplia variabilidad de aldosterona en el mismo sujeto¹⁷.

Para una correcta medición de estas hormonas se requiere que la toma de muestra de sangre sea matinal y con 15 minutos de reposo previos, evitando la restricción de sodio previo al examen, los anticonceptivos orales combinados y realizar el estudio en fase folicular en mujeres premenopáusicas. Por otro lado, es deseable evitar el uso de medicamentos antihipertensivos que alteren el eje renina-angiotensina-aldosterona por al menos 2-4 semanas previo al estudio. En especial, los inhibidores del MR y diuréticos pueden producir resultados falsos negativos y los betabloqueadores pueden producir resultados falsos positivos¹⁶ (tabla 2). Para estos efectos, se pueden utilizar transitoriamente medicamentos

Endocrine Society 2016 (Tamizaje de alto riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión resistente (descontrolada con 3 o controlada con 4 o más medicamentos) • Hipertensión severa (PA >150/100 mmHg) • Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos • Hipertensión arterial asociado a: <ul style="list-style-type: none"> • Incidentaloma suprarrenal • Fibrilación auricular (<i>lone FA</i>) • Síndrome de apneas e hipoapneas del sueño (SAHOS) • Historia familiar de hiperaldosteronismo primario, inicio temprano de hipertensión arterial o accidente cerebro vascular en <40 años
Sociedad Europea de Cardiología 2024 (Tamizaje ampliado)	<ul style="list-style-type: none"> • Todo paciente hipertenso confirmado (presión arterial (PA) >140/90 mmHg)

Abreviaciones: PA: presión arterial

Tabla 1. Recomendaciones de cribado de hiperaldosteronismo primario.

Factor	Efecto en los niveles plasmáticos de aldosterona	Efecto en los niveles de renina	Efecto en ARR (Diagnóstico)
Potasio sérico			
Hipopotasemia	↓	→↑	↓ (FN)
Carga de potasio	↑	→↓	↑
Restricción de sodio	↑	↑↑	↓ (FN)
Carga de sodio	↑	↓↓	↑ (FP)
Fármacos			
Bloqueadores betaadrenérgicos	↓	↓↓	↑ (FP)
Bloqueadores de los canales de calcio (dihidropiridínicos)	→↓	→↑	→↓ (FN con dihidropiridínicos de acción corta)
Inhibidores de la ECA		↑↑	↓ (FN)
ARA	↓	↑↑	↓ (FN)
Diuréticos ahorradores de potasio	↑	↑↑	↓ (FN)
Diuréticos eliminadores de potasio	→↑	↑↑	↓ (FN)
Agonistas adrenérgicos alfa-2 (clonidina, metildopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
Doxazosina, prazosina, hidralazina	N	N	N
Antiinflamatorios no esteroideos	↓	↓↓	↑ (FP)
Esteroides	↓	→↓	↑ (FP)
Anticonceptivos (drospirenona)	↑	↑	↑ (FP)

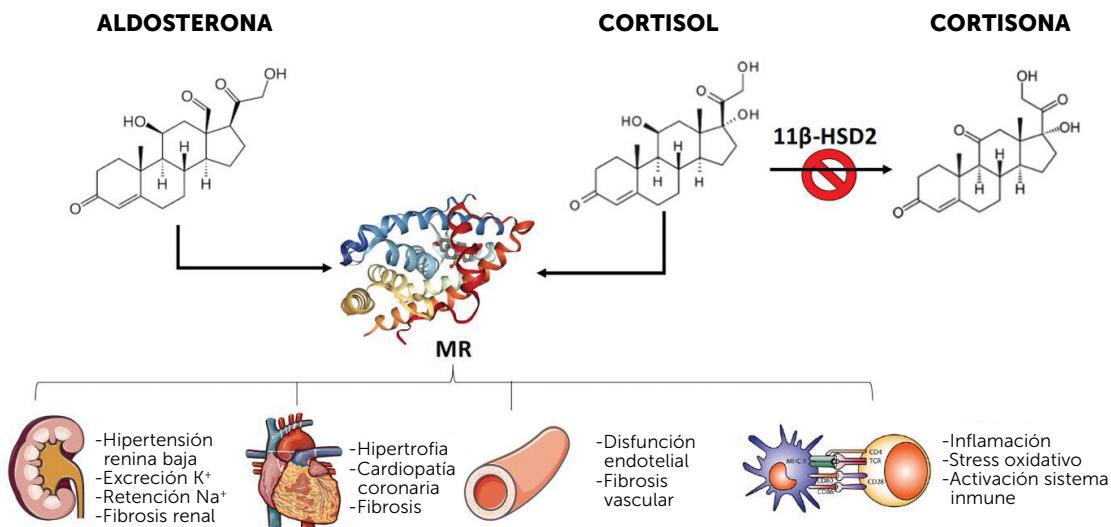
Abreviaciones: ARR: *ratio* aldosterona renina; iECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ARA2: bloqueadores del receptor de angiotensina. FN: falso negativo; FP: falso positivo; N: normal.

Tabla 2. Fármacos y situaciones clínicas que afectan a la aldosterona, la renina y la ratio aldosterona-renina (ARR).

como amlodipino o doxazosina. En pacientes con hipertensión severa, el cambio de medicamentos puede generar crisis hipertensiva, por lo que se sugiere realizar el estudio sin cambio de medicamentos. En esta situación, la presencia de una renina suprimida en contexto de medicamentos que elevan renina como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)/antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), confirma inmediatamente HAP.

Confirmación diagnóstica en el HAP. Los pacientes con tamizaje positivo pueden enfrentarse utilizando una de dos estrategias: **(1) Ensayo terapéutico con inhibidores del MR.** Consiste en iniciar terapia con estos medicamentos y evaluar la presión arterial luego de 4 semanas. Una disminución de la presión sistólica/diastólica de >10 mm Hg o disminución del número de antihipertensivos necesarios para normalizar la presión arterial, confirma el diagnóstico de HAP, siendo esto más probable a mayor caída de la presión arterial¹⁸(figura 2). **(2) Test de supresión de aldosterona.** Evalúa la resistencia de la secreción de aldosterona

a la supresión por volumen. Las pruebas más usadas son la sobrecarga salina endovenosa y la prueba de sobrecarga oral de sodio. El primero consiste en la administración de una solución salina de 500 cm³/hora durante 2-4 horas. La persistencia de niveles de aldosterona plasmática sobre 5 ng/dl confirma el diagnóstico de HAP. En la sobrecarga oral de sodio se administran cápsulas de 2 g de NaCl cada 8 horas, por un periodo de tres días y se recolecta orina de 24 horas. El test es positivo si la aldosterona urinaria es >12 µg/día, en presencia de sodio urinario >200 mEq/día. Otros test como el de fludrocortisona son menos recomendables por la posibilidad de inducir crisis hipertensiva, y el de captopril por ser poco sensible. En pacientes con un HAP categórico con aldosterona plasmática >15 y ARP suprimida no debieran realizarse por el riesgo de crisis hipertensiva e hipokalemia/ hipocalcemia severa¹. En la actualidad los "test confirmatorios" se encuentran en retirada debido a su bajo valor predictivo positivo. Además, se ha demostrado que un alto porcentaje de pacientes con screening positivo y test confirmatorio negativo con el tiempo progresan a HAP confirmado¹⁹.



Abreviaciones: MR: receptor mineralocorticoideos; 11- β -HSD2: 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

Figura 2. Efecto deletéreo renal y extra-renal de la activación desregulada del receptor mineralocorticoideo mediado por aldosterona o cortisol.

Estudios localizatorios. Una vez establecido el diagnóstico de HAP, se realiza la búsqueda de la fuente de secreción autónoma. En relación a esto, se puede definir el HAP según su fuente de producción en: una enfermedad unilateral o que lateraliza cuando se objetiva que la sobreproducción de aldosterona predomina en una de las dos glándulas suprarrenales y en una enfermedad bilateral o que no lateraliza cuando la producción de aldosterona es similar en ambas glándulas suprarrenales.

Tomografía computarizada abdominal. De gran utilidad y buen rendimiento para visualizar nódulos suprarrenales incluso menores de 5 mm. En la mayoría de los pacientes con HAP leves, las glándulas suprarrenales tendrán un aspecto normal o leve hipoplasia uni/bilateral. Los adenomas aparecen como una masa unilateral o bilateral de baja densidad (<10 UH), generalmente menores de 2 cm de diámetro. Más aún, una enfermedad adrenocortical micro-macro nodular bilateral con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma.

Muestreo de venas suprarrenales. Es el método más aceptado para buscar lateralización en la secreción de aldosterona. El objetivo del estudio es demostrar una producción predominante de aldosterona a través de una muestra de sangre proveniente de una vena suprarrenal en relación a la vena suprarrenal contralateral. Se realiza cateterización por vía femoral de ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera una cateterización exitosa si el cortisol es 2 veces mayor en la vena suprarrenal comparado a la vena cava (control). Una lateralización positiva se define por una razón aldosterona/cortisol >4 veces a la observada en la vena

suprarrenal contralateral bajo infusión de ACTH (20). Este examen requiere experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal. En nuestro grupo sugerimos realizarlo solamente en casos de adenomas bilaterales con intención de cura quirúrgica, considerando la baja disponibilidad, costos y/o experiencia del procedimiento.

Imágenes funcionales. El objetivo de este estudio es demostrar visualmente un aumento de producción adrenal de aldosterona en las glándulas suprarrenales utilizando distintos radio trazadores.

-PET/CT 11C-metomidato. Se utiliza metomidato, que es un inhibidor de las enzimas suprarrenales. En su forma metilada y unida a un radiotrazador, alcanza una exactitud diagnóstica del 72% para el diagnóstico de adenomas funcionantes²¹.

-PET/CT 68Ga-pentixafor. Es una técnica de imagen funcional de reciente desarrollo, confiable y no invasiva, que demuestra alta precisión en la clasificación de PA. Ha demostrado una concordancia del 81% con expresión de CYP11B2 en la biopsia adrenal²².

TRATAMIENTO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El objetivo es evitar la morbimortalidad asociada a la fisiopatología del HAP, normalizar la presión arterial, el potasio, la renina y el daño cardiovascular. La estrategia depende del subtipo etiológico. De esta manera, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA o en HAP que lateraliza. Se prefiere la vía laparoscópica

dado que presenta menos complicaciones, días de hospitalización y la recuperación es más breve. La corrección quirúrgica del HAP normaliza la presión arterial en un 50% de los casos y mejora el control en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con HAP de larga duración, se desencadenan otros mecanismos de daño que determinan una respuesta parcial frente a la suprarrealectomía²³.

El tratamiento con antagonistas del MR es la terapia de elección en HAP no lateralizado o cuando se decide terapia médica por otros motivos²⁴. La espironolactona, un antagonista del receptor de aldosterona, es la droga más utilizada. La dosis recomendada es 50-200 mg al día, con el objetivo de normalizar la presión arterial, la kalemia y la renina. Los efectos adversos potenciales son ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales por su efecto a nivel de receptores androgénicos (especialmente en dosis alta). La eplerenona es otro antagonista selectivo de los MR que no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona, aunque es de menor potencia y se utiliza 2 veces en el día. Recientemente, se encuentra disponible en Chile la finerenona, un antagonista no esteroide del MR 10 veces más potente que eplerenona. Tiene menor incidencia de hiperkalemia y ha demostrado su utilidad en disminuir albuminuria en la nefropatía diabética, sin embargo, existen escasos estudios clínicos en pacientes con HAP²⁵.

El seguimiento clínico debe ser periódico (3 a 6 meses) mediante la medición de presión arterial y monitorización de efectos secundarios. Para corregir la fisiopatología asociada al HAP, es importante normalizar los niveles de renina (actividad de renina plasmática >1 ng/ml/h o renina cuantitativa >10 µU/ml) al igual que el potasio y la presión arterial. Esto ha sido confirmado por estudios prospectivos donde la normalización de renina se asocia a un curso clínico similar a hipertensos esenciales con menos efectos cardiovasculares en comparación con aquellos pacientes en quienes no se logra este objetivo^{26,27}.

En los casos de hiperaldosteronismo familiar tipo I, la terapia recomendada es con glucocorticoides. Usualmente se utiliza dexametasona a bajas dosis entre 0,125-0,5 mg/día. Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona, la que suele combinarse con un bloqueador de MR para reducir la dosis de glucocorticoides, minimizando sus efectos secundarios. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobredosificación¹².

OTRAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL MINERALOCORTICOIDE

Déficit de 11β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2 (11-β-HSD2). El cortisol es un mediador importante de la presión ar-

terial. Normalmente, el metabolismo del cortisol está regulado por la enzima 11-β-HSD2 que inactiva el cortisol transformándolo en su metabolito inactivo (cortisona). En condiciones normales, la actividad de 11-β-HSD2 ocurre principalmente en el riñón y el colon, donde se expresa el MR (figura 2). Esta enzima protege de manera constitutiva al MR de ser activado por cortisol, el cual circula en mayores concentraciones que la aldosterona y tiene gran afinidad por el MR. La falta de esta enzima causa una enfermedad llamada Exceso Aparente de Mineralocorticoides Clásico (AME, por sus siglas en inglés), un cuadro grave que inicia en los primeros años de vida y se caracteriza por peso bajo al nacer, hipertensión severa, alcalosis hipokalémica, falla de medro y nefrocalcinosis^{28,29}. El manejo de esta condición es con glucocorticoides y/o antagonistas de MR. Una deficiencia parcial en la actividad de la 11-β-HSD2 o AME no clásico, puede verse como resultado de variantes patogénicas heterocigotas del gen que codifica la enzima 11-β-HSD2, por alteraciones epigenéticas, polimorfismos o inhibidores exógenos como el regaliz, o endógenos como la enfermedad renal crónica. La presentación clínica es más sutil y puede verse en hipertensión de inicio temprano antes de los 30 años que no responde adecuadamente a terapia convencional asociado a niveles bajos de renina. La actividad de 11-β-HSD2 se mide utilizando relación cortisol/cortisona en suero o en orina de 24 h. En un estudio en población chilena, un 7% de los pacientes hipertensos esenciales estudiados tuvieron algún grado de deficiencia parcial de la actividad de la enzima 11-β-HSD2²⁸. Estos pacientes pueden ser potencialmente tratados bloqueando el MR con el objetivo de normalizar la presión arterial, kalemia y renina (actividad de renina plasmática >1 ng/ml/h o renina cuantitativa >10 µU/ml)³⁰.

Síndrome de Cushing. Desde el punto de vista clínico, el hipercortisolismo puede presentarse con un espectro variable de manifestaciones que incluyen hipertensión arterial, obesidad central, intolerancia a la glucosa o diabetes, debilidad muscular proximal, osteoporosis, trastornos del ánimo y signos cutáneos como fragilidad, equimosis o estrías violáceas. Una forma particularmente relevante de hipercortisolismo es la inducida por glucocorticoides exógenos, que representa la causa más frecuente de síndrome de Cushing. En estos casos, la exposición prolongada a niveles suprafisiológicos de cortisol satura la actividad de la enzima 11-β-HSD2 determinando activación del MR por cortisol e hipertensión arterial.

Hiperplasia suprarrenal congénita – formas hipertensivas. Algunas formas infrecuentes de hiperplasia suprarrenal congénita cursan con hipertensión arterial. La deficiencia de 11-β-hidroxilasa se presenta en <5% de estos casos y se genera por variantes patogénicas en el gen CYP11B1. La deficiencia de esta enzima suprime la conversión de deoxicortisol a cortisol. Como consecuencia existe una elevación de ACTH, la cual estimula la

esteroidogénesis suprarrenal elevando los niveles de deoxicorticosterona (DOC). Este mineralocorticoide se encuentra previo al bloqueo enzimático y su acumulación genera hipertensión arterial por su actividad en el MR, y consiguiente supresión de renina y aldosterona. Otra forma, la deficiencia de 17-hidroxilasa, es causada por una falla en el citocromo P450c17, enzima que tiene actividad de 17-hidroxilasa y 17,20-lisasa. Al igual que en la deficiencia de 11-β-hidroxilasa, en esta condición baja el cortisol y aumenta ACTH y DOC pero también existe falta de esteroides sexuales, lo que se manifiesta con hipogonadismo e HTA mineralocorticoidea³¹.

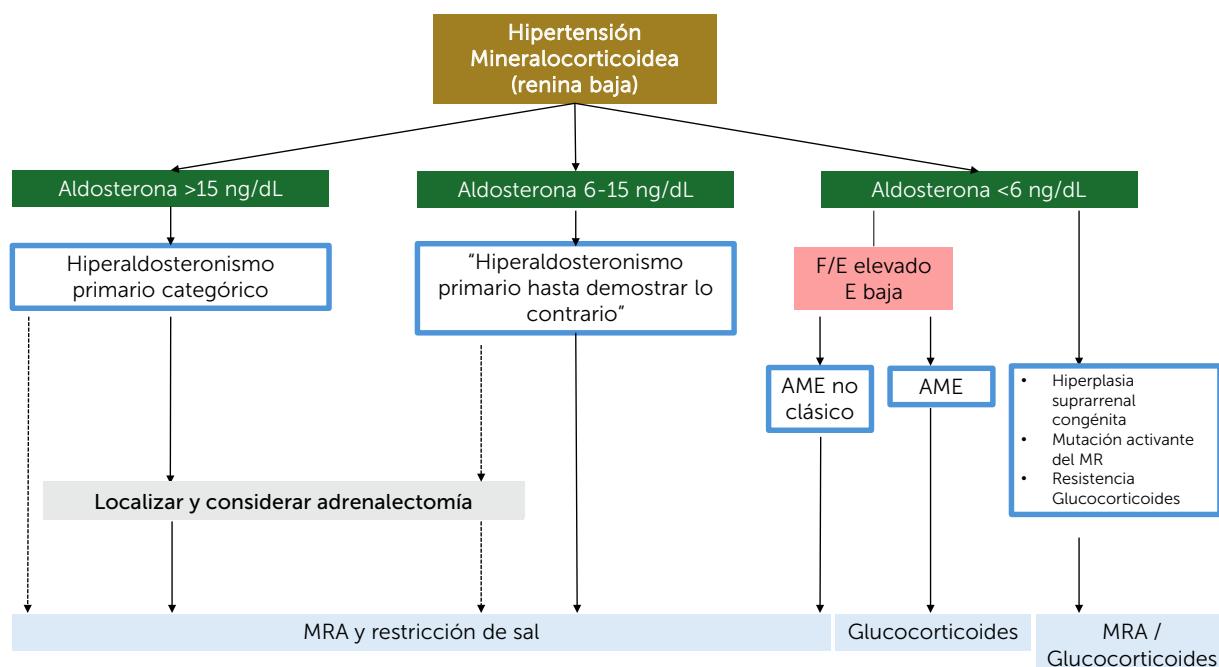
Diagnóstico diferencial

Síndrome de Liddle. Este es un síndrome causado por una variante patogénica en el gen que codifica para el canal epitelial renal de sodio (ENaC, por sus siglas en inglés). Como resultado, se produce una activación constitutiva del canal, llevando a una mayor reabsorción tubular de sodio y agua. El patrón de herencia es autosómico dominante y causa un cuadro de hipertensión severa

de inicio temprano, hipokalemia y niveles suprimidos de renina y aldosterona. Este desorden responde a inhibidor del ENaC como el triamterene o amiloride, pero no a espironolactona. Existen reportes de resultados favorables luego de trasplante renal, lo cual resulta en normalización de la presión arterial y de las alteraciones hidroelectrolíticas³¹.

CONCLUSIÓN

La hipertensión mineralocorticoidea es frecuente y debe sospecharse en todo paciente hipertenso, pero especialmente en aquellos con hipertensión arterial resistente, con hipokalemia o de inicio joven asociado a otras condiciones. Su importancia radica en la mayor morbimortalidad asociada, producto del efecto deletéreo de la activación del receptor mineralocorticoideo en los tejidos blancos. El estudio debe iniciar con la medición de aldosterona plasmática y renina cuantitativa y el manejo depende de la causa específica, pero el objetivo siempre es normalizar la presión arterial, kalemia y los niveles de renina. Un resumen del enfrentamiento actual se presenta en la figura 3.



Abreviaciones: MRA: antagonista del receptor mineralocorticoideo; F/E: razón cortisol/cortisona; E: cortisona; AME: exceso aparente de mineralocorticoides.

Figura 3. Enfrentamiento práctico de la hipertensión mineralocorticoidea.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamientos: FONDECYT 1212006, 1190419, Anillo ACT 210039.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
2. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(10):578–589. doi: 10.1038/s41574-020-0382-4.
3. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med. 1955;45(1):3–17.
4. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. Ann Intern Med. 2020;173(1):10–20. doi: 10.7326/M20-0065.
5. Brown JM, Honzel B, Tsai LC, Milks J, Neibuhr YM, Newman AJ, et al. Characterizing the Origins of Primary Aldosteronism. Hypertension. 2025;82(2):306–318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24153.
6. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension. 2003;42(2):161–165. doi: 10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11.
7. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. Hypertension. 2017;69(5):950–956. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952.
8. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2018;39(6):1057–1088. doi: 10.1210/er.2018-00139.
9. Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH, et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(33):E4591–9. doi: 10.1073/pnas.1505529112.
10. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, Zheng I, Else T, Rainey WE. Age-Related Autonomous Aldosteronism. Circulation. 2017;136(4):347–355. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028201.
11. Omata K, Anand SK, Hovelson DH, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y, et al. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate With Age in Normal Adrenals. J Endocr Soc. 2017;17(7):787–799. doi: 10.1210/jes.2017-00134.
12. Mulatero P, Scholl UI, Fardella CE, Charmandari E, Januszewicz A, Reincke M, et al. Familial hyperaldosteronism: an European Reference Network on Rare Endocrine Conditions clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2024;190(4):G1–G14. doi: 10.1093/ejendo/lvae041.
13. Turcu AF, Nhan W, Grigoryan S, Zhang L, Urban C, Liu H, et al. Primary Aldosteronism Screening Rates Differ with Sex, Race, and Comorbidities. J Am Heart Assoc. 2022;11(14):e025952. doi: 10.1161/JAHA.122.025952.
14. Jaffe G, Gray Z, Krishnan G, Stedman M, Zheng Y, Han J, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. Hypertension. 2020;75(3):650–659. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14359.
15. Hundemer GL, Imsirovic H, Vaidya A, Yozamp N, Gouipil R, Madore F, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism Among Individuals With Hypertension Plus Hypokalemia: A Population-Based Retrospective Cohort Study. Hypertension. 2022;79(1):178–186. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18118.
16. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/euroheartj/ehae178. Erratum in: Eur Heart J. 2025;46(14):1300. doi: 10.1093/euroheartj/ehaf031.
17. Maciel AAW, Freitas TC, Fagundes GFC, Petenuci J, Vilela LAP, Brito LP, et al. Intra-individual Variability of Serum Aldosterone and Implications for Primary Aldosteronism Screening. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(5):1143–1153. doi: 10.1210/clinem/dgac679. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(5):e204. doi: 10.1210/clinem/dgad012.
18. Funder J. Primary aldosteronism. Trends Cardiovasc Med. 2022;32(4):228–233. doi: 10.1016/j.tcm.2021.03.005.
19. Buffalo F, Pecori A, Reincke M, Outland M, Veglio F, Schwarzmüller P, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Elevated Aldosterone-to-Renin Ratio but Negative Confirmatory Test: The Progression of Primary Aldosteronism Phenotypes. Hypertension. 2024;81(2):340–347. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21983.
20. Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary aldosteronism – a multidimensional syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(11):665–682. doi: 10.1038/s41574-022-00730-2.
21. Chen Cardenas SM, Santhanam P. 11C-metomidate PET in the diagnosis of adrenal masses and primary aldosteronism: a review of the literature. Endocrine. 2020;70(3):479–487. doi: 10.1007/s12020-020-02474-3.
22. Zuo R, Liu S, Ren X, Li W, Xia Z, Xu L, et al. Typing diagnostic value of 68Ga-pentixafor PET/CT for patients with primary aldosteronism and unilateral nodules. Endocrine. 2025;87(1):314–324. doi: 10.1007/s12020-024-04024-7.
23. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al.; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):689–699. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3.
24. Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Quiñones P, Baudrand R, Uslar T, Delgado J, et al. Primary Aldosteronism in a Hispanic Cohort: Responses to Mineralocorticoid Receptor Antagonism and Remission in a Case. Am J Hypertens. 2025;38(6):354–360. doi: 10.1093/ajh/hpa020.
25. Uslar T, Sanfuentes B, Muñoz I, Vaidya A, Baudrand R. Real-world outcomes of finerenone in primary aldosteronism. Eur J Endocrinol. 2025;192(5):K50–K53. doi: 10.1093/ejendo/lvaf099.
26. Yang J, Burrello J, Goi J, Reincke M, Adolf C, Asbach E, et al. Outcomes after medical treatment for primary aldosteronism: an international consensus and analysis of treatment response in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(2):119–133. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00308-5. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(3):e6. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00021-X.
27. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):51–59. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30367-4.
28. Tapia-Castillo A, Baudrand R, Vaidya A, Campino C, Allende F, Valdivia C, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characteristics of "Nonclassic" Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):595–603. doi: 10.1210/jc.2018-01197. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1679. doi: 10.1210/jc.2019-00504.
29. Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Baudrand R, Fardella CE. Classic and Nonclassic Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4):dgz315. doi: 10.1210/clinem/dgz315. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(4):e1934. doi: 10.1210/clinem/dgaa272.
30. Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Uslar T, Fardella CE. Apparent Mineralocorticoid Excess. In: Caprio M, Fernandes-Rosa FL, ed. Hydro Saline Metabolism [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 1–34. (Endocrinology). doi: 10.1007/978-3-030-44628-4_11-1.
31. Baudrand R, Vaidya A. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor. Int J Mol Sci. 2018;19(2):546. doi: 10.3390/ijms19020546.