

BASES CLINICO MOLECULARES DE LA HIPERTENSION ARTERIAL DEPENDIENTE DE MINERALOCORTICOIDES: ASPECTOS PRACTICOS

Carlos E. Fardella y Lorena Mosso.

**Departamento de Endocrinología y Centro de Investigaciones Médicas.
Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile**

Financiado por Proyecto Fondecyt 1980999 y 1011035

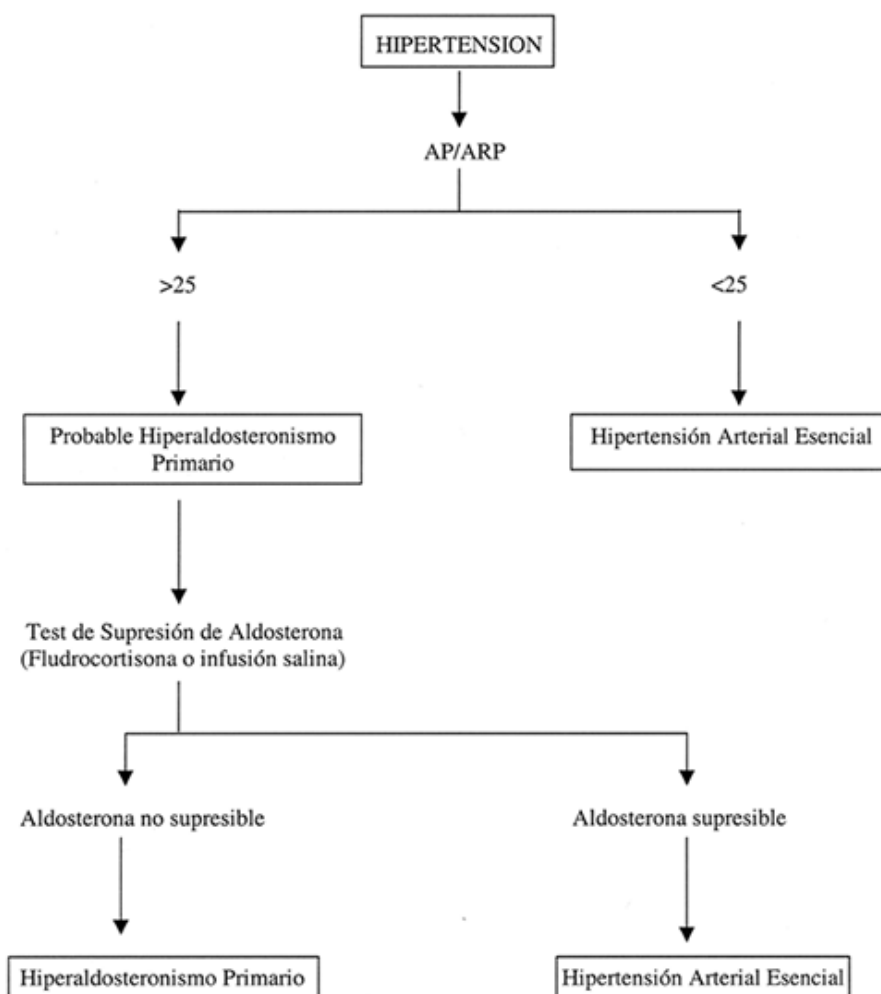
La hipertensión arterial (HTA) constituye una de las patologías más comunes en el quehacer médico, estimándose que afecta alrededor de un 20-25% de la población general adulta (1). La detección de niveles bajos o suprimidos de actividad de renina plasmática (ARP) es un hecho relativamente frecuente de encontrar en sujetos con HTA esencial, estimándose que alcanzaría al 20% del total de sujetos afectados (2). En la génesis de la HTA hiporreninémica se ha postulado la existencia de una excesiva cantidad de mineralocorticoides circulantes que determinarían una mayor retención de sal y agua con la consecuente elevación de la presión arterial. Avalan esta hipótesis la elevación de diversos mineralocorticoides detectados en muchos de estos pacientes, entre los que figuran la deoxicorticosterona (DOC), 18OHDOC, 18OH-Corticosterona, 19nor-DOC, 19nor aldosterona y la relación aldosterona/ARP (AP/ARP) (3).

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

En los últimos años, nuevas evidencias indicarían que muchos de estos pacientes son portadores de un hiperaldosteronismo primario (HAP). Recientemente nuestro grupo demostró que alrededor de un 50% de los sujetos portadores de una HTA hiporreninémica (equivalente al 10% del total de hipertensos esenciales) eran portadores de un HAP, condición patológica que no había sido diagnosticada en el control rutinario de su hipertensión (4,5). La razón del subdiagnostico radicaba en la ausencia de hipokalemia, marcador tradicional de efecto mineralocorticoideo. La detección de estos pacientes se hizo a través de la implementación rutinaria de las mediciones en plasma de aldosterona, renina y del cálculo de la relación AP/ARP y se confirmó por el test de fludrocortisona (Fig.1). En la actualidad se postula que

una relación AP/ARP >25 es sospechosa de HAP y una relación >50 es prácticamente diagnóstica. Sin embargo, en el cálculo de esta relación no deberían usarse valores de ARP <0.3ng/ml.h, ya que en presencia de niveles muy bajos de ARP, valores de AP normales o normales bajos podrían ser tremendamente amplificadas dando falsos positivos. La certificación del HAP generalmente se realiza a través de un test de sobrecarga salina o de fludrocortisona (mineralocorticoide sintético). En ambas pruebas se persigue suprimir la producción de aldosterona (generalmente a <5ng/dl), lo cual de no lograrse certifica su producción autónoma y con ello el diagnóstico de HAP (4,5,6).

FIGURA 1: Diagrama de flujo para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario en pacientes con hipertensión arterial "esencial".



En el presente milenio, otros trabajos similares al nuestro han sido publicados ([tabla 1](#)). Estos trabajos, agrupan a 2140 hipertensos no seleccionados y demuestran una prevalencia total de HAP del 7% (rango: 4.6-9.5). Sin embargo es muy probable que esta prevalencia sea mayor ya que muchos pacientes incluidos en estos estudios no se

realizaron los test confirmatorios (7-9). Además se ha podido establecer que las formas de HAP normokalémicas corresponden mayoritariamente a hiperplasias suprarrenales y no a la presencia de adenomas productores de aldosterona. En los HAP por hiperplasia hemos detectado una alta prevalencia de la forma supresible por glucocorticoides (cerca al 30%) a través del uso rutinario del test de supresión con dexametasona. En estos casos la aldosterona plasmática cae a valores <4ng/dl después de recibir dexametasona en dosis de 2mg/día por 2-4 días.

TABLA 1: Prevalencia de hiperaldosteronismo primario en cuatro diferentes poblaciones de sujetos hipertensos no seleccionados.

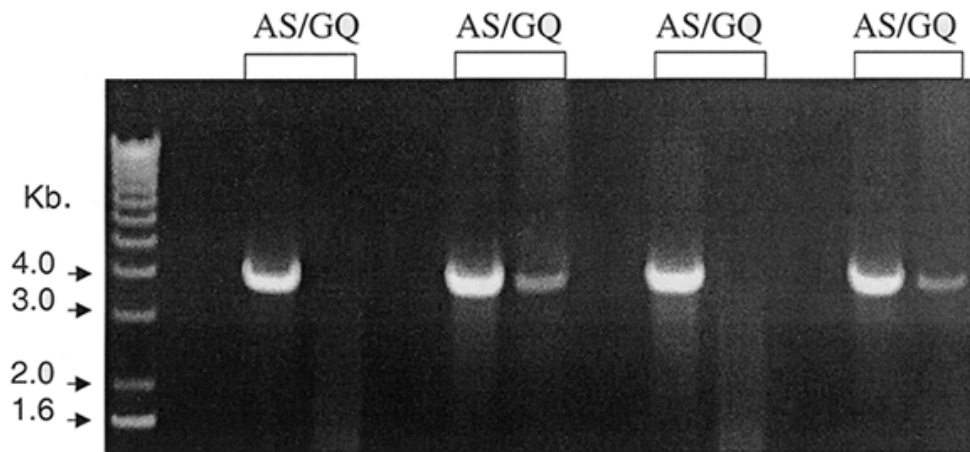
| | Pacientes n | Test Confirmatorio | Prevalencia n (%) | Etiología IHA / APA | Hipokalemia n (%) |
|---------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Fardella et al (4) ^a | 305 | Fludrocortisona | 29 (9.5) | 26 / 1 ^b | 0 / 29 (0.0) |
| Lim et al (7) ^a | 465 | Fludrocortisona | 43 (9.2) | 38 / 5 | 2 / 43 (4.7) |
| Loh et al (8) | 350 | Infusión Salina | 16 (4.6) | 8 / 8 | 6 / 16 (37.5) |
| Nishikawa et al (9) | 1020 | Captopril | 55 (5.4) | ND | 15 / 55 (28.0) |
| Total | 2140 | | 143 (6.7) | 72 / 14 | 23 / 143 (16.0) |

IHA: hiperaldosteronismo idiopático. APA: adenoma productor de aldosterona. ND: no determinado. Número de la referencia esta entre paréntesis. ^a Sujetos hipertensos "esenciales" no seleccionados. ^b Dos pacientes eran portadores de un hiperaldosteronismo supresible por glucocorticoides.

El hiperaldosteronismo supresible por glucocorticoides (HASG), es una enfermedad que se transmite en forma autosómica dominante en que el origen de la mayor producción de aldosterona esta determinado por la presencia de un gen anómalo capaz de sintetizar aldosterona, pero bajo el control de ACTH en vez de angiotensina II (10,11). Este gen anómalo se genera por una recombinación desigual y errónea entre los genes encargados de la síntesis de cortisol (CYP11B1) y aldosterona (CYP11B2), generando un gen quimérico denominado CYP11B1/CYP11B2 (Fig.2). Este gen por poseer secuencias promotoras de CYP11B1 responde al estímulo de ACTH y por ende es supresible con la administración de un glucocorticoide como la dexametasona, por otra parte al poseer secuencias de CYP11B2 es capaz de sintetizar el citocromo P450c11AS, capaz de convertir la deoxicorticosterona en aldosterona (12). Dado que el estímulo con ACTH es mayor que el de angiotensina II, la transcripción del P450c11AS se incrementa lo que determina la mayor síntesis de aldosterona y secundariamente el hiperaldosteronismo. Otra características del

HASG es la aparición de esteroides normalmente ausentes o presentes en muy baja concentración en el plasma de sujetos no afectados como son el 18-hidroxicortisol y el 18-oxocortisol (13). La determinación de estos esteroides constituye una excelente alternativa al diagnóstico molecular de esta afección, ya que tiene una muy buena correlación con el test genético. La realización del test de supresión con dexametasona presenta frecuentemente falsos positivos por lo que solo debe ser usado en el screening de esta afección (14).

FIGURA 2: Gel de agarosa al 0.8% que muestra a dos pacientes positivos y dos negativos para el gen quimérico CYP11B1/CYP11B2. En carriles alternados están los productos de amplificación para el gen quimérico (GQ) y la aldosterona sintetasa (AS), ambos productos son de 3.9Kb.



En las formas de hiperaldostronismo no supresible, han existido menos avances desde el punto de vista bioquímico-molecular. Sin embargo, por estudios *in vitro*, se sabe que mutaciones puntuales en el gen CYP11B2 pueden determinar la expresión de un citocromo P450c11AS con mayor actividad, que permita una mayor síntesis de aldosterona (15). El estudio de hipertensos ha logrado demostrar la existencia de mutaciones en el gen CYP11B2, pero su significado biológico no ha sido plenamente establecido (16). Una forma familiar de esta afección ha sido recientemente mapeada en el cromosoma 7 y se transmitiría como un desorden autosómico dominante. Finalmente variantes moleculares a nivel del gen del angiotensinógeno, también podrían afectar la biosíntesis de aldosterona (17,18)

HTA HIPORRENINEMICA NO DEPENDIENTE DE ALDOSTERONA

La demostración de que un 50% de los pacientes portadores de una HTA hiporreninémica corresponden a un hiperaldosteronismo primario previamente no diagnosticado, abre interrogantes acerca de lo que ocurre con el otro 50% en los cuales no se detecta esta afección. En la actualidad se sabe que existen una serie de entidades, que actuando independiente de aldosterona, también pueden determinar una mayor reabsorción de sodio y agua y secundariamente una elevación de la presión arterial. Entre estas entidades se encuentran las alteraciones de la enzima 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2), las alteraciones a nivel del canal renal de sodio y la aparición de otros esteroides con actividad mineralocorticoidea como ocurre en los déficit de 11 β y 17 α -hidroxilasa suprarrenal (3,19,20). La prevalencia con que se presentan cada uno de estos cuadros esta siendo determinada.

Defectos en la enzima 11 β HSD2

La enzima 11 β HSD2 es la encargada normalmente de desactivar el cortisol al convertirlo en cortisona, impidiendo con esto que el cortisol se una al receptor de mineralocorticoides (3,21). Se ha demostrado que el cortisol tiene la misma afinidad que la aldosterona para unirse al receptor mineralocorticoideo, y al fallar la enzima 11 β HSD2 éste puede unirse al receptor y ejercer una acción mineralocorticoidea (22,23). Dado que el cortisol circula en concentraciones alrededor de 1000 veces más altas que aldosterona, basta que exista una pequeña alteración enzimática para que el cortisol pueda generar un estado de hipermineralocorticoidismo. Este cuadro se caracteriza por HTA de presentación precoz y grave con hipokalemia, asociada a renina suprimida y niveles muy bajos de aldosterona. El diagnóstico se confirma al detectar una elevación de los metabolitos de cortisol en relación a los de cortisona (THF/THE) en orina de 24 horas (24) o a través de la medición en plasma de la razón cortisol/cortisona.

En la actualidad se sabe que el gen que codifica para esta enzima se localiza en el cromosoma 16q22 y está constituido por 5 exones que se distribuyen en 6.2 Kb (25). El desorden es heredado en forma autosómica recesiva y una serie de mutaciones en el gen que codifica para la enzima 11 β HSD2 se han podido establecer en pacientes portadores del llamado “síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides” que fue como inicialmente se conoció este trastorno. La mayor parte de estas mutaciones están localizadas en un segmento que involucra los exones 3 a 5 y determinan la pérdida total de actividad de la enzima (26,27). En Chile y Argentina se han

detectado formas heterocigotas de la mutación Arginina-213Cisteína (26,28) y recientemente nuestro grupo demostró la existencia de la nueva mutación Aspartico-223Asparagina, localizada en el sitio activo de la 11 β HSD2. En este último caso el paciente se detectó por presentar un cuadro hipertensivo caracterizado por niveles suprimidos de aldosterona y renina asociado a una elevación de la razón cortisol/cortisona plasmática.

En el déficit de 11 β HSD2 por ser el cortisol el esteroide que genera el cuadro, los pacientes afectados responden a dosis bajas de dexametasona, normalizando la presión arterial y las alteraciones bioquímicas previamente descritas. Además en el tratamiento etiológico es posible usar antialdosterónicos como la espironolactona ya que el efecto hipertensivo se ejerce a nivel del receptor mineralocorticoideo. Deficiencias parciales de la enzima han sido descritas, las cuales podrían determinar una enfermedad leve o atenuada (29) y así explicar algunas formas de HTA esencial hiporreninémica. Esta situación podría asimilarse a lo que ocurre en pacientes portadores de un déficit de 21-hidroxilasa en que la magnitud de la falla enzimática puede determinar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y por ende su espectro clínico (30,31).

Defectos a nivel del canal renal de sodio.

Los canales de sodio localizados en el segmento distal del nefrón constituyen el punto final de la cascada de eventos que permiten que la aldosterona y otros mineralocorticoides puedan ejercer su capacidad para reabsorber sodio. El canal de sodio normalmente está compuesto por tres subunidades denominadas alfa, beta y gama, las cuales comparten un 35% de homología (32). Cada subunidad contiene dos dominios transmembrana y segmentos amino y carboxilo intracitoplasmáticos (33,34). La expresión de las distintas subunidades es regulada por mecanismos que involucran proteínas que ligan GTP y AMPc (35) que responden a su vez a la acción de mineralocorticoides.

Los genes que codifican para estas subunidades están localizados en el cromosoma 16p12-p13 (36). La subunidad más estudiada es la beta, ya que mutaciones a nivel del último de sus 12 exones (en la región carboxilo terminal), pueden llevar a la activación constitutiva del canal, determinando lo que se conoce como síndrome de Liddle (36). Este síndrome es un trastorno que se transmite en forma autosómica dominante. Se caracteriza por HTA asociada a niveles suprimidos de aldosterona y renina plasmática, y por la excelente respuesta a inhibidores del transporte de sodio a nivel del túbulo distal como el triamterene o el amiloride (37).

La presencia de mutaciones en el canal de sodio de hipertensos esenciales fue recientemente evaluada por Baker et al. quien demostró una alta prevalencia de la mutación Treonina-594Metionina en población negra residente en Londres, postulando que esta mutación podría ser la causa más común de HTA secundaria en la raza negra (38).

Déficit de 11 β y 17 α hidroxilasa

Alteraciones en la biosíntesis del cortisol también pueden presentarse como una HTA hiporreninémica especialmente cuando las enzimas afectadas son la 11 β y 17 α -hidroxilasa. El déficit de estas enzimas permite la acumulación de deoxicorticosterona que ejerce un efecto mineralocorticoide permitiendo la reabsorción de sodio y agua en forma independiente a la aldosterona (3,19).

La 11 β como la 17 α -hidroxilasa son enzimas cuyos genes han sido clonados y secuenciados desde hace ya varios años. En la actualidad se sabe que el gen que codifica para la enzima 17 α -hidroxilasa (P450c17) está localizado en el cromosoma 10q24-25 y está constituido por 8 exones que se distribuyen en aproximadamente 7 kb (39,40). El gen que codifica para la 11 β -hidroxilasa (P45c11 β) se encuentra localizado en el cromosoma 8q22 y está constituido por 9 exones que se distribuyen en 9Kb (41,42). Mutaciones que destruyen la actividad de la 17 α –hidroxilasa han sido comunicadas por nuestro grupo y cuando la pérdida de función es total pueden producir HTA con renina suprimida, aldosterona indetectable, hipokalemia e hipogonadismo (43,44). En los déficit totales de 11 β - hidroxilasa el síndrome hipertensivo es muy parecido, sin embargo a diferencia del anterior este no genera hipogonadismo, sino que un estado de hiperandrogenismo que es secundario a la derivación de los productos metabólicos hacia la línea de andrógenos suprarrenales (41).

Deficiencias parciales en el funcionamiento de estas enzimas podrían determinar sólo el cuadro hipertenso y/o leves alteraciones en la biosíntesis de esteroides sexuales. La importancia de identificar las deficiencias de 11 β o 17 α -hidroxilasa ya sea globales o parciales, radica en que pueden ser etiológicamente tratables con dexametasona. La dexametasona bloquea la hipersecreción de ACTH que se genera a consecuencia del bloqueo en la biosíntesis del cortisol y con ello disminuyen los niveles de deoxicorticosterona y esteroides sexuales normalizándose el cuadro. Además en el tratamiento etiológico de las deficiencias de 11 β y 17 α -hidroxilasa es posible usar antialdosterónicos como la espironolactona ya que el efecto hipertensivo en estos dos

cuadros se ejerce a nivel del receptor mineralocorticoideo. Estudios que involucran la detección de deficiencias en 11β y 17α -hidroxilasa en hipertensos no existen y parte de la experiencia internacional que se tiene ha sido desarrollada por nuestro grupo en pacientes específicamente derivados por sospecha de presentar esta afección (3,43,44).

REFLEXIONES

Los cuadros anteriormente mencionados corresponden al espectro de alteraciones conocidas que pueden explicar la aparición de HTA en su variedad hiporreninémica. Dado que todos ellos cursan con reninas bajas o suprimidas (<0.5 ng/ml.h) su correcta determinación es fundamental en la cascada de eventos que llevan al diagnóstico de cada una de estas afecciones.

La determinación de la ARP ha sido considerada una medición compleja y difícil de masificar dado que se suponía que esta debía realizarse con el paciente en decúbito por 30 minutos y la muestra debía ser manejada en una estricta cadena de frío. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que las condiciones de la toma de la muestra no requerirían ser tan estrictas. Al respecto, nuestro grupo determino que la medición de la ARP no varía significativamente si las muestras son tomadas en posición sentada por solo 10 minutos o siguiendo un protocolo más estricto. Además hemos demostrado que la cadena de frío no solo no se justifica, sino que puede introducir un factor de crioactivación en la determinación (45). En relación a la aldosterona su determinación es preferible realizarla antes de las 10 AM para no tener las variaciones propias del ritmo circadiano. En la actualidad se considera un valor normal para la AP en el rango de 1-16 ng/dl. Sin embargo, más del 90% de sujetos sanos y normotensos presentan valores mayores de 5ng/dl, por lo que hemos considerado como hipoaldosteronismo todo valor inferior a esta cifra (46).

En cuanto a la relación AP/ARP, esta constituye un concepto nuevo en el estudio del paciente hipertenso ya que además de permitir el diagnóstico de pacientes con hiperaldosteronismo primario, tiene grandes ventajas en relación a las determinaciones aisladas de AP y ARP. La mayor ventaja es que puede calcularse sin necesidad de suspender la terapia antihipertensiva, dado que las modificaciones que inducen ambos fármacos lo hacen generalmente afectando ambos productos de la ecuación sin alterar su producto final.

Además de la medición de la AP, la ARP y su relación surge la necesidad de determinar otros componentes como el 18-hidroxicortisol fundamental para el

diagnostico del HAP supresible por glucocorticoides, de cortisona y el cálculo de la razón cortisol/cortisona para el diagnostico de déficit de 11 β HSD2 y deoxicorticosterona para el diagnostico de los bloqueos enzimáticos secundarios a los déficit de 11 y 17 hidroxilasa. También resulta indispensable contar con test diagnósticos como el de fludrocortisona o sobrecarga salina.

En suma, es muy probable que las alteraciones a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona sean la primera gran causa generadora de hipertensión. Su adecuado diagnostico solo puede alcanzarse a través de las mediciones rutinarias de AP y ARP. La certificación del diagnostico de cada una de estas entidades repercutirá en la adopción temprana de medidas preventivas que eviten su aparición y permitan adoptar medidas terapéuticas específicas.

REFERENCIAS

1. Dannenberg AL . Incidence of hypertension in the Framingham study. *Am J Publ Health* 1991; 78:676.
2. Williams G, Moore T, Hollenberg N. Dysregulation of aldosterone secretion and its relationship to the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrinol. Metab.Clin.North.Am* .1991, 20:423.
3. Fardella CE, Miller WL. Molecular biology of mineralocorticoid metabolism *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 443-70
4. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sanchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E., Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: Prevalence, biochemical profile and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1863-1867..
5. Mosso L, Fardella C, Montero J, Rojas P, Sanchez O, Rojas V, Rojas A, Huete A, Soto J, Foradori A. Alta prevalencia de hiperaldosteronismo primario no diagnosticado en hipertensos catalogados como esenciales. *Rev Med Chile.* 1999; 127:800-806).
6. Fardella C, Mosso L. Primary aldosteronism: A review. *Clin Lab.* 20001 (en prensa)
7. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT MacDonald TM. 2000. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens.* 14 (5): 311-315.
8. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF. 2000. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 2854-2859.
9. Nishikawa T, Omura M. 2000. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother.* 54 (Suppl 1): 83s-85s.

10. Lifton R, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and hypertension. *Nature* 1992; 335:262-265.
11. Pascoe L, Curnow K, Slutker L, Connel JMC, Speiser PW, New MI, White PC. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossover between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc. Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:8327-8331
12. Montero J, Fardella CE, Mosso L. Hipertensión arterial tratable con glucocorticoides: comunicación de un caso. *Rev med Chile* 1977; 125: 1361-1365
13. Mosso L, Gómez-Sánchez C, Foecking M, Fardella C. Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. *Hypertension* 2001; 38 [part2]: 1-4
14. Fardella CE, Pinto M, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Jalil J, Montero J. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:
15. Fardella CE, Rodriguez H, Hum DW, Mellon SH, Miller WL. Artificial mutations in P450c11AS (aldosterone synthase) can increase enzymatic activity: a model for low-renin hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1040-1043.
16. Fardella CE, Rodriguez H, Monetro J, Zhang GG, Vignolo P, Rojas A. Genetic variation in P450c11AS in Chilean patients with low renin hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4347-4351.
17. Fardella C, Zamorano P, Mosso L, Gómez L, Pinto M, Soto J, Oestreicher E, Cortés P, Claverie X, Montero J. A-6G variant of angiotensinogen gene and aldosterone levels in hypertensives. *Hypertension* 1999; 34[part 2]:779-781.
18. Fardella CE, Claverie X, Vignolo P, Monetro J, Villarroel L. T235 of the angiotensinogen gene and blood pressure in the Chilean population. *J Hypertens*. 1998; 16:829-833.
19. Fardella C, Montero J, Mosso L. Hipertensión arterial y mineralocorticoides: utilidad de las mediciones de renina y aldosterona. Artículo de Revision. *Rev. Med Chile* 1999; 127:604-610.
20. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension *Lancet* 1999; 353:1341-1347
21. White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996; 28:927-936
22. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith I. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242:583-585.
23. Rupprecht R, Reul JM, van Steensel B, Spengler D, Söder M. Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *Eur J Pharm*. 1993;247:145-154
24. Stewart PM, Corrie JET, Shackleton CHL, Edwards CRW. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess: a defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Invest*. 1988; 82:340-349
25. Agarwal AK, Rogerson FM, Mune T, White PC. Gene structure and chromosomal localization of the human HSD11K gene encoding the kidney (type 2) isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Genomics* 1995; 29:195-199.
26. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nature genet*. 1995; 10:394-399.

27. Wilson RC, Krozowski ZS, Li K, Obeyesekere VR, Razzaghy-Azar. A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol metab.* 1995;80:2263-2266.
28. Rogoff D, Smolenicka Z, Bergada I, Vallejo G, Barontini M, Heinrich JJ, Ferrari P. The codon 213 of the 11B-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene is a hot spot for mutations in apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4391-4393
29. Wilson R, Dave –Sharma S et al .A genetic defect resulting in mild low-renin hypertension *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1998; 95: 10200-10205
30. Fardella CE, Poggi H, Pineda P, Soto J, Torrealba I, Cattani A, Oestreicher E, Foradori A. Salt-wasting congenital adrenal hyperplasia: Detection of mutations in CYP21B gene in Chilean population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3357-3360.
31. Fardella CE, Poggi H, Soto J, Torrealba I, Cattani A, Ugarte F, Cortinez A, Foradori A. Mutations in the CYP21B gene in a Chilean population with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia *J Endocrinol Invest* 2000;23:412-416.
32. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger J, Rossier BC. Amiloride-sensitive epithelial Na channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-467
33. Renard S, Lingueglia E, Voilley N, Lazdunski M, Barbry P. Biochemical analysis of the membrane topology of the amiloride-sensitive Na⁺ channel. *J. Biol Chem* 1994; 269: 12981-12986
34. Buben JK, Jope RS, Warnock DG. G-proteins modulate amiloride-sensitive sodium channels. *J Biol Chem* 1994; 269:17780-17783
35. Voilley N, Bassilana F, Mignon C, Merscher S, Mattei MG, Carle GF, Lazdunski M, Barbry P. Cloning, chromosomal localization, and physical linkage of the beta and gamma subunits (SCNN1B and SCNN1G) of the human epithelial amiloride-sensitive sodium channel. *Genomics* 1995; 28:560-565
36. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill JR Jr, Ulick S, Milora RV, Findling JW, Canessa CM, Rossier BC, Lifton RP. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the B subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79:407-414.
37. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Liddle's syndrome revisited: a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 1994; 330:178-181.
38. Barker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinla AK, Markandu ND, Cappuccio FP, Cook DG, Persu A, Corvol P, Jeunemaitre X, Carter ND, MacGregor GA. Association of hypertension with T594M mutation in B subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998; 351: 1388-1392.
39. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene encoding P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase): similarity to the gene for P450c21. *DNA* 1987;6:439-448.
40. Sparkes RS, Klisak I, Miller WL. Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes:P450scc to 15q23-q24, adrenodoxin to 11q22; adrenodoxin reductase to 17q24-q25; and P450c17 to q24-q25. *DNA Cell Biol* 1991; 10:359-365

41. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994 15:421-438.
42. Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11 β -hydroxylase (P450c11 β). *J Biol Chem* 1989; 264: 20961-20967.
43. Fardella CE, Zhang L, Mahachoklertwattana P, Lin D, Miller WI Deletion of amino acids Asp 487-Ser488-Phe489 in human cytochrome P450c17 causes severe 17 α -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 489-493
44. Fardella CE, Hum DW, Homoki J, Miller WL. Point mutation Arg 440 to His in cytochrome P450c17 causes severe 17 α -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:160-164.
45. Montero J, Soto J, Fardella CE, Foradori A, Valdés G. Medición de la actividad de renina plasmática a niveles bajos. Optimización del método. *Rev Méd Chile* 1998; 126:151-154.
46. Cortés P, Fardella C, Oestreicher E, Gac H, Mosso L, Soto J, Foradori A, Claverie X, Ahuad J, Montero L. Evidencias de exceso de mineralocorticoides en hipertensos esenciales: Enfoque clínico-diagnóstico. *Rev Med Chile* 2000; 128:955-961.

Correspondencia. Carlos Fardella B, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile, Marcoleta 391, Santiago, Fono: 6863095, Fax: 6321924, cfardella@med.puc.cl