RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Monografía
VI Curso de Bioquímico Especialista en Endocrinología

Renina-aldosterona, condiciones para su óptima medición

DE LA RIVA GG, ROMANAZZI MP, FERRARI C, BERARDI J, ECKER ME, MONSERRAT MDP, DIAZ VILA V, ZAPATA MONTOYA M, OVIEDO F, KOZAK AE, OTERO P.

VI Curso de Bioquímico Especialista en Endocrinología. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Buenos Aires. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 26 de julio de 2023
Revisión: 25 de agosto de 2023
Aceptado: 14 de septiembre de 2023

Palabras clave:
Renina
Aldosterona
Relación
Preanalítica
Hiperaldosteronismo Primario

Keywords:
Renin
Aldosterone
Ratio
Preanalytical
Primary Hiperaldosteronism

RESUMEN

Una de las causas más frecuentes de hipertensión arterial es el hiperaldosteronismo primario (HAP). Las determinaciones de la Actividad de Renina Plasmática (ARP), Concentración de Renina Plasmática (CRP) y Aldosterona (Ald) a fin de poder definir el ratio aldosterona/renina (ARR) son esenciales para el diagnóstico de HAP. Se debe tener en consideración la ocurrencia de resultados falsos negativos y positivos y, a pesar de que el ARR es considerado el método de screening más adecuado para la detección de HAP, múltiples factores pre-analíticos tales como edad, género, ingesta de sal, embarazo, ritmo circadiano, posición del paciente a la hora de la toma de muestra y uso de distintos tipos de medicamentos pueden condicionar el cálculo del ARR al generar diversas fluctuaciones en los niveles de Renina y Aldosterona.

ABSTRACT

One of the most common causes of arterial hypertension is primary hyperaldosteronism (PHA). Determination of plasma Renin activity (ARP), plasma Renin concentration and Aldosterone in order to define the aldosterone/renin ratio (ARR), are essential for the diagnosis of PHA. The occurrence of false negative and positive results should be taken into account, despite the fact that the ARR is considered the most appropriate screening method for the detection of PHA. Multiple preanalytical factors such as age, gender, salt intake, pregnancy, circadian rhythm, position of the patient at the time of sample collection, and the intake of different types of medications can condition the ARR measurement as it generate fluctuations in Renin and Aldosterone levels.

*Autor para correspondencia: romanazzipaula@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La HTA es una de las enfermedades cardiovasculares más prevalentes, generando un desafío clínico su diagnóstico, causa y tratamiento efectivo. El HAP es una causa muy frecuente de HTA secundaria y se caracteriza por la producción de aldosterona inapropiadamente alta, relativamente autónoma del sistema renina-angiotensina y no suprimible por la carga de sodio. Esta producción inadecuada de aldosterona conduce a la supresión de renina plasmática y aumento de sodio plasmático que llevan a HTA y patología cardiovascular siendo en este último caso, en ocasiones, independiente de la elevación de la presión arterial.

Otra característica observada es la excreción de potasio que en el tiempo puede llevar a hipokalemia. Con el mayor número de investigaciones, se encontró que la condición de hipokalemia puede o no presentarse en el paciente con HAP y actualmente se sabe que la presentación normokalémica es más frecuente que la hipokalémica. Basada en todos estos estudios, la HTA como manifestación de HAP representa del 5-12% de los casos de hipertensión esencial y solo el 9-37%[1] cursan con hipokalemia. Por lo tanto esta presentación suele ser la menos frecuente pero posiblemente la más severa.

Bajo este escenario, hay una necesidad de mejorar los test diagnósticos que se realizan en el screening de HAP. La medición de ARP, CRP y Ald son la piedra angular cuando se sospecha esta patología.

La asociación de niveles bajos de Renina en presencia de valores altos de Aldosterona es la regla cuando se habla de pacientes con HAP, por otro lado, se pueden encontrar gran cantidad de estudios que manifiestan la relación Ald/ARP como la herramienta más confiable (Hiramatsu y col, 1981)[2] para detectar estos casos aunque esta prueba también tiene sus limitaciones diagnósticas y debe ser realizada en condiciones bien definidas. Cuando hablamos de mejora en los test diagnósticos, la normatización de las metodologías, la pre-analítica del paciente y toma de muestra es importante, por estas consideraciones pre-analíticas se realiza esta investigación sobre Renina-Aldosterona, Condiciones para su Óptima Medición.

DISCUSIÓN

Variables preanaliticas a considerar

Edad

El ratio ARR, al ser un cociente, está muy influenciado por los valores bajos del denominador, por lo que los niveles de la ARP disminuida, frecuentes en algunos grupos poblacionales (ancianos[3,4], insuficiencia renal, etc.) pueden resultar en ratios falsamente elevados. Para evitarlo se ha considerado que no se debe diagnosticar HAP si los niveles de la Ald no superan los 15 ng/dL y la ARP es mayor a 1ng/ml/h. En general, se considera que un ARR mayor de 30 (ng/dl) / (ng/ml/h) con una concentración de Ald mayor a 15 ng/dL es muy sugestivo de HAP, que se deberá confirmar con pruebas de supresión de la secreción de la Ald que verifiquen la producción autónoma de esta hormona. Se estima que únicamente en un 30% de los pacientes que presentan un ratio anormalmente elevado se confirmará este diagnóstico. (Tabla I).

TABLA I. Efecto de la edad sobre el ARR.

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Edad	▽	▽▽	▲ FP

Hipokalemia

Siendo el potasio un regulador de la secreción de Ald, la hipokalemia severa no corregida produce un descenso de la concentración plasmática de Ald y en consecuencia un falso negativo en el ARR. No se sabe a ciencia cierta cuanto incide sobre la secreción de Ald grados menores de hipokalemia con lo cual se sugiere ante un ARR normal e hipokalemia repetir la determinación luego de corregir esta condición suplementando con tabletas de cloruro de potasio de liberación lenta (Tabla II).

TABLA II. Efecto de la hipokalemia sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Hipokalemia	▽	= ▲	▽ FN

Ingesta de Sal

Al estimular la producción de renina (Ren) y, como el ARR es más dependiente de la renina que la aldosterona, la restricción salina en la dieta eleva los niveles de Ald y en mayor grado los de Ren pudiendo dar un ARR disminuido que enmascare un HAP. Se recomienda tener previo a la toma de muestra una dieta sin restricción salina (Tabla III).

TABLA III. Efecto de la dieta hiposódica sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Dieta Hiposódica	▲	▲▲	▽ FN

Ritmo circadiano – Horario de toma de muestra

Se verifican variaciones circadianas tanto de Ald como de Ren y los picos y valles que se observan en Ald son más pronunciados y a distinto tiempo en comparación con Ren. Estas diferencias provocan una variación circadiana clínicamente significativa del ARR[5]. Se recomienda por tanto la extracción de la muestra antes de las 10:00 am.

Efecto de la temperatura sobre la determinación de la Actividad de Renina Plasmática (ARP) y Concentración de Renina Plasmática (CRP)

Sobre este punto se han publicado trabajos con visiones opuestas, algunos de larga data (1973[6], 1979[7], 1981[8]), que advierten sobre la posibilidad de crioactivación de ProRenina a Ren cuando la muestra se mantiene en frío dando valores falsamente elevados de ARP con lo cual la relación Ald/ARP utilizada en la pesquisa de HAP daría un valor falsamente disminuido y, por otro lado, las recomendaciones de mantener la muestra para determinación de ARP en frío se basa en evitar la generación y descomposición de Angiotensina I que elevaría el

cociente Ald/ARP obteniendo un valor falsamente elevado. En un trabajo publicado por la Dra. Benzi y col[9], se tomaron muestras de voluntarios sanos en tubos con EDTA/K dividiéndolas en tres alícuotas exponiendo cada una a una condición pre analítica diferente (plasma separado inmediatamente y congelado a -20°C, sangre entera mantenida 2 horas a temperatura ambiente antes de separar y congelar el plasma a -20° C y sangre entera mantenida 2 horas a 4° C, antes de separar y congelar el plasma a -20° C), por último el día del procesamiento todas las muestras fueron descongeladas a la temperatura de su condición pre-analítica y se prestó especial atención a aquellos valores de ARP por debajo de 1 ng/ml/hora que son las más factibles de ser influenciadas por la crioactivación y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las ARP en el grupo total de datos.

Glinicki, Jeske y col.[10] trabajaron con un grupo de 47 voluntarios a los cuales se les tomaron muestras para la determinación de ARP y CRP, se usaron 2 tubos de EDTA/K, uno en frío a 4°C y otra a temperatura ambiente. Dividiendo en grupos de valores bajos, medios y altos de ARP y CRP, el procesamiento de las muestras dentro de los 30 minutos, la temperatura no tuvo una influencia marcada en los resultados. Este grupo concluyó que mediciones de CRP y, en menor grado de ARP procesadas dentro de los 20-30 minutos tienen valores similares a las muestras tomadas en frío.

Idénticos resultados se observaron en un trabajo del año 1978[11] donde no encontraron diferencias significativas si las muestras son procesadas o congeladas para su posterior procesamiento dentro de las 3 horas de extraídas con lo cual, el enfriamiento rápido de las mismas no sería necesario.

Brossaud and Corcuff[12] demostraron que la ARP disminuye significativamente cuando la muestra de sangre se mantiene a temperatura ambiente por 5 horas respecto al almacenamiento a 4°C. Se establece que se produce una degradación de la Ren a temperatura ambiente que es más relevante que la posible crioactivación.

Locsei y col.[13] también se expresan sobre la degradación de Ren cuando la muestra se mantiene a temperatura ambiente durante un término de 2 horas pero que sólo cambia mínimamente si se mantiene entre 0-5°C por el mismo período de tiempo. En virtud de los trabajos estudiados, se concluye que en la pre analítica de las muestras que serán medidas para ARP y relación Ald/ARP, se debe asegurar la mínima actividad enzimática posible previo al ensayo. Bajo este punto, los autores no están de acuerdo sobre el peor efecto (potencial crioactivación a baja temperatura o actividad degradada a temperatura ambiente) y la influencia de la temperatura de entrega de la muestra sigue siendo una cuestión controvertida. Haciendo un balance entre ambas situaciones contrapuestas se sugiere el transporte a 4°C[12] (por razones prácticas y para evitar la degradación) y durante el ensayo, todas las muestras con un ARP calculado <0.2 ng/ml/h se analicen con un tiempo de reacción enzimática prolongado (18 horas, 37°C) que mejora sustancialmente la sensibilidad.

Postura del paciente

La postura del paciente en la toma de la muestra es otra de las variables pre-analíticas a tener en cuenta para la determinación de Ren y Ald. Se ha demostrado en diferentes trabajos que la posición supina y la deambulación producen variaciones significativas en los analitos afectando el ARR.

La Ald plasmática aumenta después de adoptar una postura erguida por el flujo de la sangre hacia las extremidades inferiores[14], esto se debe a un aumento de la Ren, liberada en respuesta a una caída en la presión de perfusión renal con el subsiguiente aumento de la estimulación simpática y del receptor beta adrenérgico [15]; asimismo, ocurre la reducción en el aclaramiento metabólico de la Ald debido a la reducción del flujo sanguíneo hepático[4,16]. Debido a que la disminución del aclaramiento hepático es más rápida que el provocado por el aumento de la Ren, este aumento de los niveles de Ald medidos en muestras recolectadas antes y poco después (en menos de una hora) de adoptar una postura erguida puede no demostrar una estrecha correlación con el aumento de Ren. Sin embargo, sí se esperaría una mejor correlación cuando se realiza con un periodo más largo (2 a 4 horas) de deambulación.

La recomendación de la Endocrine Society es tomar la muestra con el paciente sentado esperando entre 5-15 minutos luego de 2 horas o más de deambulación[1], sin embargo, no se ha establecido un consenso sobre la posición del paciente y el tiempo de deambulación. Por otra parte, podemos establecer que realizando la extracción exclusivamente en posición supina se pueden perder algunos de los pacientes con HAP. Esto se debe a que la mayoría son sensibles a Angiotensina II (AngII-S), lo que significa que sus niveles de Ald aumentan en respuesta al aumento de Ren-AngII (y, por lo tanto, a la postura erguida); en este grupo podemos encontrar los pacientes AngII-S con adenomas productores de Ald (APA), que constituye al menos el 50% de los APA, y al 70% de los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Bilateral (HSB)[17,18]; además, en el grupo de pacientes insensibles a AngII (AngII-IS) (que incluyen AngII-IS APA, Hiperaldosteronismo familiar tipo I y el 30% restante de la HSB), los niveles de Ald con el paciente de pie son similares a los de los pacientes con formas AngII-S (cuyos niveles en posición supina suelen ser mucho más bajos), por lo tanto el ARR con el paciente de pie parece ser lo suficientemente sensible a pesar de ser la extracción menos realizada.

En un trabajo realizado por Yin y col.[19] concluyeron que el ARR fue mayor en el grupo en posición de pie (evaluando y comparando estadísticamente con pacientes de pie 1, 2 o 4 horas) en comparación con la posición decúbito en pacientes con hipertensión esencial pero no encontraron diferencias significativas con las posturas en los pacientes con HAP, además, determinaron que la posición erguida de 1 hora pareciera ser más eficiente para diferenciar esta patología. En otro estudio[20] se concluyó que el paciente en posición sentado se correlacionó bien con el ARR en decúbito supino y en posición vertical, y que podría reemplazar fácilmente al ARR en posición supina en la práctica clínica para la detección de HAP. Por último, en un trabajo de Maxime Lamarre-Cliche y col.[5] se

encontró que la postura tuvo un efecto clínico significativo, pero estadísticamente no significativo en el ARR.
Debido a las variaciones del ARR según la posición del paciente es importante informar el modo en que fue tomada la muestra a la hora de emitir y validar el informe para una adecuada interpretación del resultado. (Tabla IV).

TABLA IV. Efecto de la postura del paciente sobre el ARR.

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Supino vs Deambulación	▽	▽▽	▲ FP

Género – Estrógenos

El género es un factor importante que se debe considerar cuando se usa ARR en la detección de HAP. Diversos estudios como los llevados a cabo por Derkx, Steunkel y col.[21] o Goldhaber, Hennekens y col.[22] ponen de manifiesto que en las pacientes de sexo femenino los estrógenos endógenos y/o la administración de estrógenos juegan un rol significativo en el Sistema Renina Aldosterona (RAS), ya que aumentan la producción hepática de Angiotensinógeno provocando en el aparato yuxtaglomerular por feedback negativo una disminución en la liberación de Ren (y por lo tanto su concentración). De esta forma, el ARR se verá falsamente aumentado como consecuencia del aumento de Ald y disminución de la CRP, sin embargo, determinando el ARR por la ARP, que mide la generación de Angiotensina I por la acción de la Ren (cuyos niveles se reducen) sobre el Angiotensinógeno (niveles elevados), el efecto neto es mínimo[23]. Por otro lado se observa que durante la segunda mitad del ciclo menstrual, el aumento de progesterona produce un antagonismo en la actividad mineralocorticoide que desemboca en natriuresis y en consecuencia un aumento en las concentraciones de Ren y Ald a modo de compensación.
Diversos estudios[24,25,26] demostraron que en las mujeres los niveles de ARR fueron más bajos en fase folicular (similares a los de los hombres) y más altos en fase lútea. Estas observaciones podrían ayudar a explicar la mayor incidencia de ARR falsos positivos en HTA en mujeres[27]. Además, como se ha demostrado en otros trabajos[28], el uso de anticonceptivos orales y terapias de reemplazo hormonal orales que contienen estrógenos (etinil estradiol o estradiol) aumentan la síntesis de angiotensinógeno y falsamente suprimen Ren, por lo tanto, deberían estudiarse en la semana de descanso. Los anticonceptivos que contienen drospirenona deben cambiarse dado su efecto anti-mineralocorticoide.
En un trabajo realizado en población pediátrica con edad creciente[29], los valores de ARR divergen entre sexos debido a la reducción progresiva de la concentración de renina plasmática en las mujeres, resultando la pubertad uno de los factores impulsores de este efecto de género.
Los efectos hormonales en mujeres premenopáusicas, por lo tanto, pueden complicar la interpretación del ARR por lo que puede resultar útil determinar el ARR con la ARP en lugar de medir su concentración, teniendo en cuenta, además, la administración exógena de estrógenos, y se podría estandarizar la toma de la muestra en la fase folicular[1,30]. Asimismo, teniendo en cuenta este efecto algunos autores sugieren que el valor de corte de ARR en la detección de pacientes femeninos con HAP debería configurarse más alto[31].
Estas fluctuaciones en las concentraciones de Ald y Ren durante el ciclo menstrual representan una complicación en fase lútea del diagnóstico de HAP en el screening con ARR. (Tabla V).

TABLA V. Efecto de los estrógenos/sexo femenino del paciente sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Sexo Fem/Estrógenos/ Drospirenona/Fase lútea	▲▲	▲	▲ FP

Embarazo

Teniendo en cuenta que hasta un 12% de los pacientes hipertensos pueden ser HAP y que en las embarazadas la prevalencia de HTA es del 8%[32], resulta que alrededor de un 0.96% de esta población podría ser HAP con lo cual existe muy poca documentación sobre esta patología en el embarazo. Los cambios que se verifican en el RAS durante el embarazo dificultan el diagnóstico y deberían sospecharse cuando se presenta una paciente con HTA e hipokalemia, sin embargo, no hay guías específicas para el manejo de la HTA por HAP en embarazadas.
Durante el embarazo todos los componentes del RAS están estimulados[33,34] y además se adiciona un RAS local tanto en la placenta como en los ovarios, y los diferentes genes del RAS se expresan en el feto humano en la quinta semana posterior a la concepción[35]. El estrógeno estimula la síntesis hepática de angiotensinógeno, y, en conjunto con la progesterona producen aumento de Ren y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que conduce al aumento de angiotensina II y culmina con el incremento en la liberación de Ald. En el embarazo se deben considerar en consecuencia dos fuentes en el incremento de Ren, la zona yuxtaglomerular y el útero, aunque en este último caso no se conocen los factores implicados en su regulación[36,37,38]. Esto determina que la ARP se incremente hasta 4 veces cerca de las 10 semanas de embarazo y alcance su plateau a las 22 semanas. Este aumento en la Ren por supuesto se verifica con un aumento en la concentración de Ald pero se observa un papel protector ligado al aumento de progesterona atenuando los efectos fisiológicos de la Ald durante el embarazo. Ald aumenta también el gasto cardíaco para un aumento de la volemia que es necesaria para una buena perfusión placentaria y, a pesar del marcado aumento del volumen sanguíneo, las mujeres embarazadas se mantienen normotensas gracias al ya comentado efecto antagonizante de la progesterona[32].
Podemos concluir entonces que durante el embarazo, tanto el nivel de Ald como la actividad de la Ren aumentan, lo que da como resultado un ARR más bajo y una mayor posibilidad de un falso negativo. (Tabla VI).

TABLA VI. Efecto del embarazo sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Embarazo	▲	▲▲	▽ FN

A propósito de un caso, el primer caso reportado data de 1962 y desde entonces solo se han reportado 50 casos lo cual en concomitancia con lo descripto anteriormente da cuenta de la baja sospecha de los médicos sobre la posibilidad de HAP en embarazadas y por otro lado lo dificultoso que suele ser su diagnóstico debido a los cambios fisiológicos que se verifican en las concentraciones de Ald y Ren y, siendo la causa más reportada el adenoma productor de Ald que se evidencia por imágenes[39].

Medicación

Respecto a la medicación existen varios factores de confusión que pueden influir en la relación Ald/ARP. Si bien es recomendable suspender el tratamiento antihipertensivo no siempre es seguro para el paciente. Las guías recomiendan el uso de bloqueadores de Calcio que no contengan dihidropiridina y bloqueadores de adrenoreceptores alfa e hidralazina que no interfieren con el cociente mencionado. En este contexto nos encontramos con diversos tipos de drogas que modifican el status del paciente:

Beta Bloqueantes:

Un trabajo de Mulatero y col.[40] sobre 2160 pacientes en los cuales era segura la suspensión de la medicación antihipertensiva por un mes, un total de 230 pacientes exhibieron una relación Ald/ARP > 50 (ng/dl) / (ng/ml/h) con lo cual fueron estudiados luego para HAP. Estos individuos fueron posteriormente asignados al azar a tratamiento con Atenolol (n = 51), Amlodipina (n = 55), Doxazosina (n = 55), o Fosinopril (n = 52). Más tarde, se agregó un quinto grupo de 17 pacientes que tomaban Irbesartan. Después de 2 meses de tratamiento con Atenolol en dosis de 100 mg por día, los valores de Ald y ARP habían caído significativamente, y el cociente resultó significativamente elevado en comparación con las mediciones de referencia.

Resultados de otros estudios[30,41,42] en concomitancia con lo observado por Mulatero y col. muestran una elevación sorprendente del ARR bajo el tratamiento con bloqueadores β, que se ha informado que suprimen la liberación de renina por bloqueo de sustancias adrenérgicas en los receptores β1 de la mácula densa.

Sin embargo, es de hacer notar que, si bien la Ren disminuye drásticamente bajo estas condiciones, se han reportado estudios donde la utilización de Beta Bloqueantes puede no disminuir la Ald, posiblemente por mecanismos alternativos compensatorios que tendrían que ver con la secreción de ACTH y los niveles de potasio y, bajo este contexto no pueden predecirse los valores de Ald a partir de la Concentración o Actividad de Renina[43]. (Tabla VII).

TABLA VII. Efecto de los beta bloqueantes sobre el ARR.

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Beta Bloqueantes	▽	▽▽	▲ FP

Alfa Bloqueantes:

Se encontró un solo estudio efectuado por Mulatero y Col.[40] para la droga Doxazosina sobre un total de 55 pacientes donde se encontró que los valores de Ald caían significativamente pero no hubo modificaciones en la ARP, en consecuencia la Ald/ARP también disminuyó. Sin embargo la falta de un grupo control evitó poder sacar conclusiones al respecto.

Inhibidores de ECA:

Se reporta que Fosinopril e Irbesartan (Mulatero y Col.)[40], Termisartan y Ramipril (Lamarre-Cliche y Col.)[5] producen una caída significativa de Ald y aumento de Ren como es de esperarse de acuerdo al tipo de fármaco con la consecuente caída de la relación Ald/ARP.

Esto se observa en varios estudios tanto cuando se instaura una monoterapia como en terapias combinadas con otros antihipertensivos con excepción de los Beta Bloqueantes. El mecanismo de base es la disminución del efecto mediado por Angiotensina II sobre la liberación de Ald pero no está claro porque no se desencadena un mecanismo compensatorio sobre Ald como puede ocurrir y ya expusimos con el uso de Beta Bloqueantes.

La concentración disminuida de Ald produce un balance negativo de sodio y agua que resulta en una disminución del volumen del líquido intravascular, que a su vez estimula la secreción de Ren como vemos reflejado en la tabla siguiente y en consecuencia una disminución del ARR. (Tabla VIII).

TABLA VIII. Efecto de los inhibidores de ECA sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
IECA/ARA 2	▽	▲▲	▽ FN

Diuréticos ahorradores de potasio - amiloride / espirinolactona / triamtereno / eplerenona:

Volpe C, Wahrenberg H y col.[44] en un estudio corroboraron el aumento de Ald y Ren con el uso de Amiloride en un grupo de pacientes, por lo que se sugiere el retiro de esta medicación 4 semanas previas al análisis. Resultados idénticos tuvieron C. Seifarth y col.[42] que en líneas generales se obtienen valores de Ren muy elevados y de Ald con aumentos más discretos con lo cual el ARR arroja valores por debajo del Cut-Off dando falsos negativos. El efecto diurético de la Espironolactona provoca una disminución del volumen del líquido intravascular debido a la pérdida de agua y sal, lo que provoca aumento de la liberación de Ren y, por lo tanto, la Ren puede aumentar (Tabla IX).

TABLA IX. Efecto de los diuréticos ahorradores de potasio sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Diuréticos Ahorradores de K^+	▲	▲▲	▽ FN

Diuréticos perdedores de potasio - furosemida / ac. Etacrínico / bumetamida / torasemida / tiazidas:

El efecto diurético de asa (Furosemida, Ac. Etacrínico, Bumetamida y Torasemida) se basa en la inhibición del cotransportador Na+-K+-2Cl- produciendo falta de retención de Na+, K+ y Cl-, también se pierden Mg++ y Ca++, esto

aumenta además la carga de agua intraluminal de los túbulos renales con su consecuente aumento de excreción urinaria y de electrolitos. Esta depleción de electrolitos aumenta la secreción de Ren no verificándose un aumento de Ald. De manera similar, las tiazidas provocan también un aumento de Ren como se expone en un trabajo de Volpe, Cristina y col.[44] sin prácticamente variación de la concentración de Ald pero influyendo en el ARR. (Tabla X).

TABLA X. Efecto de los diuréticos perdedores de potasio sobre el ARR.

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Diuréticos Perdedores de K^+	=	▲	▽ FN

Bloqueadores de Calcio:

Estudios de Colantonio y col.[45], y de Schunkert y col.[46] describen que el uso de Bloqueadores de Calcio mantienen las concentraciones de Ald plasmática prácticamente inalterada pero revelan un aumento discreto de la Ren que podría determinar una disminución del ARR, sin embargo dependiendo de los métodos utilizados en la determinación de Ren, es esperable que se obtengan diferentes resultados. Algunos autores sostienen en este caso que la medición de la CPR es más precisa que la determinación de ARP y podría no reflejar un cambio en el ARR. (Tabla XI).

TABLA XI. Efecto de los bloqueadores de calcio sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
Bloqueadores de Ca^{++}	=	▲	▽ FN

AINES:

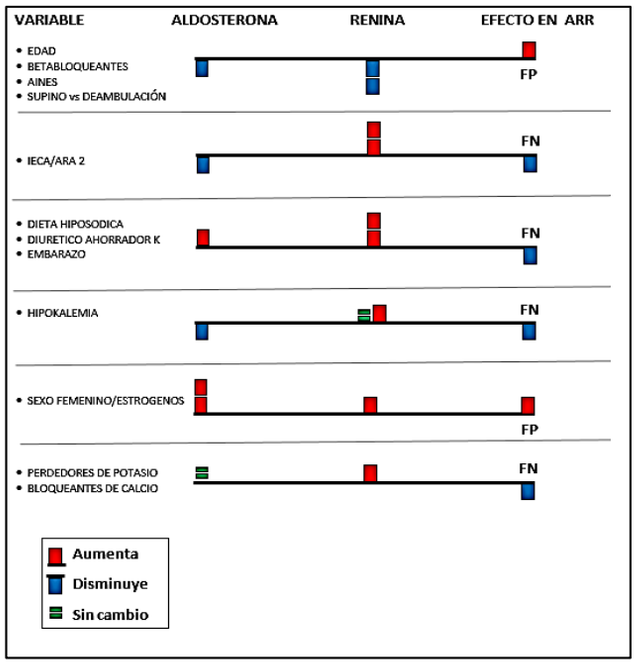
Los agentes antiinflamatorios no esteroideos inducen la retención renal de Na+ y agua por lo tanto, suprimen la liberación de Ren y en consecuencia sus niveles. Por otro lado la función de los AINES es suprimir la producción de prostaglandinas, sustancia que se encuentra también a nivel renal y estimulan la secreción de Ren. (Tabla XII).

TABLA XII. Efecto de los bloqueadores de calcio sobre el ARR

VARIABLE	ALDOSTERONA	RENINA	EFECTO SOBRE ARR
AINES	▽	▽▽	▲ FP

Resumiendo, podemos agrupar la mayor parte de lo visto hasta aquí en la siguiente tabla (Tabla XIII):

TABLA XIII. Resumen de los efectos de las variables sobre el ARR.*



*Adaptada de:

- Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society - Clinical Practice Guideline – The Endocrine Society 2008 doi: 10.1210/jc.2008-0104
- The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment - An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab, May 2016, 101(5):1889–1916

2014 - Abordaje del Hiperaldosteronismo Primario - Joaquín Serrano - S. Endocrinología y Nutrición -

Consideraciones en la determinación analítica de Renina y Aldosterona

La automatización y el avance de nuevas tecnologías han permitido a un mayor número de laboratorios disponer de estas determinaciones y mejorar los tiempos de procesamiento y respuesta. Se trata principalmente de determinaciones no isotópicas automatizadas de Ald y Ren como QLIA (quimioluminiscencia). Tamural y col.[47] recomiendan para el diagnóstico de HAP las determinaciones tanto de Ald, Ren y el cálculo del ratio ARR. Sobre este punto, un artículo publicado en Clinical Chemistry[48] en el cual se debatió entre cuatro referentes a nivel mundial (Holmes, Stowasser, Auchus y Cavallier) el estado de arte en el diagnóstico de HAP donde se concluye que no hay consenso internacional en el valor de corte del ARR y, se observa también disparidad de opiniones en la información que proveen las mediciones de Ald y Ren de manera aislada. Daniel Holmes y Michael Stowasser enfatizan en la baja sensibilidad de estas determinaciones aisladas en el diagnóstico de HAP, sin embargo Richard Auchus considera la determinación de Ren como crítica para el diagnóstico e interpreta su valor en conjunto con Ald según el contexto del potasio sérico pero no calcula el ARR. Etienne Cavalier agrega en la discusión que la falta de estandarización en las metodologías que se implementan en las determinaciones de Ald y Ren son la causa de la variabilidad que se verifica entre laboratorios y que se debe considerar que el cálculo del ARR

combina entonces dos errores analíticos que pueden generar confusión en la interpretación del ratio mencionado. En un trabajo del 2021[49] se observa que mediciones de Ald y Ren ensayadas por RIA y QLIA muestran correlaciones variables dependiendo de la marca y el modelo de los equipos utilizados. Se observaron también variaciones significativas en estas determinaciones según el tipo de muestra utilizado (suero o plasma) por QLIA. La discrepancia entre los métodos podría deberse a la especificidad o variación en los anticuerpos en los ensayos. Según Lonati y col.[50] también podría deberse a anticuerpos heterófilos o anticuerpos circulantes endógenos por reacción cruzada u otras sustancias interferentes. El método Gold standard pero menos práctico por su alto costo sería la espectrometría de masas en tándem acoplado a la cromatografía líquida, ya que carece de interferencias analíticas[51]. La medición de la ARP por RIA, requiere la medición de la angiotensina I (AgI), que se genera a partir del angiotensinógeno; así la ARP se mide como la angiotensina en función del tiempo, tiene como desventaja que su procesamiento es manual, genera desechos radioactivos y tiempo de procesamiento prolongado. El ARR, también puede ser medida basándose en la CRP, la cual es menos laboriosa, no genera desechos radioactivos y hay plataformas automatizadas para éste proceso como es QLIA. En un estudio realizado en 2016 por Burello y col.[52] se comprobó que el ARR puede ser calculado a partir de Ren y Ald medidos por QLIA y que no hay una diferencia significativa con el método RIA, obteniendo mayor simplicidad en el procesamiento de las muestras.

Otra variable a tener en cuenta es la variabilidad intra-individual. En un estudio publicado recientemente por The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism[53] se concluyó que pacientes con HAP tuvieron concentraciones de Ald con un alto coeficiente de variación, lo que resultaba en una elevada tasa de falsos negativos en un solo tamizaje. Por lo tanto, se recomienda basarse en al menos 2 evaluaciones para la detección de HAP.

CONCLUSION

La determinación analítica de Ren y Ald representa un importante desafío debido a las innumerables variables preanalíticas que se deben considerar. Implica también tener un diálogo permanente con el médico solicitante para arribar a estrategias que puedan derivar, de ser necesario, en cambios de conducta farmacológica previa a la ejecución del estudio. Los resultados emitidos por los laboratorios deben brindar información sobre la metodología utilizada, las condiciones de la muestra, postura del paciente, los intervalos de referencia y valor de corte del ARR seleccionado considerando los falsos positivos y negativos para una correcta interpretación, preferentemente validados de acuerdo a su población o, en su defecto, basados en bibliografía que sustente su elección. Complementariamente, se considera necesario informar si se ha medido CRP o ARP para el cálculo de ARR.

El diagnóstico de HAP actualmente accesible en los laboratorios debido a la disponibilidad de la automatización requiere del expertise bioquímico-médico para la correcta emisión e interpretación de los resultados.

CONFLICTO DE INTERESES:
Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

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; 101:1889-916.
2. **Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al.** A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. Arch Intern Med. 1981; 14:1589-93.
3. **Stowasser M, Ahmed A, Pimenta E, Taylor P, Gordon R.** Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res. 2012;44):170-6.
4. **Nowaczynski W, Genest J, Kuchel O, Messerli FH, Guthrie GP, Richardson K, et al.** Age- and posture-related changes in plasma protein binding and metabolism of aldosterone in essential and secondary hypertension. J Lab Clin Med. 1977; 90:475-89.
5. **Lamarrecliche M, Dechamplain J, Lacourciere Y, Poirier L, Karas M, Larochelle P.** Effects of circadian rhythms, posture, and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. Am J Hypertens. 2005; 18:56-64.
6. **Osmond DH, Ross LJ, Scaiff KD.** Increased renin activity after cold storage of human plasma. Can J Physiol Pharmacol.1973; 51:705-8.
7. **Hummerich W, Konrads A, Schrappe M, Helber A, Wambach G.** Acid- and cryoactivation of renin in human plasma. Klin Wochenschr. 1979; 57:475-7.
8. **Drury PL, Edwards CRW.** Studies on the cryoactivaqtion of human renin. Clin Chim Acta. 1981; 113:319-23.
9. **Benzi M, Pineda N, Torre DM.** Determinación de la actividad plasmática de Renina: Influencia de la temperatura en la etapa preanalítica. Bioquinforma Digital 1 (Publicación online del Colegio de Bioquímicos de la Prov. de Córdoba). 2020; 8.
10. **Glinicki P, Jeske W, Gietka-Czernel M, Bednarek-Papierska L, Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J, et al.** The effect of blood collection procedure on plasma renin activity (PRA) and concentrations of direct renin (DRC) and aldosterone. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16:339-43.
11. **Fyhrquist F, Puutula L.** Effect of temperature on plasma renin samples. Clin Chem. 1978; 24:1202-4.

12. **Brossaud J, Corcuff J-B.** Pre-analytical and analytical considerations for the determination of plasma renin activity. Clin Chim Acta. 2009; 410:90-2.
13. **Locsei Z, Racz K, Patocs A, Kovacs GL, Toldy E.** Influence of sampling and storage conditions on plasma renin activity and plasma renin concentration. Clin Chim Acta. 2009; 402:203-5.
14. **Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH.** Sequential responses of the renin-angiotensin-aldosterone axis to acute postural change: effect of dietary sodium. J Lab Clin Med. 1975; 86:754-63.
15. **Gordon RD.** Primary aldosteronism. J Endocrinol Invest. 1995; 18:495-511.
16. **Balikian HM, Brodie AH, Dale SL, Melby JC, Tait JF, Faire AC, et al.** Effect of posture on the metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in man. J Clin Endocrinol Metab.1968; 28:1630-40.
17. **Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM, Tunny TJ, Klemm SA.** Angiotensin-responsive aldosterone-producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism (IHA: adrenal hyperplasia) or low-renin essential hypertension. J Hypertens Suppl. 1987; 5:S103-6.
18. **Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, et al.** Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1366-71.
19. **Yin G, Zhang S, Yan L, Wu M, Xu M, Li F, et al.** One-hour upright posture is an ideal position for serum aldosterone concentration and plasma renin activity measuring on primary aldosteronism screening. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012; 120:388-94.
20. **Barigou M, Ah-Kang F, Orloff E, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B.** Effect of postural changes on aldosterone to plasma renin ratio in patients with suspected secondary hypertension. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2015; 64:169-74.
21. **Derkx FHM, Stuenkel C, Schalekamp MPA, Visser W, Huisveld JIH, Schalekamp MA.** Immunoreactive renin, prorenin, and enzymatically active renin in plasma during pregnancy and in women taking oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63:1008-15.
22. **Goldhaber SZ, Hennekens CH, Spark RF, Evans DA, Rosner B, Taylor JO, et al.** Plasma renin substrate, renin activity, and aldosterone levels in a sample of oral contraceptive users from a community survey. 1984; 107:119-22.
23. **Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M.** Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system: Gender and RAAS. Fundam Clin Pharmacol. 2010; 24:687-98.
24. **Solanki P, Gwini SM, Doery JCG, Choy KW, Shen J, Young MJ, et al.** Age- and sex-specific reference ranges are needed for the aldosterone/renin ratio. Clin Endocrinol (Oxf). 2020; 93:221-8.
25. **Song Y, Wang L, Jie ZHU, Xiaomeng JIA, Pang P, Nan JIN, et al.** Effects of gender on screening value of aldosterone-renin ratio for primary aldosteronism. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army. 2017; 52-6.
26. **Akasaka H, Yamamoto K, Rakugi H, Nagasawa M, Nakamaru R, Ichijo T, et al.** Sex difference in the association between subtype distribution and age at diagnosis in patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2019; 74:368-74.
27. **Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M.** Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E340-6.
28. **Oelkers WKH.** Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids. 1996; 61:166-71.
29. **Morganti A, Tassistro E, Nava E, Orlando A, Turolo L, Giussani M, et al.** [op.5c.10] gender dependence of aldosterone to renin ratio in a pediatric population. J Hypertens. 2017; 35(Supplement 2):e54.
30. **Stowasser M, Ahmed A, Guo Z, Wolley M, Ungerer J, McWhinney B, et al**. Can screening and confirmatory testing in the management of patients with primary aldosteronism be improved? Horm Metab Res. 2017; 49:915-21.
31. **Hannemann A, Friedrich N, Lüdemann J, Völzke H, Rettig R, Peters J, et al.** Reference intervals for aldosterone, renin, and the aldosterone-to-renin ratio in the population-based study of health in Pomerania (SHIP-1). Horm Metab Res. 2010; 42:392-9.
32. **Landau E, Amar L.** Primary aldosteronism and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2016; 77:148-60.
33. **Broughton Pipkin F.** The renin-angiotensin system in pregnancy: why bother? BJOG. 1982; 89:591-3.
34. **Rosenfeld CR.** Mechanisms regulating angiotensin II responsiveness by the uteroplacental circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.2001; 281:R1025-40.
35. **Schütz S, Le Moullec JM, Corvol P, Gasc JM.** Early expression of all the components of the renin-angiotensin-system in human development. Am J Pathol. 1996; 149.
36. **Wolfe LK, Gordon RD, Island DP, Liddle GW.** An analysis of factors determining the circadian pattern of aldosterone excretion. J Clin Endocrinol Metab. 1966; 26:1261-6.
37. **Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C.** Sistema renina-angiotensina en el embarazo normal y la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2011; 71:183-201.
38. **Martell Claros N, Asenjo de la Fuente JE, Abad Cardiel M, García Donaire JA, Herráiz MA.** Papel del sistema renina-angiotensina en el embarazo y la preeclampsia. Hipertens Riesgo Vasc. 2020; 37:72-7.
39. **Paz-Ibarra J, Siura-Trevejo G, García-Ruiz V, Somocurcio-Peralta J.** Tratamiento del hiperaldosteronismo primario durante el embarazo: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2022; 90:530-7.
40. **Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al.** Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. Hypertension. 2002; 40:897-902.
41. **Alnazer RM, Veldhuizen GP, Kroon AA, Leeuw PW.** The effect of medication on the aldosterone-to-renin ratio. A critical review of the literature. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021; 23:208-14.

42. **Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J.** Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57:457-65.
43. **Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA.** Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Am J Hypertens. 1988; 1:91-6.
44. **Volpe C, Wahrenberg H, Hamberger B, Thorén M.** Screening for primary aldosteronism in a primary care unit. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2013; 14:212-9.
45. **Colantonio D, Casale R, Desiati P, Giandomenico G, Bucci V, Pasqualetti P.** Short-term effects of atenolol and nifedipine on atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, and plasma aldosterone in patients with essential hypertension. J Clin Pharmacol. 1991; 31:238-42.
46. **Holmer SR, Hense H-W, Danser AHJ, Mayer B, Riegger GAJ, Schunkert H.** Beta Adrenergic blockers lower renin in patients treated with ACE inhibitors and diuretics. Heart. 1998; 80:45-8.
47. **Tamura N, Watanabe E, Shirakawa R, Nakatani E, Yamada K, Hatakeyama H, et al.** Comparisons of plasma aldosterone and renin data between an automated chemiluminescent immunoanalyzer and conventional radioimmunoassays in the screening and diagnosis of primary aldosteronism. PLoS One. 2021; 16:e0253807.
48. **Raizman JE, Diamandis EP, Holmes D, Stowasser M, Auchus R, Cavalier E.** A renin-ssance in primary aldosteronism testing: Obstacles and opportunities for screening, diagnosis, and management. Clin Chem. 2015; 61:1022-7.
49. **Uhrová J, Benáková H, Vaníčková Z, Zima T.** Comparison of the chemiluminescence immunoassay LIAISON® with the radioimmunoassay for aldosterone and renin measurement. Prague Med Rep. 2021; 122:80-95.
50. **Lonati C, Bassani N, Gritti A, Biganzoli E, Morganti A.** Measurement of plasma renin concentration instead of plasma renin activity decreases the positive aldosterone-to-renin ratio tests in treated patients with essential hypertension. J Hypertens. 2014; 32:627-34.
51. **Rehan M, Raizman JE, Cavalier E, Don-Wauchope AC, Holmes DT.** Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. Clin Biochem. 2015; 48:377-87.
52. **Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Lucchiari M, Tetti M, Rabbia F, et al.** Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism. J Hypertens. 2016; 34:920-7.
53. **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; 108:1143-53.