

CARTA CIENTÍFICA

Impacto de una consulta de hipertensión endocrina en el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario



Impact of an endocrine hypertension unit on the diagnosis of primary aldosteronism

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo cardiovascular y afecta al ~50% de la población española adulta¹. El hiperaldosteronismo primario (HAP) es una enfermedad endocrinológica crónica y progresiva que constituye la principal causa de HTA, encontrándose en el 10-15% de la población adulta hipertensa en general², y hasta un 30% en casos de HTA grave y/o resistente. El HAP representa un importante factor de riesgo cardiovascular^{3,4}, incrementando el riesgo de muerte, ictus, cardiopatías isquémicas, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, más que lo observado en la HTA esencial, e independientemente de las cifras tensionales. Así, su detección precoz puede salvar vidas y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas^{5,6}.

Dado el impacto del HAP en la salud pública, todos los clínicos deberían estar familiarizados con su manejo. Sin embargo, la realidad es que su abordaje puede llegar a ser complejo, lo cual, en parte, explica su elevada tasa de infradiagnóstico⁷. Esto parece no ser ajeno a los endocrinólogos en España. Los estudios del registro español de HAP reportan elevadas tasas de hipocalemia, sugiriendo que el HAP se diagnostica en etapas avanzadas, ya cuando se trata de casos floridos⁸. Además, una reciente encuesta nacional sobre el tratamiento del HAP por endocrinólogos españoles⁹ demostró la existencia de una gran variabilidad al respecto, y la existencia de una escasez de estudios de subtipificación, similar a lo visto en otro estudio⁸. Adicionalmente, se reportó que solo el 35% de los servicios contaba con un especialista «de referencia» en HAP, y que, aunque el 67% contaba en su hospital con una consulta/unidad de HTA, estas dependían de otras especialidades. Es probable que, si existieran centros/unidades/consultas de referencia en HTA con endocrinólogos subespecializados en HAP, su manejo mejorara.

En nuestro servicio, está en funcionamiento una consulta monográfica de HTA endocrina (C-HTA-Endo) desde enero de 2022. Aquí, reportamos cómo esta consulta ha influido en el diagnóstico del HAP y discutimos los sucesos observados.

Estructura funcional de la consulta

Desde julio de 2021 los casos sospechosos de HTA endocrina, principalmente HAP, fueron centralizados a 2 endocrinólogos, y desde enero de 2022 entró en funcionamiento la C-HTA-Endo, la cual se pasa 2 días por semana como prestación específica. Concomitante a la creación de la consulta y durante su funcionamiento, se llevaron a cabo sesiones divulgativas con los servicios hospitalarios de Nefrología, Radiología Intervencionista, Medicina Interna, Cardiología, Urología y Anatomía patológica para coordinar las estrategias diagnóstico-terapéuticas. Los pacientes atendidos son derivados desde la consulta de HTA de Nefrología o desde nuestro propio servicio. El motivo de derivación es la sospecha de HTA endocrina que incluye HAP, feocromocitoma/paraganglioma, síndrome de Cushing y acromegalia. En el caso de HAP, además de la sospecha clínica, se consensuó un valor de ratio aldosterona-renina > 20 ng/dl/ng/ml/con una aldosterona en sangre (Aldo) > 8 ng/dl (medidas con o sin fármacos que interfieran con el sistema renina-angiotensina-aldosterona). Para el diagnóstico de HAP, salvo excepciones clínicas, se realizan 2 de los siguientes test funcionales: test de supresión con captopril 25mg, sobrecarga oral salina y sobrecarga salina intravenosa, utilizando el protocolo y puntos de corte publicados², acorde al último consenso europeo¹⁰. Para el estudio de las otras causas de HTA endocrina se siguen las recomendaciones de las guías clínicas respectivas.

Impacto de la C-HTA-Endo en el abordaje diagnóstico del HAP

Desde julio de 2021 a diciembre de 2022 se han atendido 144 pacientes en la C-HTA-Endo, proviniendo 56 (38,8%) del servicio de Nefrología, y el resto, de nuestro servicio. De los 144 pacientes, se ha diagnosticado HAP en 46 (31,9%), y ninguna otra causa en el resto. Con la consulta se ha observado un incremento marcadamente progresivo de los casos estudiados y diagnosticados de HAP, así como del número y rentabilidad diagnóstica de cateterismos venosos suprarrenales realizados, en comparación con años previos (fig. 1).

Implicaciones de una C-HTA-Endo

Primero, aunque existen guías clínicas para su manejo, la HTA de origen endocrino no deja de ser un grupo de enfermedades poco habituales (salvo el HAP) y altamente

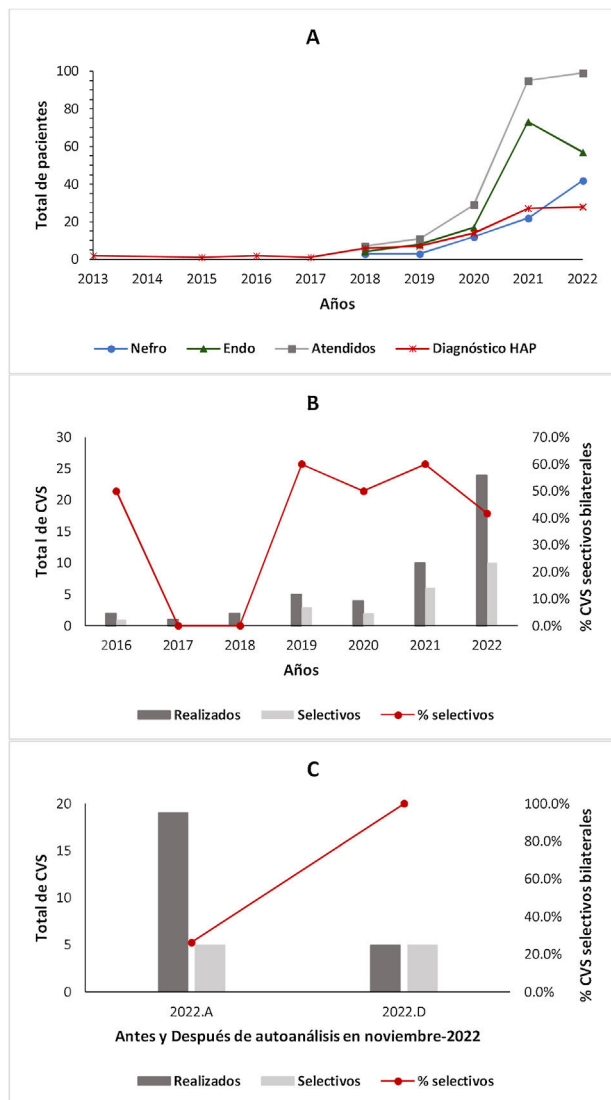


Figura 1 A) Evolución de los casos atendidos en la consulta según su procedencia desde el servicio de Nefrología (Nefro) y Endocrinología (Endo), y diagnosticados de hiperaldosteronismo primario a lo largo del tiempo. B) Evolución del total de cateterismos venosos suprarrenales (CVS) realizados y de CVS con una adecuada tasa de selectividad bilateral a lo largo del tiempo. C) Diferencia de CVS con adecuada selectividad bilateral en el último mes del 2022, antes y después de una reunión multidisciplinar en la que se autoanalizaron los datos de la consulta.

heterogéneas desde el punto de vista clínico. Son múltiples las limitaciones logísticas para adaptar el abordaje a la realidad de cada centro y lograr un adecuado funcionamiento de una consulta de este perfil. Por lo tanto, es imperativa la coordinación multidisciplinar con los servicios implicados para convertir en fortalezas lo que inicialmente son debilidades. En segundo lugar, no existe un *gold standard* de actuación diagnóstica o terapéutica en muchas de estas enfermedades, especialmente cuando se presentan casos «inusuales/complicados». Además, como en el caso del HAP, muchas pruebas de detección/diagnóstico presentan variaciones en su rentabilidad según algunos factores

preanalíticos, o puntos de corte utilizados, o por la naturaleza de la enfermedad. Así, en el HAP, a mayor punto de corte del ratio aldosterona-renina usado para el screening, menor es su sensibilidad, aunque mayor su especificidad; la sedestación/bipedestación y algunos fármacos inducen valores distintos de aldosterona y renina; y no siempre existe una producción homogénea, continua y totalmente autónoma de aldosterona. Por tanto, los médicos que lleven una C-HTA-Endo deberán tener un conocimiento profundo de estas situaciones y saber que muchas veces la interpretación de pruebas y el actuar médico deberán ser individualizados acorde al contexto clínico. Por ello, es crucial la existencia de reuniones/comités clínicos para la discusión y estudio de casos. Por último, introducirse en el manejo de la HTA endocrina incluye necesariamente el conocimiento detallado de la HTA esencial, por lo que es crucial una formación en el campo de la HTA más allá de las causas endocrinas.

En conclusión, es probable que el disponer de una C-HTA-Endo haya permitido una mayor búsqueda de casos de HAP por el resto de los facultativos, lo que explicaría el marcado incremento del diagnóstico de HAP de nuestra serie, y que se traduciría en más pacientes beneficiados de una mayor protección cardiovascular tras un adecuado tratamiento, dato que esperamos corroborar en un futuro. Por tanto, creemos necesaria la figura del endocrinólogo especializado en HTA y su participación en consultas/unidades de HTA.

Autoría/colaboradores

1. Concepción y diseño del manuscrito: JGR-S.
2. Recogida de datos: JGR-S y DM.
3. Análisis e interpretación de los datos: JGR-S.
4. Redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido: JGR-S y DM.

Bibliografía

1. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, Diagnosis Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Española Cardiol (English Ed.)*. 2016;69:572–8.
2. Ruiz-Sánchez JG, Pazos Guerra M, Meneses D, Runkle I. Primary Hyperaldosteronism: When to Suspect It and How to Confirm Its Diagnosis. *Endocrines*. 2022;3:29–42.
3. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:41–50.
4. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2013;62:331–6.
5. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:876–92.
6. Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, Parksook WW, Brown JM. Primary Aldosteronism: State-of-the-Art Review. *Am J Hypertens*. 2022;35:967–88.
7. Ruhle BC, White MG, Alsafran S, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery*. 2019;165:221–7.

8. Araujo-Castro M, Paja Fano M, González Boillos M, Pla Peris B, Pascual-Corrales E, García Cano AM, et al. Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: Experience of a Spanish multicentric study (Results from the SPAIN-ALDO Register). *Endocrine*. 2022.
9. Parra Ramírez P, Martín Rojas-Marcos P, Cuesta Hernández M, Ruiz-Sánchez JG, Lamas Oliveira C, Hanzu FA, et al. First survey on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism by Spanish Endocrinology and Nutrition specialists. *Endocrinol diabetes y Nutr*. 2022.
10. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, Buffolo F, Satoh F, Sechi LA, et al. Renal damage in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2020;38:3–12.

Jorge Gabriel Ruiz-Sánchez* y Diego Meneses

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gajo.saru@hotmail.com (J.G. Ruiz-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.02.004>
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Werner como encrucijada entre lipodistrofia, cambios esclerodérmicos y úlceras tórpidas en miembros inferiores



Werner syndrome as a crossroads between lipodystrophy, escleroderma-like changes and torpid ulcers in lower limbs

El síndrome de Werner (SW) o progeria del adulto es un trastorno hereditario autosómico recesivo con envejecimiento prematuro a partir de la segunda década. Su incidencia es inferior a 1/10⁶ nacimientos, aunque probablemente esté infradiagnosticado¹. La descripción original fue en 1904, pero su base molecular no fue establecida hasta 1996². Está causado por mutaciones en el gen *WRN* o *RECQL2*, que codifica una ADN helicasa. Esta enzima es clave en los procesos de reparación de ADN y en el mantenimiento de la integridad de los telómeros, por lo que su deficiencia causa inestabilidad genómica, riesgo de neoplasias y senescencia celular². Sus principales manifestaciones clínicas son la ausencia de estirón puberal con talla baja, pelo ralo con encanecimiento temprano, cambios cutáneos, sarcopenia, osteoporosis y alteraciones del metabolismo de la glucosa y lipídico con ateromatosis acelerada³. En el 97% de los pacientes se encuentran mutaciones bialélicas en el gen *WRN*. Los casos diagnosticados clínicamente en los que no se encuentran mutaciones en *WRN* se denominan SW atípico y en una proporción significativa de estos se identifican mutaciones en el gen *LMNA*, con síntomas más prematuros y progresión más rápida³.

Presentamos un caso de SW diagnosticado tras una orientación integradora y el uso de técnicas de secuenciación genética masiva.

Mujer de 55 años que consultó por úlceras dolorosas en ambos pies. No había fumado nunca y estaba diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 desde los 29 años, con necesidad temprana de insulina y pioglitazona, alcanzándose un control adecuado (HbA1c alrededor de 7%). Se había operado de cataratas bilaterales a los 50 años. Su talla era 147 cm, el peso 46 kg y presentaba aumento de adiposidad abdominal (perímetro 94 cm) con marcada disminución del panículo graso en extremidades. El pelo en cuero cabelludo

era escaso y había encanecido a partir de los 20 años. La piel en manos y pies era gruesa y dura, con adelgazamiento de los tejidos subyacentes, por lo que se había sospechado esclerodermia. No presentaba fenómeno de Raynaud y la capilaroscopia en los pliegues ungueales mostró aisladas dilataciones y ramificaciones capilares. Las úlceras se iniciaron cinco años antes, precedidas de hiperqueratosis, y su evolución era muy tórpida, con dificultad para la cicatrización y frecuente sobreinfección. Las más profundas se localizaban tanto en pulpejos y dorsos del primer y segundo dedos de ambos pies, alguna de ellas profunda con exposición ósea; también se habían desarrollado úlceras sobre las cabezas de los metatarsianos del primero y quinto dedos y en caras laterales de los pies. Además, presentaba *hallux valgus* y dedos en garra. La sensibilidad en miembros inferiores y los pulsos periféricos distales eran normales, con índice tobillo-brazo indeterminado por rigidez arterial. Las presiones transcutáneas de oxígeno (TcPO₂) en pies eran 8 y 2 mmHg. Su colesterol total era 227 mg/dl y los triglicéridos 289 mg/dl. Las radiografías de manos y pies detectaron osteoporosis y calcificaciones vasculares y subcutáneas y en la ecografía hepática se observó estosis. Las investigaciones complementarias descartaron afectación del tubo digestivo, cardiológica, pulmonar o renal y las pruebas de autoinmunidad fueron negativas. Tampoco existían signos de nefropatía o retinopatía diabéticas. Junto con el tratamiento intensivo de las úlceras (curas frecuentes, medidas de descarga y antibióticos), se inició tratamiento con bosentan (125 mg/12 h) sin mejoría significativa. El dolor asociado y la necesidad de reposo funcional habían obligado al uso de silla de ruedas.

El estudio molecular con secuenciación masiva de 27 genes asociados a lipodistrofias hereditarias identificó una variante rara (c.3711del o p.K1237Nfs*11) en el gen *WRN* en homocigosis, clasificada como patogénica en ClinVar (ID:577673). Sus hijos, hermanos y padres no habían presentado cuadros similares. No se conocía una relación de consanguinidad entre los padres, aunque sus familias eran originales de la misma localidad de la provincia de Ciudad Real.

Aunque en España existen algunas descripciones de pacientes con sospecha de SW, la mayoría son antiguas y previas al descubrimiento de su gen causal. Este es el primer caso en nuestro país con descripción clínica completa y confirmación molecular. La mutación encontrada en el gen