

ya mencionado, sabiendo que la reacción posvacunal presenta una gran variabilidad interpersonal, desde molestias locales a cuadros pseudogripales autolimitados. Teniendo en cuenta lo descrito a nuestra paciente se le recomienda al alta supervisión de aumento de los requerimientos sustitutos cuando esté indicado, y la posibilidad de pauta de hidrocortisona parenteral previa a la administración de futuras dosis de vacunas de la COVID-19. En ciertas situaciones de estrés agudo se recomienda doblar o triplicar la dosis habitual de corticoides en este tipo de pacientes, siendo clara la indicación en casos de cirugía, infecciones graves o moderadas, vómitos, diarrea y fiebre de más de 38 °C. En situaciones más leves, como infección respiratoria de vías altas, fiebre menor de 38 °C y cuadros de malestar general es más controvertido, y puede no ser necesario en la mayoría de los pacientes⁵. Así mismo no hay una clara indicación de aumento de dosis previo a la administración rutinaria de vacunas, siendo necesarios más estudios en este aspecto, ya que los pacientes con insuficiencia adrenal autoinmune son candidatos a vacunación rutinaria para evitar infecciones graves que puedan desencadenar las mencionadas crisis.

Bibliografía

1. Edwards KM, Orenstein WA. Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection (2021) En *Uptodate* [consultado 30 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection>
2. Astursalud.es [consultado 29 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.astursalud.es/documents/31867/1496836/Guia+>

Tecnica+vacuna+Pfizer BioNTech_Asturias_20210422.v10.pdf/9e6ea6a3-6a34-3c2a-be63-aa67b3588e9a.

3. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Información para pacientes con enfermedades endocrinas [consultado 30 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.seen.es/portal/informacion-sobre-enfermedades/glandulas-adrenales>
4. Katznelson L, Gadelha M. Glucocorticoid use in patients with adrenal insufficiency following administration of the COVID-19 vaccine: A pituitary society statement. *Pituitary*. 2021;24:143–5.
5. Araujo Castro M, Currás Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Álvarez Escolá C, Hanzu FA. SEEN guidelines for the management and prevention of acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67:53–60.

Javier González López^{a,*}, Dianis Escorcio Faria^b y María Riestra Fernández^c

^a *Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España*

^b *Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España*

^c *Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javigonzalezlopez@usal.es (J. González López).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.11.003>
2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hiperaldosteronismo no endocrino. Cuando las hormonas son actores secundarios



Non-endocrine hyperaldosteronism. When hormones are supporting players

El descubrimiento de una hipocaliemia persistente en una paciente joven sin evidencia de pérdidas autoinducidas o evidentes (por diuréticos, abuso de laxantes o vómitos) incluye la evaluación del eje renina-aldosterona. La detección de un exceso de aldosterona plantea un aldosteronismo primario como primera sospecha, pero incluye un amplio abanico diagnóstico no siempre evidente. Presentamos una paciente remitida a estudio por hipocaliemia con niveles muy elevados de aldosterona y mostramos su curso diagnóstico hasta el sorprendente diagnóstico final.

Paciente de 31 años enviada tras estudio en otro centro por detección de cifras bajas de potasio (K): 3,11 mmol/L en un episodio de mareo ortostático atendido en Urgencias. No presentaba antecedentes de interés, salvo asma tratada intermitentemente con inhaladores de budesonida. Aportaba un extenso estudio que incluía determinaciones analíticas, una colonoscopia normal, una TC abdominal con suprarrenales y riñones normales e incluso una consulta a psiquiatría remitida desde nefrología para descartar vómi-

tos subrepticios. Negaba el uso reciente de budesonida ni la toma previa o actual de diuréticos o laxantes. La exploración física era anodina, con fenotipo normal, índice de masa corporal (IMC) de 21 kg/m² y tensión arterial (TA) de 95/60 mm Hg, sin otros hallazgos de interés. Aportaba varias determinaciones de iones en plasma y orina, con cifras de potasio plasmático sin suplementar entre 2,85 y 3,3 mmol/L, calurias en el rango normal (40-55 mmol/24 h) y cifras de aldosterona plasmática muy altas con renina simultánea elevada. La determinación más reciente mostraba los siguientes valores: K 3,27 mmol/L; sodio (Na) 140 mmol/L; aldosterona ortostática 1.478 pmol/L (límite superior de la normalidad [LSN] 997); actividad plasmática de renina ortostática 11,9 ng/mL/h (LSN 4,8); diuresis de 1.650 mL con 188 mmol/24 h de Na y 45 mmol/24 h de K. Había recibido tratamiento empírico con espironolactona mal tolerada por mareos y poliuria. La reevaluación con 24 mEq/día de suplemento oral diario de potasio mostró una aldosterona ortostática de 1.680 pmol/L con renina (masa) de 352 mU/L (LSN 46,1) y K 3,6 mmol/L. Se solicitó un estudio ampliado en sangre y orina, manteniendo los suplementos de potasio, cuyo resultado se muestra en la [tabla 1](#). Ante los resultados, se planteó una posible pérdida renal con criterios compatibles con síndrome de Gitelman sin hipomagnesemia. La secuenciación del gen *SLC12A3* demostró una mutación en homocigosis (variante c.812T > C) en el gen *SLC12A3*, pre-

Tabla 1 Resultados del estudio simultáneo en sangre y orina tras suplementación con potasio oral

	Creatinina (Cr)	Bicarbonato	Sodio	Potasio (K)	Cloruro	Calcio	Magnesio (Mg)	Aldosterona	Renina masa
Plasma (P)	0,62	31,5	141	3,4 (KP)	100	9,9	1,92 (MgP)	1.420	564,9
Orina (U)	74 (CrU)	-	151	37 (KU)	141	3,1	5,5	-	-
Unidades	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	pmol/L	mU/L
Excreción fraccional (EF) (%)	-	-	-	0,91%	1,17%	0,26%	2,4%	-	-
Ratio orina	-	-	-	50	-	0,042	-	-	-
Unidades ratio	-	-	-	mmol/g Cr	-	mg/mg Cr	-	-	-
Criterios*	-	> 25	-	KP < 3,5 Ratio > 18	EF > 0,5%	Ratio < 0,07	MgP < 1,70 EFMg < 4%	Elevada	Elevada

* Para el diagnóstico de síndrome de Gitelman¹⁰. La hipomagnesemia puede no aparecer hasta en el 50% de los casos.

sente de forma heterocigota en ambos padres, sin expresión clínica en ambos ni consanguineidad.

La evidencia de una alcalosis hipocaliémica persistente en una paciente joven sin hipertensión arterial (HTA) simultánea incita a descartar la toma subrepticia de laxantes, diuréticos o los vómitos autoinducidos, como inicialmente se planteó en este caso. Todas estas situaciones que originan depleción intestinal o urinaria directa de potasio, se ven agravadas por la activación secundaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en respuesta a la hipovolemia, lo que perpetúa la hipocaliemia¹.

El exceso de aldosterona, característico del aldosteronismo primario, ocasiona hipocaliemia con alcalosis metabólica por pérdidas renales, pero con cifras bajas o indetectables de renina (o su actividad) y elevación habitual de la TA. Otro exceso hormonal con efecto mineralocorticoide y el mismo perfil bioquímico, aunque sin hiperaldosteronismo, se aprecia en los casos de síndrome de Cushing severo, en los que el cortisol escapa a la inactivación de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2), habitualmente asociado a producción ectópica maligna de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y sin fenotipo Cushing por la explosividad de su curso², y en la inhibición de esta misma enzima (11 β -HSD2) por el consumo abusivo de regaliz³. El exceso no tumoral de otros precursores de la esteroideogénesis como causa de exceso mineralocorticoide, se detecta en edad pediátrica asociado a déficits enzimáticos congénitos, en particular el de 11 β -hidroxilasa, con exceso de 11-desoxicortisol y DOCA (ambos con efecto mineralocorticoide)⁴, y en defectos en la síntesis de andrógenos (17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa), con alteraciones gonadales asociadas⁵, igualmente sin exceso de aldosterona. La hiperproducción de precursores de la esteroideogénesis asociada a procesos neoplásicos sin síndrome de Cushing es excepcional y cursa, como todos los previos, con niveles bajos de renina y aldosterona y TA elevada⁶.

El hiperaldosteronismo hiperreninémico de esta paciente no respondía a ninguno de estos patrones, y la posibilidad de un tumor renal del aparato yuxtglomerular productor de renina (reninoma), pese a la ausencia de HTA, también había sido descartada mediante pruebas radiológicas. Estos tumores aparecen usualmente en pacientes jóvenes y cursan generalmente con HTA severa⁷, mientras la paciente a estudio había debutado por un cuadro sincopal y su TA estaba en el rango bajo de la normalidad.

El estudio de la dinámica renal de manejo de iones apuntó a la sospecha diagnóstica de un trastorno tubular renal primario pierde sal con hiperaldosteronismo secundario. La calciuria baja, la edad y la levedad del cuadro apuntaban a un síndrome de Gitelman, pese a la ausencia de hipomagnesemia. La confirmación de este diagnóstico requiere la demostración de mutaciones bialélicas inactivadoras en el gen *SLC12A3*, y en este caso evidenció una novedosa mutación en homocigosis, pese a no haber consanguineidad en los padres. Este gen codifica el cotransportador de sodio-cloro sensible a tiacidas en la membrana apical del túbulo contorneado distal⁸, por lo que su inactivación origina la activación del SRAA por la hipovolemia y la aldosterona actúa sobre el receptor mineralocorticoide en el túbulo colector cortical, activando el canal epitelial de sodio (ENaC). Esta activación estimula la reabsorción electrogénica de sodio

con secreción de potasio e hidrogeniones a la luz tubular. El síndrome de Bartter responde al mismo perfil hormonal y se debe a mutaciones que afectan al transporte de sodio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle, pero el fenotipo es habitualmente más severo que en el Gitelman, con diagnóstico más precoz y acompañado de hipercalciuria o nefrocalcinosis⁹.

En resumen, presentamos un caso de síndrome de Gitelman confirmado genéticamente, detectado en un servicio de endocrinología a partir del estudio de una paciente remitida por un hiperaldosteronismo de incierto origen. Asocia la peculiaridad de no presentar hipomagnesemia, que atenúa el cuadro clínico al no producirse síntomas neuromusculares (espasmos, tetania), lo que retrasa el diagnóstico, y de presentar una mutación homocigota en lugar de heterocigota compuesta.

Agradecimientos

A la paciente por su colaboración para esta publicación.

Bibliografía

- Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*. 2018;7:R135–46, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0109>.
- Araujo Castro M, Palacios García N, Aller Pardo J, Izquierdo Alvarez C, Armengod Grao L, Estrada García J. Ectopic Cushing syndrome: Report of 9 cases. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:255–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.02.001>.
- Mumford E, Unwin RJ, Walsh SB. Liquorice, Liddle, Bartter or Gitelman-how to differentiate? *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:38–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy199>. PMID: 29982819.
- Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55:19–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>.
- Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165:71–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.002>.
- Paja-Fano M, Martínez-Martínez AL, Monzón-Mendiolea A, Espiga-Alzola J. A remarkable cause of endocrine hypertension. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67:683–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2019.09.005>.
- Kim JH, Kim JH, Cho MH, Park E, Hyun HS, Ahn YH, et al. Reninoma: a rare cause of curable hypertension. *Korean J Pediatr*. 2019;62:144–7, <http://dx.doi.org/10.3345/kjpp.2018.06926>.
- Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet*. 1996;12(1):24–30, <http://dx.doi.org/10.1038/ng0196-24>. PMID: 8528245.
- Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:693–703, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010090907>.
- Blanchard A, Bockenbauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(1):24–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046>. PMID: 28003083.

Miguel Paja-Fano^{a,*}, Alfonso Gutiérrez-Macías^b
y María J. García-Barcina^c

^a *OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza. Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España*

^b *OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España*

^c *OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza. Unidad de Genética Clínica, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.pajafano@osakidetza.eus
(M. Paja-Fano).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.09.014>
2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España,
S.L.U. Todos los derechos reservados.