



CASO 1-2011: MASCULINO 39 AÑOS CON ALCALOSIS METABÓLICA HIPOCALÉMICA SAL RESISTENTE



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

Reporte de Caso y Presentación del Protocolo de Reabsorción Tubular Distal de Cloruro

Recibido: 02/09/2011
Aceptado: 11/10/2011

HSJD
Carlos I. Quesada Aguilar¹
Luis Diego Solís²

¹ Especialista en Medicina Interna. Asistente del Servicio de Medicina Interna No. 1 HSJD. Subcoordinador de la Cátedra de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la UCR. Profesor del Posgrado de Medicina Interna SEP, UCR-CENDEISSS. charlieqa@hotmail.com

² Especialista en Medicina Interna. Residente de Cardiología SEP, UCR-CENDEISSS. HSJD.

ABSTRACT

An analysis of a case of hipokalemic metabolic alkalosis, salt resistant and a description of a systematic medical approach according to clinical analysis methodology in Internal Medicine is exposed.

por cuadro de 6 meses de evolución caracterizado por episodios ocasionales de calambres musculares, catalogado como periodos de hipocalcemia, con manejo sintomático. En el último evento, presenta cuadro de mayor severidad, donde se documenta Ca^{++} en 8 mg/dl y K^+ 2,6 mmol/l por lo que es ingresado para estudios.

RESUMEN

Se realiza el análisis de un caso de alcalosis metabólica hipocalémica sal resistente y una descripción sistematizada de estudio médico de acuerdo a la metodología de análisis clínico en Medicina Interna.

Examen Físico PA 100/70 mmHg. P 80 lpm. R 14 rpm T 36,6 °C. Consciente, orientado, eupneico, hidratado, mucosas húmedas. Cuello sin adenopatías, sin IY a 45 grados, tiroides no palpable. CPL. RCRSS. Abdomen peristalsis adecuada, blando, depresible, no doloroso, no signos de irritación peritoneal. Neurológico: Funciones mentales superiores, juicio, memoria y cálculo normales. Pares craneales normales. Chevostek y Trousseau presentes. Fuerza Muscular 5/5 generalizado. ROT's +++ generalizado. No clonus ni reflejos anormales. Marcha normal. Funciones cerebelosas

CASO CLÍNICO

Masculino 39 años. Sin antecedentes médicos de importancia o uso de fármacos, quien consulta



conservadas. Sensibilidad superficial y profunda normal. Tono Muscular normal.

Lab y Gab general: EKG normal, con QTc normal. PFT: T3L normal. T4L leve aumento. TSH normal. PTH normal. EGO densidad 1015 pH 5. 10 Leucos. 2 Eritrocitos. Sin cristales. Hemograma normal.

Laboratorio Medio Interno: Ingreso: NU 11 mg/dl. Crea 1,2 mg/dl. Na^+ 137 mEq/l. K^+ 2,6 mEq/l. Cl^- 95 mEq/l. Ca^{++} corregido 8,1 mg/dl. P_4 4,2 mg/dl. Mg^{++} 1,2 mg/dl. Gasometría Arterial Aire Ambiente: pH 7,53. PCO_2 37,2 mmHg. HCO_3^- 31 mEq/l. Se inició reposición intravenosa de potasio, hasta normalizar, dado que el calcio no presentó alteración. Posteriormente, se observó el comportamiento de la kalemia, ante un aporte normal diario oral de 60-80 mEq de K^+ . En la evolución, presentó nuevamente hipocalemia marcada, por lo cual se inició el estudio respectivo mediante el Laboratorio de Nefrología e Investigación Clínica Dr. Luis Guillermo Brenes Sobrado; obteniendo los siguientes resultados Séricos: NU 17 mg/dl. Crea 1,2 mg/dl. Na^+ 135 mEq/l. K^+ 2,8 mEq/l. Cl^- 89 mEq/l. P_4 2,0 mg/dl. Gasometría Arterial Aire Ambiente: pH 7,50. PCO_2 46,3 mmHg. HCO_3^- 36,1 mEq/l y Urinarios: Na^+U 71,5 mEq/24h. K^+U 74,27 mEq/24h. Cl^-U 55 mEq/l. Ca^{++}U 97 mg/24h. Mg^{++}U 9,58 mmol/24h. Volumen Urinario 3620 ml.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO

Es necesario definir el trastorno primario: una alteración a nivel del medio interno; caracterizado por hipocalemia, con niveles de K^+U inapropiadamente altos (mayores de 20 mEq/24 h⁽¹⁾), lo que sugiere pérdida renal de potasio⁽¹⁾. Y, por otro lado, alcalosis metabólica, la cual, de acuerdo con el nivel de Cl^-U (mayor de 10 mEq/l), es catalogada como sal resistente⁽¹⁾, excluyendo de esta forma el hiperaldosteronismo secundario como etiología del trastorno.

Aquí, se hace necesaria una aclaración: si bien es cierto la hipocalemia puede elevar la concentración de bicarbonato, dicho cambio es mínimo (~ 4 mEq/l)⁽¹⁾; de modo que, cuando el nivel de bicarbonato es > 30 mEq/l, implica que no es una secuela del descenso en la kalemia⁽¹⁾.

Ahora, queda por analizar la posibilidad de un exceso primario de mineralocorticoides o glucocorticoides y un trastorno propiamente renal, con fenómenos de intercambio iónico a través de la membrana tubular. En ausencia de hipertensión arterial, los dos primeros son de muy baja probabilidad⁽¹⁾, de modo que el abordaje diagnóstico se enfoca en dos entidades principales de localización renal: Síndrome de Bartter y Síndrome de Gitelman. Una tercera opción, también de baja probabilidad por la ausencia de hipertensión arterial, es el Síndrome de Liddle⁽¹⁻²⁻³⁾.

Para establecer la diferenciación, se debe definir el sitio de la nefrona donde se origina la alteración. En el Bartter clásico, hay un defecto en el Canal $\text{NKCC2}^{(3)}$, un simportador que trabaja mediante transporte activo secundario y está localizado en el asa ascendente de Henle⁽⁴⁾. Sin embargo, mutaciones en el canal de K^+ ROMK y en el canal basolateral de Cl^- CCINKb , pueden manifestarse de la misma forma⁽⁵⁾. Por otro lado, el Gitelman se asocia a un trastorno en el canal $\text{NCCT}^{(3)}$, un simportador de transporte activo secundario sensible a tiazidas⁽⁴⁾.

El estudio que permite analizar el comportamiento de dichos canales, es el cálculo de la Fracción de Reabsorción Tubular Distal de Cloruros (FRTDCI)⁽¹⁻⁶⁾. Dicha prueba, o más bien, grupo de pruebas, permite valorar la función tubular durante diuresis inducida por agua libre⁽¹⁻⁶⁻⁷⁾, y típicamente está disminuida en el Bartter (< 0,68)⁽¹⁻⁶⁻⁷⁾, lo que sugiere defecto en la reabsorción de NaCl a lo largo de la porción ascendente del asa de Henle⁽⁷⁾.

Protocolo de determinación de FRTDCI⁽¹⁻⁶⁻⁷⁾:

$$\text{RTD Cl}^- = \text{CH}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{O} + \text{CCl}^-$$

Donde:

$$\text{CH}_2\text{O} = \text{V}_{\text{orina}} - \text{COsm}$$

$$\text{COsm} = \text{U}_{\text{Osm}} \times \text{U}_{\text{vol}} / \text{S}_{\text{Osm}}$$

$$\text{C} = \text{Aclaramiento}$$

$$\text{V} = \text{Flujo urinario ml/min}$$

El valor normal es de 0,85 – 0,98. Y tiene como requisito para ser válido, haber alcanzado una dilución urinaria significativa, definida como dos muestras de orina consecutivas con una Osmolalidad medida < 100 mOsm/kg⁽¹⁾.



Descripción del Protocolo de FRTDCI en el paciente actual:

Fue realizado en el Laboratorio de Nefrología e Investigación Clínica Dr. Luis Guillermo Brenes Sobrado (HSJD). Inicio a las 8:15 am, tomado a partir de este punto como el tiempo cero. Peso 72 kg. PA decúbito dorsal 128/84 y sentado 130/90. FC decúbito dorsal 80 y sentado 86. Posteriormente se tomó niveles séricos y urinarios de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Osm medida, más gasometría arterial. Se dio carga de agua libre de 1440 ml (correspondiente a 20 ml/kg) y se colocó infusión de suero glucosado 5% a 180 ml/hora, que se mantuvo durante todo el proceso, con el fin de alcanzar una dilución urinaria apropiada para obtener resultados significativos. Cada hora se analizó niveles séricos y urinarios de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Osm medida, más volumen urinario en ml. Seguimiento de la administración de agua libre por vía oral, cercana al doble del volumen urinario (hora 1: 800 ml, hora 2: 1200 ml, hora 3 y 4: 1600 ml en cada una); hasta alcanzar una osmolalidad urinaria < 100 mOsm/kg. El protocolo finalizó a la hora cinco.

Resultados del Protocolo:

Niveles Séricos basales: NU 5 mg/dl. Crea 1,2 mg/dl. pH 7,496. pCO₂ 44,5 mmHg. pO₂ 77 mmHg. HCO₃⁻ 34,4 mmol/l SO₂ 96%.

Tabla I: Niveles Séricos: mmol/l y mOsm/kg

	Tiempo	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Osm
Basal	0 min	136	2,9	99	278
1	60 min	133	3,4	94	278
2	60 min	132	3,0	94	271
3	60 min	130	3,0	93	268
4	60 min	125	2,7	88	261
5	60 min	124	2,8	86	257

Fuente: Protocolo de FRTDCI Laboratorio de Nefrología e Investigación HSJD

Tabla II: Niveles Urinarios (mmol/l y mOsm/kg); Volumen en ml y FRTDCI

Vol	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Osm	FRTDCI
NA	77	17,9	100	274	NA
320	70	15	86	214	0,201043
590	32	6,6	46	99	0,564643
785	31	6,1	42	95	0,588371
710	31	6,3	42	90	0,578547
680	28	6,2	40	86	0,588570

Fuente: Protocolo de FRTDCI Laboratorio de Nefrología e Investigación HSJD

Se parte de niveles normales de Na⁺S y SOsm, con UOsm en 274 mOsm/kg. Con el aporte de carga de agua libre oral, solución glucosada 5% en infusión continua y agua libre horaria, se alcanza dilución urinaria óptima para la prueba, con 4 determinaciones de UOsm < 100 mOsm/kg, llevando al paciente a una SOsm 21 mOsm/kg bajo el valor basal y una natremia 12 mEq/l menores que el valor de inicio.

En todo momento, el cálculo de la FRTDCI estuvo por debajo del nivel de 0,68; que es tomado como característico del Síndrome de Bartter, en presencia de una adecuada dilución urinaria, que da validez al estudio.

Síndrome de Bartter:

Fue descrito inicialmente por Frederic C. Bartter en 1962, como Hiperplasia del Complejo Yuxtglomerular con Hiperaldosteronismo y Alcalosis Metabólica Hipocalémica⁽³⁻⁸⁾, mediante descripción de dos casos del trastorno descrito, en contexto de normotensión arterial (la presencia de hipertensión arterial excluye el diagnóstico⁽¹⁾) y evidencia de que la secreción adrenal era estimulada por el sistema Renina-Angiotensina. Es característica la presencia de hiperreninemia e hiperaldosteronismo y tiene herencia autosómica recesiva⁽⁹⁾.

Dentro del comportamiento del trastorno, se describe pérdida renal de potasio y cloruro, resistencia relativa a los efectos presores de Angiotensina II y norepinefrina⁽¹⁾. Otros hallazgos asociados incluyen aumento en la excreción renal de Prostaglandina E, elevación de bradiquininas en plasma y niveles urinarios de calcitreínas⁽¹⁻³⁾.



Comprende un grupo de desórdenes tubulares renales, estrechamente relacionados⁽¹⁻³⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁾, con al menos tres grupos fenotípicos; incluyendo la forma hipocalciúrica - hipomagnesémica, conocida como Síndrome de Gitelman⁽³⁾ y que, a diferencia del Bartter clásico, es más común en adultos⁽³⁾.

Desde el punto de vista molecular, el trastorno ha sido identificado a varios niveles: Transportador NKCC2 (transportador de Na^+ - K^+ - 2Cl^- , sensible a Bumetanida); Canal ROMK (canal apical de K^+ , regulado por ATP) y CIC-Kb (canal basolateral de cloruro, específico renal)⁽¹⁻³⁻⁴⁻⁵⁾. Dicha alteración, genera un trastorno en la absorción neta de cloruro de sodio, a través del asa ascendente gruesa de Henle, con el consecuente aumento en el aporte a niveles más distales de la nefrona⁽³⁾, lo que tiene como consecuencia: pérdida de sal, contracción de volumen y estímulo del Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona⁽³⁾.

La elevación de los niveles de angiotensina, calcicreínas, kininas y vasopresina, se asocia a un aumento en la síntesis de prostaglandina E_2 ⁽³⁾.

Por otro lado, debido a que la reabsorción de Ca^{++} en el asa ascendente gruesa de Henle se encuentra acoplada al canal NKCC2⁽⁴⁾, el trastorno se asocia a hipercalciuria, sobre todo en los casos antenatales y que, incluso, puede generar nefrocalcinosis⁽³⁾. Sin embargo, la hipomagnesemia es rara, punto que ha sido difícil de explicar, dado que el Mg^{++} es reabsorbido predominantemente a través del asa ascendente gruesa de Henle, sitio del trastorno principal en el Bartter⁽⁴⁻⁵⁾.

Dentro de las teorías para explicar este comportamiento, se plantea: mutaciones en la paracelina-1 (proteína expresada en las uniones intercelulares del asa ascendente, y cuya función parece ser el transporte de Mg^{++}); depleción del K^+ intracelular en el túbulo contorneado distal; trastorno en la función del canal NCC, por un mecanismo no claro y finalmente el hiperaldosteronismo, dado que se ha atribuido un efecto magnesiúrico asociado al aumento en la volemia, sin embargo, también se ha observado que en pacientes con Gitelman, así como en individuos normales, los antagonistas de aldosterona aumentan la magnesemia y disminuyen la magnesuria, por un mecanismo aún no bien establecido⁽⁵⁾.

Manifestaciones clínicas:

El síndrome de Bartter clásico, usualmente se presenta en la niñez, y tiene un amplio rango de manifestaciones, que van desde la pérdida de volumen cerca de un nivel fatal, hasta leve debilidad muscular, incluyendo poliuria y polidipsia⁽⁷⁻¹¹⁾. Las variantes antenatales, se asocian a prematuridad, polihidramnios e incluso nefrocalcinosis y falla para progresar⁽¹¹⁾.

Consideraciones Diagnósticas:

1. FRTDCI: permite diferenciar el Bartter del Gitelman, apoyando el diagnóstico del primero, si se mantiene baja ($< 0,65-0,68$), a pesar de una adecuada dilución urinaria⁽⁶⁻⁷⁻¹²⁾.
2. Calciuria: puede encontrarse aumentada o normal⁽¹⁻⁵⁻¹⁰⁾, evidenciado por una relación molar Ca^{++} -Creatinina urinaria normal: $0,2-0,7$ o elevada: $>0,7$ ⁽¹³⁾.
3. Usualmente no hay hipomagnesemia⁽⁵⁻¹⁰⁾. Es reportada solamente en 20% de los pacientes.
4. La confirmación histológica de hiperplasia del aparato yuxtaglomerular no es necesaria⁽¹¹⁾.

Consideraciones terapéuticas:

1. Los suplementos de K^+ solos, usualmente son insuficientes para corregir el déficit, probablemente por estímulo adicional a la síntesis de aldosterona, con el consecuente aumento en la kaliuresis⁽¹⁻¹¹⁾.
2. A pesar del estado de hiperaldosteronismo, los antagonistas de aldosterona, usualmente no son particularmente efectivos⁽¹⁾.
3. Los bloqueadores de la producción de prostaglandinas, han demostrado mejoría en los niveles de K^+ y en el resto de las alteraciones del medio interno asociadas⁽¹⁻⁷⁻¹⁰⁾. El medicamento más usado es la indometacina, a dosis de 100 a 200 mg por día⁽¹⁾. Por otro lado, su efecto antidiurético leve, puede aliviar los síntomas como poliuria. Otros efectos de este grupo de medicamentos, incluyen la supresión de la liberación de renina mediada por prostaglandinas; restauran la respuesta



- presora normal a la angiotensina II y tienen efecto antinatriurético⁽¹⁴⁾.
- Los inhibidores de la ECA han demostrado eficacia, sin embargo, dada la tendencia de los pacientes a tener hipotensión arterial, su uso es limitado. El que ha sido más estudiado en este grupo es el captopril⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.
 - Amiloride: ha demostrado ser una terapia eficaz, sin embargo, su uso concomitante con suplementos de K⁺ o inhibidores de la ECA, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar hipercalcemia⁽¹⁾.

CONCLUSIONES

Se trata de un paciente joven, quien consultó por clínica de calambres musculares, en contexto de un trastorno del medio interno, caracterizado por alcalosis metabólica hipocalémica, sal resistente, en quien se documentó un comportamiento biológico consistente con Síndrome de Bartter, dados los resultados en el protocolo de Fracción de Reabsorción Tubular Distal de Cloruros; sumado a la presencia de normocalciuria. No fue posible determinar los niveles de prostaglandina E₂ urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Kokko J Tannen R *Fluids and Electrolytes*. W.B. Saunders Company; Philadelphia, USA. III Edición. 1996.
- Warnock D *Liddle Syndrome: An autosomal dominant form of human hypertension*. *Kidney International*, Vol 53 (1998), pp. 18-24.
- Epstein F *Genetic Disorders of Renal Electrolyte Transport*. *N Engl J Med*. Vol 340. No 15 April 5, 1999.
- Ulate G *Fisiología Renal*. Editorial Universidad de Costa Rica. San José Costa Rica. Primera edición. 2006.
- Ellison D *Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes*. *Am. J Physiol. Renal Physiol*. 279: F616-F625, 2000.
- Puschett J Greenberg A Mitro R Piraino B Wallia R *Variant of Bartter's Syndrome with Distal Tubular rather than Loop Henle Defect*. *Nephron*. 50: 205-211(1988)
- Shaer A *Inherited Primary Renal Tubular Hypocalcemic Alkalosis: A Review of Gitelman and Bartter Syndromes*. *The American Journal of the Medical Sciences*. Dec 2001. Vol 332. No 6 (316-332)
- Bartter FC Pronove P Gill JR Jr MacCardle RC *Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome*. *Am J Med* 33:811-828, 1962.
- Asteria C *Molecular Basis of Bartter's Syndrome: new insights into the correlation between genotype and phenotype*. *European Journal of Endocrinology* (1997) 137 613-615.
- Kurtz I *Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes*. *Kidney International*, Vol 54 (1998) pp. 1396-1410.
- Schwartz ID *Bartter Syndrome Revisited*. *Journal of Nephrology*, Vol 9. No 2-1996/pp. 81-87
- Stein J *The pathogenetic spectrum of Bartter's Syndrome*. *Kidney International*, Vol 28 (1985), pp. 85-93
- Bettinelli A Bianchetti M Girardin E *Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes*. *The Journal of Pediatrics*. Vol 120 Number 1. Jan 1992. pp. 38-43.
- Clive D *Bartter's Syndrome: The Unsolved Puzzle*. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol 25, No 6, Jun 1995.
- Guay-Woodford L *Bartter Syndrome: Unraveling the Pathophysiologic Enigma*. *The American Journal of Medicine*. Vol 105. August 1998. pp. 151-161.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Nefrología e Investigación Clínica Dr. Luis Guillermo Brenes Sobrado (HSJD), por las facilidades brindadas para poder completar el protocolo

Al Dr. Paolo Duarte Sancho y al Dr. Luis Fernando Briceño Rodríguez por la colaboración en el curso del estudio.