



# *Alcalosis metabólica hipopotasémica: a propósito de un síndrome de Gitelman*

M. J. Puchades, M. A. González Rico, S. Pons, A. Miguel y B. Bonilla

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

## RESUMEN

*El síndrome de Gitelman es una tubulopatía de herencia autosómica recesiva, al igual que el síndrome de Bartter. Si bien en un principio se pensó que podrían tratarse de una misma patología, hallazgos clínicos, biológicos y genéticos posteriores han demostrado que nos encontramos ante dos entidades patológicas diferentes. Ambos síndromes cursan con alcalosis metabólica hipopotasémica con normotensión, hiperreninismo e hiperaldosteronismo. Uno de los hallazgos más característicos en el Gitelman es la hipomagnesemia persistente, así como la hipocalciuria, que lo diferencian del síndrome de Bartter.*

*La alteración fundamental se halla en el túbulo distal, concretamente a nivel del cotransportador Na/Cl sensible a las tiazidas, codificado en el cromosoma 16q. El defecto primario consiste en una incapacidad para la reabsorción de sodio que será la responsable de la secuencia de alteraciones electrolíticas que caracterizan al síndrome.*

**Palabras clave:** *Alcalosis metabólica. Hipopotasemia. Síndrome de Bartter. Síndrome de Gitelman. Hipomagnesemia.*

## METABOLIC ALKALOSIS: GITELMAN'S SYNDROME

### SUMMARY

*We present a case of Gitelman's Syndrome in a 20 year-old woman who come to our service with weakness, asthenia, leg cramps and tetany. Laboratory studies revealed metabolic alkalosis with hypokaliemia, hipomagnesemia and low calcium in 24 hours urine test. The diagnosis of this syndrome is made in some cases during adult life because this syndrome is asymptomatic over several years. Gitelman's Syndrome is autosomal recessive as is Bartter's Syndrome. The gene is located in chromosome 16q, which codifies the cotransporter Na/Cl sensitive to thiazide in distal convoluted tubule. The defect of cotransporter produces an alteration of sodium reabsorption that causes electrolytic disorders typical of this Syndrome and different from Bartter's Syndrome. The typical electrolytic alterations are hypocalciuria and hypomagnesemia secondary to high urinary magnesium excretion. The prognosis of this syndrome is excellent and treatment consists in correction of serum electrolytes with oral administration of magnesium and*

*potassium. In spite of this treatment, in some cases it is very difficult to reach normal serum levels of magnesium because of the high doses of oral magnesium, which produce common crises of diarrhea that increase magnesium gastrointestinal losses.*

Key words: **Hypokalemic alkalosis. Bartter's syndrome. Gitelman's syndrome. hypomagnesemia.**

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía distal de herencia autosómica recesiva, cuyo diagnóstico puede retrasarse hasta la edad adulta, ya que los pacientes se pueden mantener asintomáticos durante largos períodos de tiempo. Su tratamiento consiste en suplementos orales de potasio y magnesio, así como también se ha descrito la utilidad de los diuréticos ahorradores de potasio.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 20 años remitida a nuestra policlínica por su médico de cabecera por presentar desde varias semanas antes una clínica muy inespecífica de debilidad generalizada, mialgias, calambres en miembros inferiores y episodios compatibles con espasmos carpo-pedales. La paciente no refería sintomatología urinaria ni digestiva de interés.

La exploración clínica inmediata mostraba una mujer con buen aspecto general; peso: 58 kg; talla 159 cm; ligeros signos de deshidratación periférica; pérdida de fuerza muscular generalizada con tono muscular conservado. Su tensión arterial en la consulta era de 110/60 mmHg. El resto de la exploración era anodina.

Aportaba la siguiente analítica:

- Hemograma y fórmula normales.
- Química hemática: urea: 33 mg/dl; creatinina: 0,7 mg/dl; sodio: 141 mEq/l; potasio: 2,2 mEq/l; calcio: 10,4 mg/dl; Fósforo: 3,8 mg/dl.
- Gasometría arterial: pH: 7,53; bicarbonato: 42 mmol/l; PCO<sub>2</sub>: 48 mmHg.
- Orina de 24 horas: Aclaramiento de creatinina: 154,7 ml/min. Proteinuria: negativa; calciuria: 50 mg/24 h (0-250); excreción fraccional de calcio < 0,01; fosfaturia: 674,8 mg/24 h (300-1.000); kaliuria: 122 mEq/24 h (< 100); cloro: 137 mEq/l.

(Entre paréntesis se muestran los valores normales.)

Se realizó un electrocardiograma que mostraba un ritmo sinusal a 75 latidos por minuto, sin alteraciones en la repolarización y una ecografía renal

en la que ambos riñones eran de tamaño y morfología normal.

La anamnesis descartaba un uso oculto de diuréticos y ante la posibilidad de encontrarnos ante una tubulopatía, completamos el estudio con una determinación de actividad de renina plasmática y aldosterona, que resultaron de 23,3 mg/ml/hora (0,4-2,3) y > 1.500 pg/ml (40-310) respectivamente, ambos valores claramente por encima de los límites normales.

Finalmente, la obtención de una cifra de magnesio plasmático de 1,2 mg/dl (1,7-2,6), con una fracción de excreción de Magnesio de 8,8%, en una paciente que no era tomadora de diuréticos, ni otro tipo de fármacos, condujo al diagnóstico de Síndrome de Gitelman.

El tratamiento se inició con suplementos orales de magnesio y potasio, junto con diuréticos ahorradores de potasio. Fue necesario incrementar progresivamente las dosis (hasta 80 mEq diarios de potasio y 40 mEq de magnesio) debido a la persistencia de la sintomatología y a la no normalización de los valores plasmáticos. En una ocasión fue necesario el ingreso para reposición parenteral de Magnesio.

## DISCUSIÓN

Nos encontramos ante una paciente con alcalosis metabólica hipopotasémica y tensión arterial normal. El primer valor que se tuvo en cuenta fue el del cloro urinario. La alcalosis metabólica es la situación clínica en la que la concentración urinaria de cloro mejor refleja el estado volumétrico del paciente<sup>1</sup>, por encima del valor del sodio urinario. Esto es así, debido a la necesidad de eliminar el sodio junto con el exceso de bicarbonato vía renal, a pesar de encontrarnos ante un estado de deshidratación.

En función del cloro urinario agrupamos las causas de alcalosis metabólica en dos grupos (tabla I). Las que presentan un cloro urinario disminuido (< 15 mEq/l) reflejando una retención urinaria máxima de cloro y fundamentalmente un estado de hipovolemia (excluyendo el período de actividad del diurético, en el que encontraremos un cloro urina-

**Tabla I.** Principales causas de alcalosis metabólica

*Con cloro urinario disminuido (< 15 mEq/l):*

- Pérdidas digestivas de hidrogeniones: vómitos o aspiración nasogástrica.
- Alcalosis post-hipercapnia.
- Efecto tardío de diuréticos.
- Algunas diarreas específicas: clorurorrea congénita, adenoma vellosos de colon.
- Penicilina o carbenicilina intravenosas a altas dosis.

*Con cloro urinario elevado (> 15 mEq/l):*

- Con tensión arterial normal.
  - Efecto actual de diuréticos.
  - Síndrome de Bartter. Síndrome de Gitelman.
  - Alcalosis por realimentación.
  - Hipopotasemias severas (< 2 mEq/l).
- Con tensión arterial elevada.
  - Hipermineralcorticismo.
  - Síndrome de Liddle.
  - Regaliz.

rio elevado). En este grupo nos encontramos principalmente: pérdidas digestivas de hidrogeniones, como en el caso de vómitos o aspiración nasogástrica; la alcalosis post-hipercapnia, en la que al corregir de forma rápida, mediante ventilación mecánica, una situación de acidosis respiratoria que estaba siendo compensada con una retención urinaria máxima de bicarbonato, se resuelve la hipercapnia, pero permanece elevada la concentración de bicarbonato plasmático. También nos encontraremos con un cloro urinario disminuido cuando existe un efecto tardío de un diurético, o trastornos más esporádicos, como algún tipo específico de diarrea. La administración intravenosa de altas dosis de penicilina o carbenicilina, pueden llevar a una situación similar, ya que al comportarse como aniones no reabsorbibles obligan a que la reabsorción distal de sodio tenga que suceder mediante intercambio con hidrogeniones y potasio.

En el lado opuesto, tenemos aquellas causas de alcalosis metabólica que cursan con un cloro urinario elevado (> 15 mEq/l). En estos casos la tensión arterial aporta mucha información. Si la tensión arterial es normal, debemos pensar en un posible efecto actual de diurético que esté provocando pérdida importante de cloro en orina, en trastornos específicos tubulares, como el síndrome de Bartter o el síndrome de Gitelman, en alcalosis por realimentación, o en hipopotasemias muy severas (< 2 mEq/l) por desplazamiento intracelular de hidrogeniones. Si por el contrario nos encontramos ante una tensión arterial elevada, deberemos pensar en primer lugar en una situación de hipermineralcorticis-

mo. De modo anecdótico, recordar también que el abuso de regaliz o el síndrome de Liddle (pseudohipoaldosteronismo) pueden cursar con estas características.

Nuestra paciente presenta una alcalosis metabólica hipopotasémica, con cloro urinario elevado y tensión arterial normal.

La anamnesis exhaustiva no orientaba a un abuso de diuréticos y, por tanto, no se realizaron mayores exploraciones, aunque en caso de duda, es posible la determinación de diuréticos en orina para descartar esta posibilidad.

Por tanto, nos planteamos el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Bartter y el síndrome de Gitelman. Tanto la presentación clínica, como los datos analíticos característicos del síndrome de Gitelman de hipocalciuria e hipomagnesemia, nos orientaron finalmente al diagnóstico de este síndrome.

Ambos síndromes comparten la característica de ser defectos tubulares autosómicos recesivos que cursan con alcalosis metabólica hipopotasémica con cloro urinario elevado y tensión arterial normal<sup>3</sup>. Sin embargo, existen diferencias tanto clínicas como biológicas que los diferencian. Mientras que el síndrome de Bartter debuta de forma temprana en la primera infancia<sup>4</sup>, el síndrome de Gitelman tiene una aparición algo más tardía, pudiendo debutar incluso en la edad adulta.

Los pacientes con síndrome de Gitelman presentan una clínica más leve, pasando de forma intermitente períodos de tiempo asintomáticos. Su clínica es bastante inespecífica, y no es raro que refieran una intensa astenia, junto con calambres en las extremidades y espasmos carpopedales<sup>5</sup>.

El manejo renal del calcio es también distinto en ambos síndromes. Mientras que los pacientes con síndrome de Bartter presentan hipercalciuria y ocasionalmente podemos incluso encontrarnos con nefrocalcinosis, el síndrome de Gitelman cursa característicamente con hipocalciuria, así como importantes pérdidas renales de Magnesio y por tanto hipomagnesemia, que se ha relacionado con la condrocalcinosis que en ocasiones ha sido descrita en estos pacientes, así como con la presencia de calcificaciones esclerocoroidales<sup>5,6</sup>.

La alteración se localiza en lugares diferentes del túbulo renal. En el síndrome de Bartter el defecto lo encontramos a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, concretamente en el cotransportador Na/K/Cl (tipo I), o bien en el canal apical de potasio de la rama ascendente del asa de Henle (tipo II). Han sido descritas otras dos alteraciones genéticas del síndrome de Bartter<sup>4</sup>. En el síndrome de Gitelman el defecto fundamental se encuentra a nivel del

túbulo contorneado distal, concretamente en el co-transportador Na/Cl sensible a las tiazidas.

En el fondo estas alteraciones reflejan una anomalía en el transporte de sodio en el túbulo distal, que es el responsable del resto de alteraciones electrolíticas. Por un lado, la inhibición de la reabsorción de NaCl a este nivel favorece la reabsorción de calcio, en parte porque los canales de calcio voltaje-dependiente se activan por hiperpolarización de la membrana de las células tubulares y en parte porque el descenso del sodio intracelular aumenta el flujo de calcio a través del intercambiador basolateral de Na/Cl. Por otro lado, la pérdida de magnesio, a través de los intercambiadores apicales de sodio y magnesio, estimula la secreción de hormona paratiroidea, con el consiguiente aumento de la reabsorción de calcio.

En cuanto al tratamiento, en algunas ocasiones será difícil conseguir niveles de magnesio plasmático estables, ya que altas dosis administradas vía oral suelen ocasionar episodios de diarreas que aumentan las

pérdidas de magnesio y potasio a nivel intestinal<sup>5</sup>. Además, los aportes elevados de Magnesio se ven seguidos de mayores pérdidas a nivel urinario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sherman RA, Eisinger RP: The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 247: 3121, 1982.
2. BD Rose, TW Post: Alcalosis metabólica en Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5ª ed. Marban. Madrid, 2002.
3. Shaer AJ: Inherited primary renal tubular hypokaliemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 322 (6): 316-332, 2001.
4. Martin Konrad, Martin Vollmer, Henny H Lemmink: Mutations in the Chloride Channel Gene CLCNKB as a Cause of Classic Bartter Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11: 1449-1459, 2000.
5. Monnens L, Bindels R, Grünfeld JP: Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1617-1619, 1998.
6. Bourcier T, Blain P, Massin P, Grünfeld JP, Gaudric A: Sclerochoroidal calcification associated with Gitelman syndrome. *Am J Ophthalmol* 128 (6): 767-768, 1999.