










Caso clínico

Hipokalemia de gradiente transtubular alto: una propuesta práctica para su enfoque

Rodolfo Torres ¹, Carlos Rosselli ¹, Carlos Olivares ¹, Orlando Olivares ¹, Paola M. Rumpf ² y Cristian Pulido-Medina  ^{2,3}

¹Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de San José, Bogotá D.C., Colombia.

²Residente de primer año de medicina interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

³Investigador externo. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Sede Tunja, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Grupo de Investigación ACEMED-UPTC, Tunja, Colombia.

Cómo citar: Torres R, Roselli C, Olivares C, Olivares O, Rumpf P, Pulido-Medina C. Hipokalemia de gradiente transtubular alto: una propuesta práctica para su enfoque. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021 8(2), e498. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.498>

Resumen

El potasio es un ion de predominio intracelular involucrado en múltiples funciones esenciales para mantener la homeostasis celular. Por lo anterior, sus concentraciones a nivel plasmático se encuentran estrechamente reguladas mediante el sistema renal y endocrino, además de estar afectado ante situaciones como la acidosis, cambios en la osmolaridad plasmática y concentración de otros electrolitos. La hipokalemia es un trastorno electrolítico común en la práctica clínica causado por el aporte inadecuado o pérdidas excesivas. Su enfoque diagnóstico requiere de una apropiada historia clínica que incluya antecedentes personales patológicos, farmacológicos, y un examen físico detallado con determinación del estado de volemia e hidratación del paciente, así como la medición de otros electrolitos a nivel plasmático y ocasionalmente en orina. El gradiente transtubular de potasio es una herramienta útil para direccionar posibles causas. Dentro de las causas de hipokalemia de gradiente transtubular elevado se encuentra el síndrome de Bartter.

Palabras clave: Hipokalemia, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman.

Recibido:

29/Jul/2020

Aceptado:

14/Ene/2021

Publicado:

26/Jul/2021

✉ **Correspondencia:** Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Calle 24 # 5-63, Tunja, Boyacá, Colombia. cristianandres.pulido@gmail.com



High transtubular gradient hypokalemia: a practical proposal for its focus

Abstract

Potassium is a predominantly intracellular ion involved in multiple essential functions to maintain cellular homeostasis. Therefore, its variations at the plasma level are tightly regulated by the renal and the endocrine systems; in addition to being affected by situations such as acidosis, changes in plasma osmolality and concentration of another electrolytes. Hypokalemia is a common electrolyte disorder in clinical practice affected by reporting excessive damage or loss. Its diagnostic approach requires a complete medical record that includes personal pathological and pharmacological information, a specific physical examination with certain conditions like patient's blood volume and hydration status, as well as the measurement of other electrolytes at the plasma level and occasionally in urine. The transtubular potassium gradient is a useful tool to address possible causes. Bartter syndrome is one of the causes of elevated transtubular gradient hypokalemia.

Keywords: Hypokalemia, Bartter syndrome, Gitelman syndrome.

Introducción

La hipokalemia es uno de los trastornos hidroelectrolíticos encontrados con mayor frecuencia en la práctica clínica. Su incidencia varía de acuerdo a la población de estudio, siendo menor del 1% en adultos con función renal normal que no utilizan diuréticos [1]. Al tratarse de un ion predominantemente intracelular, cuya concentración se encuentra regulada por diferentes mecanismos fisiológicos como lo son hormonas, concentración de otros electrolitos, presencia de hiper celularidad, y función renal conservada entre otras variables [1, 2], existe una amplia variedad etiológica que puede asociarse con el desarrollo de dicho trastorno.

Paciente de aproximadamente 40 años, quien asiste al servicio de urgencias del hospital San José de Bogotá

La documentación de pérdidas renales o extrarrenales se convierten en un punto clave al momento de realizar un enfoque diagnóstico, el cual requiere de una historia clínica completa y de un examen físico detallado con énfasis en el estado de hidratación, así como la ayuda de paraclínicos que complementen, por ejemplo, el estado ácido base del paciente [1].

Caso clínico

Paciente de aproximadamente 40 años, quien asiste al servicio de urgencias del hospital San José de Bogotá por cuadro de diarrea de alto gasto, acompañado de deshidratación, astenia, adinamia y espasmos musculares generalizados posterior a haber culminado ciclo de quimioterapia. Dentro de sus antecedentes tiene diagnóstico de carcinoma de células en anillo de sello a nivel de recto con criterios de irrecabilidad tras intervención quirúrgica, así como manejo con quimioterapia de finalidad citorreductora, la cual incluye 5-fluorouracilo, oxaliplatino, fosaprepitant y pegfilgrastim.

El examen físico revela que el paciente tiene baja talla y bajo peso, facies triangular e hiperpigmentación generalizada, cifras tensionales en límite inferior de la normalidad y signos de deshidratación grado II, por lo que se inicia manejo de hidratación endovenosa con cristaloides y se toman paraclínicos iniciales que evidencian hiponatremia hipoosmolar hipovolémica, hipocalcemia moderada, hipomagnesemia e hipokalemia severas, y cambios electrocardiográficos con prolongación de QTc; gases arteriales reflejan alcalosis metabólica no compensada con elevación de lactato; leucocitosis, neutrofilia y azoados dentro de límites normales.

En el reporte del coproscópico se aíslan trofozoítos de amebas en materia fecal. Ante el diagnóstico de gastroenteritis infecciosa amebiana se prescribe tratamiento con metronidazol con lo cual se resuelven los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, la evolución paraclínica del paciente es pobre, persistiendo con requerimiento de infusión endovenosa de potasio y magnesio, por lo que se solicitan laboratorios para medir electrolitos en orina, así como estudios de extensión en busca de etiología basado en la sospecha de una pérdida renales. Estos resultados están descritos en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Electrolitos en sangre y orina

	Suero	Orina de 24 horas
Calcio	8,6 corregido mg/dl	349,6 mg/día (Ref. 100-300 md/d)
Sodio	132 mmol/L	213,5 mmol/día (Ref. 40-220 mmol/d)
Potasio	2,2 mmol/L	192,7 mmol/día (Ref. 25-125 mmol/d)
Cloro	92 mmol/L	208 mEq/día (Ref. 110-250 mEq/d)
Magnesio	0,8 mg/dl	29 mg/día (Ref. 73-122 mg/d)
Osmolaridad	268 mOsm/kg	331 mOsm/kg

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Estudios adicionales

Variable	Valor
Potasio en orina parcial	23,8 mmol/L
Gradiente transtubular de potasio (TTKG)	8,76
Sodio en orina parcial	121 mmol/L (30-90 mml/L)
Creatinina	0,8 mg/dl
BUN	12 mg/dl
Uroanálisis	Isostenuria, pH 8,0; sin proteinuria.
Ácido úrico	2,4 mg/dl (Ref. 3,5 – 8,5 mg/dl)
Gases arteriales	pH 7,53 pO ₂ 95 pCO ₂ 30 HCO ₃ 27,3 Be ⁺ 2,4 Lactato 2,8
Niveles de aldosterona	103,2 pg/ml (Valor normal: 29,4 - 313 pg/ml)
Niveles de renina	157,8 uUI/ml (Valor normal: 2,8 - 26 uUI/ml)
Cortisol AM y PM	4,5 ug/dl / 11,4 ug/dl normales
Complemento C3	125 mg/dl (Valor normal: 88 - 165 mg/dl)
Complemento C4	<8 mg/dl (Valor normal: 14 - 44 mg/dl)
TSH	10,5 uUI/ml (Valor normal: 0,465 – 4,68 uUI/ml)
T4 libre	9,75 pmol/L (Valor normal: 10 - 28 pmol/L)
Antiperoxidasa	0,45 UI/ml (Valor normal: menor de 5,61 UI/ml)
Ecografía renal y de vías urinarias	Dentro de límites normales.

Fuente: elaboración propia.

Al ampliar la historia clínica del paciente, este manifiesta haber tenido espasmos musculares severos aproximadamente desde los 18 años tras la ingesta de alcohol y de realizar ejercicio. A partir de los 26 años, los episodios se tornaron más frecuentes e intensos. Recientemente han incrementado posterior a cada ciclo de quimioterapia. Dentro de su historia familiar, el paciente expresa tener una hermana con antecedentes de hipokalemia severa y un diagnóstico de síndrome de Gitelman confirmado mediante estudio genético.

Finalmente, nos encontramos frente a un paciente normotenso, con hipokalemia persistente acompañada de alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalciuria, gradiente transtubular de potasio elevado y niveles elevados de renina, por lo que se sospecha como diagnóstico diferencial el síndrome de Bartter clásico o tipo III en contraposición menos probable al síndrome de Gitelman, para lo cual, en acompañamiento con el grupo de genética humana intra-hospitalario, se solicitó un panel de secuenciación genética y MLPA para los genes SCL12A3, BMPR1A, SMAD4, CLCNKB, BSND, MAGED2, SCL12A1, KCNJ1, y CLCNKA.

Se inició el tratamiento con un inhibidor de receptor de mineralocorticoides como ahorrador de potasio. También se utilizó un diurético tipo tiazida, dada la presencia de hipercalcemia e hipocalcemia. Finalmente se logró conseguir niveles seguros de estos iones y continuar con su reposición oral, acompañados de una dieta rica en potasio, según indicación de nutrición clínica.

Discusión

El potasio tiene una distribución en plasma baja (3,5-5 meq/l), siendo aproximadamente el 2 % de su valor corporal total, mientras que el 98 % restante se encuentra a nivel intracelular (140 meq/l), donde está encargado de procesos celulares fundamentales, dentro de los cuales se destaca el intercambio de sustancias a través de la membrana celular mediante cambios de gradientes, tanto electroquímicos como de concentración [1]. Por lo anterior, su homeostasis requiere una ingesta adecuada del mismo, que en promedio suele ser de 3.500 mg/día (90 mmol), siendo eliminado, preferencialmente, a nivel renal (80 %), lo cual puede variar ampliamente hasta un mínimo de 15 mmol/día según las necesidades fisiológicas del organismo. Otra forma de excreción es a nivel gastrointestinal (15 %) y el porcentaje restante por el sudor (5 %) [2].

La regulación del contenido plasmático de potasio está bajo la influencia de múltiples factores. Situaciones como la acidosis, hiperglucemia, incremento de la osmolaridad sérica e incluso el ejercicio aumentan la pérdida celular de este electrolito hacia el espacio extracelular [1]. Adicionalmente, hormonas como las catecolaminas, la insulina y la aldosterona juegan un papel importante en la regulación del potasio sérico [1]. A nivel

Se deben exceptuar patologías que puedan causar redistribución o pseudo hipokalemia

renal, el túbulo contorneado proximal se encarga de la reabsorción de la mayoría del potasio filtrado (65-70 %), mientras que en la porción ascendente del asa de Henle la reabsorción (aproximadamente 25 %) está a cargo del cotransportador Na/K/2Cl cuyo funcionamiento está regulado críticamente por la disponibilidad de potasio a nivel del túbulo, para lo cual éste es reciclado mediante el canal apical de K que garantiza su disponibilidad. El asa de Henle cumple también un papel importante en la reabsorción de calcio y magnesio a través de mecanismos paracelulares secundarios impulsados por el gradiente electroquímico generado mediante la reabsorción de cloruro de sodio [3].

Lo anterior es importante al momento de valorar un paciente con hipokalemia, la cual se refiere a un valor sérico de potasio menor de 3,5 meq/l. Rara vez la falta de ingesta produce

hipokalemia, dado que este se encuentra dentro de la mayoría de los alimentos de una dieta occidental. Al enfrentarnos a un paciente con hipokalemia, posterior a descartar causas nutricionales, se deben exceptuar patologías que puedan causar redistribución o pseudo hipokalemia, como lo es la leucemia aguda por el aumento en el número de leucocitos anormales [1].

Una vez esto ha sido descartado, se deben considerar causas extrarrenales de pérdida de potasio, al ser éstas las más frecuentes, iniciando por las pérdidas gastrointestinales por emesis, diarrea, sondas nasogástricas, hasta el uso de laxantes. Continuando en la búsqueda, existe la posibilidad que se trate de una causa farmacológica, tal como el uso de insulina, beta-agonistas que hacen un intercambio con el potasio aumentando sus concentraciones intracelulares con la consecuente disminución en los niveles séricos del mismo. La administración de vitamina B12 o ácido fólico en anemias megaloblásticas también incorpora potasio en el crecimiento celular. Medicamentos como la piperacilina tazobactam, aminoglucósidos, diuréticos de asa, diuréticos tipo tiazida y cisplatino se han asociado con la inducción de hipokalemia, estos últimos por su capacidad de aumentar las pérdidas de potasio a nivel renal, la cual puede persistir incluso después de discontinuar el medicamento [1, 2].

En el caso de nuestro paciente, una vez diagnosticado el proceso infeccioso a nivel gastrointestinal, se inició el manejo con metronidazol, con el cual se logró la resolución de dichos síntomas. Sin embargo, ante la persistencia de hipokalemia, la cual fue resistente incluso a la terapia sustitutiva endovenosa, se debe plantear como probable causa el uso de fármacos de la quimioterapia como el 5- fluorouracilo y oxaliplatino, los cuales tienen en común como uno de sus efectos adversos la inducción de hipokalemia. Para este caso, se debe tener en cuenta la relación temporal entre el inicio del medicamento y los síntomas relacionados con hipokalemia, siendo característico el inicio de la manifestación de los síntomas en la juventud temprana.

Otro elemento por evaluar es la presencia de hipomagnesemia. Se estima que más del 50 % de las hipokalemias clínicamente significativas se asocian a la deficiencia de magnesio, lo cual causa refractariedad en el tratamiento con suplemento de potasio, ya sea oral o endovenoso [2]. El mecanismo por el cual el déficit de magnesio causa hipokalemia no está del todo dilucidado. Se propone que su disminución a nivel intracelular altera la bomba Na/K ATPasa con lo cual disminuye el ingreso de K intracelular, lo que, sumado a pérdidas gastrointestinales o renales, lleva a hipokalemia. Adicionalmente a nivel del túbulo contorneado distal y el túbulo colector, una vez el potasio ingresa a la célula a través de la bomba Na/K ATPasa, este es secretado a la luz tubular mediante los canales rectificadores de potasio apicales ROMK acoplados

a la despolarización generada por los canales ENaC que permiten la entrada de sodio. Las concentraciones intracelulares de magnesio constituyen un determinante en la secreción tubular de potasio mediada por ROMK, puesto que este inhibe el canal al bloquear su poro intracelular [2]. Ante un déficit de magnesio se pierde este mecanismo compensador con lo cual aumentan las pérdidas renales de potasio.

Una vez se han corregido las causas anteriormente mencionadas, o en caso de ausencia de las mismas dentro del algoritmo diagnóstico propuesto (figura 1), se propone solicitar valores de potasio en orina. Se considera que valores superiores de 20 mmol en orina de 24 horas o una relación potasio/creatinina en muestra aislada de orina >1 se relacionan con pérdidas renales del electrolito. El gradiente transtubular de potasio (TTKG) es una herramienta útil ya que la ecuación considera el efecto del manejo de agua renal en la concentración de potasio en orina [4]. En pacientes con hipokalemia secundaria a pérdidas extrarrenales de potasio, el TTKG cae por debajo de tres [4]. Por su parte, un TTKG mayor a cuatro se relaciona con pérdidas renales de potasio.

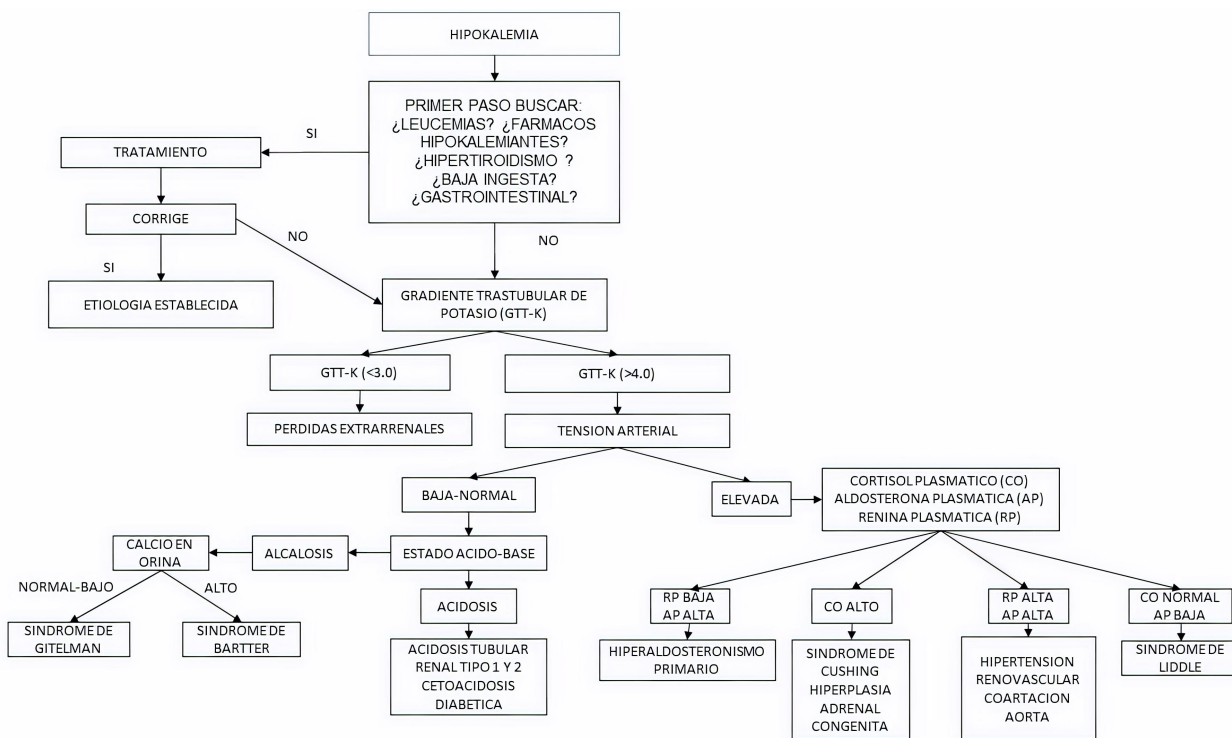


Figura 1. Algoritmo diagnóstico hipokalemia (cortisol plasmático (co); aldosterona plasmática (ap); renina plasmática (rp)).

Fuente: elaboración propia.

En el caso de nuestro paciente, como se explicó anteriormente, una vez se descartaron causas relacionadas con medicamentos y se corrigieron las pérdidas extrarrenales, se tomaron electrolitos en orina de 24 horas los cuales evidenciaron niveles de potasio elevado e hipercalcemia acompañada de hipomagnesemia, e hipocloremia junto con alcalosis metabólica y función renal normal. Los valores de renina plasmática se encontraron elevados con valores normales de aldosterona. En contexto de paciente con cifras tensionales dentro de límites normales, e incluso con tendencia a estar en límite inferior de normalidad, se consideró como la primera probabilidad diagnóstica el síndrome de Bartter clásico, aunque dada la hipomagnesemia severa es difícil diferenciar de síndrome de Gitelman, por lo que se necesitan estudios genéticos para determinar alteraciones puntuales [5].

El síndrome de Bartter fue descrito en 1962 como una enfermedad caracterizada por hipokalemia y alcalosis metabólica, asociada con hiperaldosteronismo e hiperplasia del aparato yuxtglomerular [3,6]. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, siendo una patología muy infrecuente estimada en un caso por cada millón de habitantes [7]

Actualmente se conoce que tiene una presentación fenotípica prenatal y clásica, o genotípicamente encontramos 5 tipos de alteración genéticas. En el caso de la clásica o tipo 3 puede ser indistinguible del síndrome de Gitelman, a tal punto que algunos autores lo incluyen como un fenotipo más del síndrome de Bartter [3]. Es característico que los pacientes de la variante clásica, así como el síndrome de Gitelman, tengan alteraciones en el crecimiento, generalmente talla baja, con presión arterial normal o baja, y se sospecha en pacientes jóvenes donde ya se descartaron otras causas de hipokalemia [8].

Una patología muy infrecuente estimada en un caso por cada millón de habitantes

Los pacientes con síndrome de Bartter tipo III tienen mutación a nivel del canal basolateral de cloro ClC-Kb, codificado por el gen CLCNKB, expresado predominantemente a nivel del asa de Henle, del túbulo contorneado distal y de las células intercaladas del túbulo colector [3,5]. Se han identificado más de 75 mutaciones en el gen CLCNKB. Bajo condiciones fisiológicas, la reducción de la concentración de cloro a nivel de las células de la mácula densa en el aparato yuxtglomerular indica disminución en la filtración glomerular, lo cual genera la activación del eje renina angiotensina aldosterona (RASS) [3].

En el caso de los pacientes con el síndrome de Bartter, la pobre reabsorción de cloro en los túbulos distales es medido a nivel de la mácula densa como una detección de volumen

anormal, desacoplando el control de la filtración al estado de volemia del paciente. A la vez, el aumento en la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX2) estimula el aumento de prostaglandina E2 (PGE2), lo que resulta en la dilatación arteriolar aferente y el aumento en la liberación de renina plasmática [3]. Es así como los AINES están indicados dentro del manejo de estos pacientes.

Para su tratamiento, los suplementos de cloruro de potasio son preferidos sobre las sales debido a la coexistencia con deficiencias de cloro. La inhibición del eje renina angiotensina aldosterona a través de la espironolactona, la cual actúa como un antagonista específico de aldosterona a nivel del túbulo contorneado distal, disminuye la excreción de potasio renal [9]. Esto se puede acompañar del uso de amiloride, el cual reduce la excreción de potasio e hidrogeniones, así como de triamtereno para disminuir las pérdidas de calcio.

Conclusiones

El enfoque de la hipokalemia de gradiente transtubular elevado es un reto en la práctica clínica debido a las múltiples causas que pueden llevar a este trastorno hidroelectrolítico, y que se pueden encontrar varias de ellas en un mismo paciente (como en el caso descrito), por lo que se deben seguir algoritmos diagnósticos con el fin de llegar a dar tratamiento a cada una de las posibles etiologías de los pacientes.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Contribución de los autores

Rodolfo Torres S: investigación, escritura (manuscrito original), escritura (revisión y edición); Carlos Rosselli: investigación, escritura (manuscrito original), escritura (revisión y edición); Carlos Olivares: investigación, escritura (manuscrito original), escritura (revisión y edición); Orlando Olivares: investigación, escritura (manuscrito original), escritura (revisión y edición); Paola M. Rumpf: investigación, escritura (manuscrito original), escritura (revisión y edición); Cristian Pulido-Medina: investigación, escritura (manuscrito original), metodología, visualización, escritura (revisión y edición).

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de interés respecto a la publicación y divulgación del presente artículo.

Financiación

La presente investigación tipo caso clínico, no tuvo financiación externa; fue financiado por los autores.

Referencias

- [1] Johnson RC, Feehally J, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018, c2019; 9:111-23. ↑Ver páginas 2, 5, 6
- [2] Huang C-L, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2649-52. ↑Ver páginas 2, 5, 6, 7
- [3] Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:291-301. ↑Ver páginas 5, 8, 9
- [4] Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1184-90. ↑Ver página 7
- [5] Ho JM-W, Juurlink DN, Cavalcanti RB. Hypokalemia following polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy in older hospitalized patients with significant comorbidities. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):466-70. ↑Ver página 8
- [6] Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med*. 1962;33(6):811-28. ↑Ver página 8
- [7] Lee BH, Cho HY, Lee H, Han KH, Hank HG, Ha IS, et al. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1516-21. ↑Ver página 8
- [8] Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand P-Y, Simian C, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2540-52. ↑Ver página 8
- [9] Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol*. 2015;5(2):55-61. ↑Ver página 9