

Abordaje diagnóstico de la hipokalemia recurrente

A propósito de un síndrome de Gitelman en una adulta joven

Diagnostic approach to recurrent hypokalemia Regarding Gitelman syndrome in a young adult woman

DANIEL ALBERTO HERNÁNDEZ-MEJÍA • ARMENIA (COLOMBIA)

CHRISTIAN CAMILO FIGUEROA-MILLÁN • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3156>

Resumen

Se presenta el caso de una paciente con múltiples episodios de debilidad, secundaria a hipokalemia grave, asociada a alcalosis metabólica. Se expone el abordaje que en este caso deriva en el diagnóstico de síndrome de Gitelman (SG), una enfermedad que en Colombia es considerada como huérfana. Durante el desarrollo del caso, se abordan aspectos clínicos del SG como los criterios diagnósticos, el tratamiento, el fenotipo de presentación y el pronóstico. (*Acta Med Colomb* 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3156>).

Palabras claves: *alcalosis metabólica, hipokalemia, síndrome de Gitelman.*

Abstract

We present the case of a patient with multiple episodes of weakness secondary to severe hypokalemia, associated with metabolic alkalosis. We discuss the approach that led to the diagnosis of Gitelman syndrome (GS) in this case, which is considered to be an orphan disease in Colombia. In presenting this case, we address clinical aspects of GS like the diagnostic criteria, treatment, phenotypic presentation and prognosis. (*Acta Med Colomb* 2024; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.3156>).

Keywords: *metabolic alkalosis, hypokalemia, Gitelman syndrome.*

Dr. Daniel Alberto Hernández-Mejía: Médico Internista. IPS Virrey Solís y Hospital la Misericordia. Armenia (Colombia); Dr. Christian Camilo Figueroa-Millán: Médico Internista-Nefrólogo. Nefrólogo de nefroprotección en IPS SIES Salud. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dr. Christian Camilo Figueroa-Millán. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-Mail: figueroa.christian@outlook.com
Recibido: 08/III/2024 Aceptado: 04/VII/2024

Introducción

La hipokalemia es un trastorno hidroelectrolítico frecuente, con un espectro de gravedad que abarca desde casos asintomáticos hasta potencialmente fatales. En la mayoría de las ocasiones es posible identificar la causa de la hipokalemia con una adecuada historia clínica, lo cual permite establecer medidas de tratamiento orientadas a dos objetivos: restablecer la alteración electrolítica y manejar la causa para prevenir la recurrencia.

A propósito de la hipokalemia crónica recurrente, se presenta el abordaje diagnóstico planteado en una paciente adulta con este trastorno, que derivó en la confirmación de un síndrome de Gitelman (SG). El SG es una enfermedad con una baja prevalencia y una amplia heterogeneidad en el fenotipo de presentación (1). Se caracteriza principalmente por la presencia de hipokalemia, alcalosis metabólica (AM), hipomagnesemia y presiones arteriales normales o bajas. Debido a la variabilidad en la presentación, se requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico y ejecutar el tratamiento de forma temprana, con el fin de

disminuir las complicaciones de los trastornos electrolíticos crónicos e impactar de manera positiva en la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad.

Presentación de caso

Mujer de 37 años con antecedentes de hipotiroidismo primario controlado y carcinoma escamocelular queratinizante bien diferenciado, a nivel costal derecho, manejado quirúrgicamente. Tiene historia familiar de cáncer de colon, linfoma de Hodgkin y muerte temprana en la madre por cáncer de mama. La paciente es valorada en la consulta externa por episodios recurrentes de debilidad muscular progresiva, secundarios a hipokalemia grave, que requiere abordaje intrahospitalario. Las cifras tensionales durante el seguimiento son normales. La fuerza muscular y la sensibilidad han estado conservadas durante las valoraciones. Considerando la recurrencia, se solicitan estudios iniciales para el abordaje de la hipokalemia (Tabla 1).

El resultado de los primeros paraclínicos muestra hipokalemia moderada asociada a AM, hipomagnesemia,

Tabla 1. Bioquímica sanguínea y urinaria.

Laboratorio	Valor de la paciente	Valor de referencia
Potasio	2.6 mEq/L	3.5 – 5.2 mEq/L
Calcio	9.6 mg/dL	8.6 – 10.2 mg/dL
Sodio	133 mEq/L	135-145 mEq/L
Magnesio	1.37 mg/dL	1.56 – 2.56 mg/dL
TSH	3.8 μ U/mL	0.4 – 4.5 μ U/mL
pH urinario	7,0	4.6-8
Densidad urinaria	1.002 g/mL	1.005-1030 g/mL
pH arterial	7.5	7.35 – 7.45
Presión parcial de CO ₂ arterial	32 mm de Hg	32-42 mm de Hg
Bicarbonato arterial	25 meq/L	22-24 meq/L
Normetanefrina en orina de 24 h	220 μ g	< 900 mcg/24 h
Metanefrinas en orina de 24 h	109 μ g	< 400 mcg/24 h
Cortisol sérico 8 am	12.26 μ g/dL	5-25 μ g/dL
Actividad de renina plasmática	22.04 ng/mL/h	<1 ng/mL/h
Aldosterona sérica	8 ng/mL	7-30 ng/mL
Sodio urinario	68 mEq/L	50-130 mEq/L
Potasio urinario	194 mEq/L	15-50 mEq/L

Siglas: TSH: hormona estimulante de la tiroides; CO₂: dióxido de carbono; ARP: actividad de renina plasmática

hipostenuria, incremento en la excreción urinaria de potasio y actividad de renina plasmática (ARP) aumentada. Ante la ausencia del consumo de diuréticos, pérdidas gastrointestinales y un buen control del hipotiroidismo, se plantea la posibilidad de hipokalemia secundaria a pérdidas renales.

Como abordaje terapéutico, se inicia la reposición de potasio oral asociado a diurético ahorrador de potasio. A su vez, se inicia cloruro de magnesio (600 mg/d) para corregir la hipomagnesemia. Un reto con la paciente fue lograr la dosis terapéutica de la eplerenona (50 mg/d) debido a la hipotensión con la titulación, que se superó con el aumento en la ingesta de sodio.

Se realizan estudios genéticos que reportan dos variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *SLC12A3* (*c.595_596delAA*; *c.2221G>Ap.(Lys199fs)(;)p.(Gly741Arg)*), confirmando el SG. Hasta el momento, se ha logrado mantener libre de hospitalización a la paciente por trastornos electrolíticos.

Discusión

La hipokalemia puede ser secundaria a baja ingesta de potasio, pérdidas renales, pérdidas extrarrenales o por aumento del transporte intracelular de potasio. Como se evidencia en el caso, las pérdidas extrarrenales eran poco

probables. En este escenario, la fracción excretada de potasio podría orientar la causa de la hipokalemia, pues cuando esta se encuentra en un valor mayor a 13 mEq/g (1.5 meq/mol) confirma la pérdida renal de potasio (K) (2). En este caso, no se disponen de fracciones excretadas de electrolitos urinarios, debido a que la paciente recibía diuréticos antes de la valoración del potasio urinario. Por lo que se continuó el manejo con eplerenona dando prioridad al tratamiento de la hipokalemia.

Por otro lado, la hipostenuria evidenciada en el uroanálisis podría explicarse por el efecto de la eplerenona. Este medicamento tiene la capacidad de disminuir la concentración urinaria. Sin embargo, teniendo en cuenta que la paciente tomaba una dosis baja e irregular del medicamento por hipotensión, se consideró que la hipostenuria reflejaba una alteración en la función tubular en uno o varios segmentos anatómicos que impedirían generar un efecto compensatorio al ejercido por la eplerenona en el túbulo colector.

Debido a las limitaciones antes mencionadas, se planteó seguir el algoritmo diagnóstico de la hipokalemia asociada con AM con el fin de establecer la causa. Este algoritmo propone dividir a los pacientes según la presencia o no de hipertensión arterial (HTA). Al no cursar con HTA se descartó la posibilidad de que se tratará de un síndrome de Liddle o un hiperaldosteronismo primario; como lo demuestra una relación de aldosterona/actividad de renina plasmática normal. Posteriormente, se plantea evaluar causas dependiendo de la edad de inicio del cuadro clínico. En este caso, al ser una adulta joven se consideró como primera posibilidad el SG y se descartaron causas de instauración neonatal o en la infancia temprana como el síndrome de HELIX, síndrome de EAST o síndrome de Bartter (3). Además, se descartaron mutaciones en el gen *HNF1-beta* por ausencia de contexto clínico

El SG presenta una prevalencia estimada en la literatura de 1-10 casos por cada 40 000 personas (1), por lo que se considera una enfermedad huérfana (4). Esto podría explicar por qué no se plantea con frecuencia como diagnóstico diferencial en el escenario de pacientes con hipokalemia persistente. Esta enfermedad es considerada una tubulopatía perdedora de sal con un patrón de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por trastornos bioquímicos y clínicos como hipokalemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipocalciuria y presiones arteriales normales o bajas, con un fenotipo de presentación variable (1). Es importante recordar que la hipocalciuria asociada a la hipomagnesemia es altamente predictiva del SG, aunque la presencia de hipocalciuria es muy variable (5).

La base fisiopatológica de los trastornos electrolíticos en el SG implica un conocimiento de la fisiología tubular. La hipokalemia es explicada por mecanismos fisiopatológicos múltiples, como el hiperaldosteronismo secundario y aumento en el gradiente de sodio (Na) al túbulo colector, que a su vez estimula la excreción de potasio por los canales Maxi-K activados por calcio y renal *outer medullary K chan-*

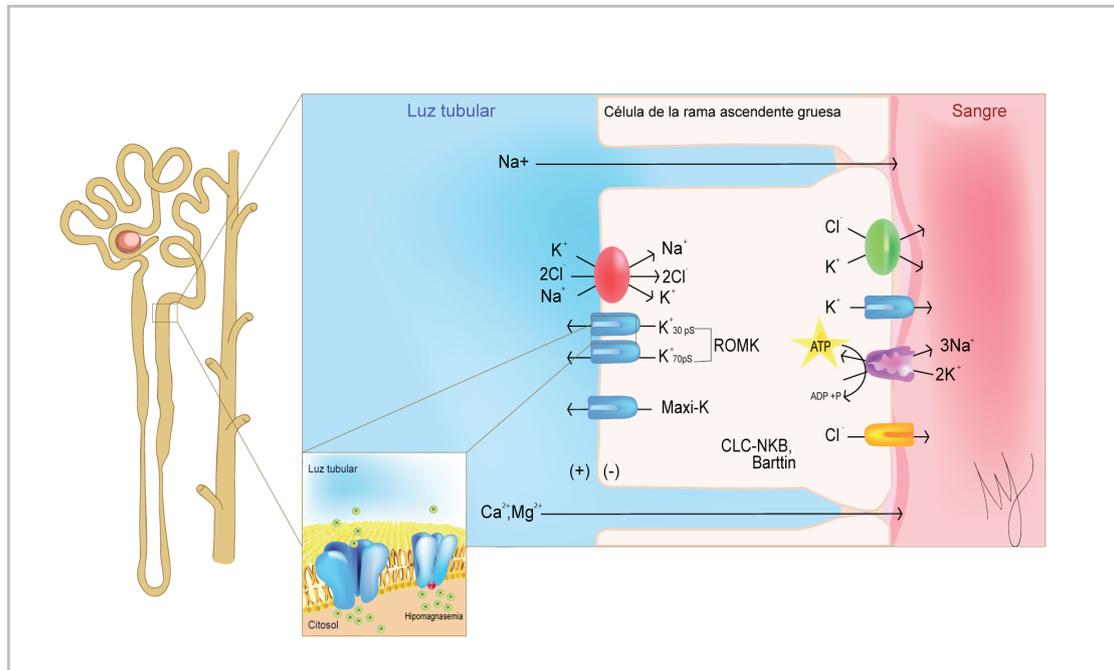


Figura 1. Magnesio y ROMK. El Magnesio actúa como un inhibidor del canal ROMK al unirse a su porción citosólica. En casos de hipomagnesemia, se pierde la regulación y favorece la hipokalemia.

nel (ROMK). Por otro lado, la hipomagnesemia puede ser secundaria a la regulación a la baja de los canales transient receptor potential cation channel subfamily M member 6 (TRPM-6) por atrofia tubular. Además, la hipomagnesemia puede ser causa de hipokalemia refractaria (Figura 1) (6). Asimismo, la pérdida de cloruro de sodio (NaCl) conlleva a hipovolemia con absorción pasiva de calcio en el túbulo proximal, llevando a hipocalciuria. Finalmente, la kaliuresis aumentada conlleva a mayor intercambio de H⁺ por K⁺ en canal H⁺-K ATPasa y al desarrollo de alcalosis metabólica (7).

En el caso presentado, la paciente manifiesta debilidad muscular; uno de los síntomas más reportados en la literatura. Asimismo, las alteraciones electrolíticas encontradas corresponden a las descritas en algunas series de casos (8). No obstante, lo llamativo es que para el momento en que se determinaron los electrolitos, la paciente estaba recibiendo tratamiento con potasio oral. Adicionalmente, en la paciente existe una adecuada correlación clínica con las alteraciones electrolíticas, sin síntomas residuales posteriores a la corrección electrolítica. Dicha corrección se logra hasta el momento con: suplencia oral de potasio, diurético ahorrador de potasio y aumento en el consumo de sal.

El SG es un reto diagnóstico no solo por la heterogeneidad de la presentación sino también porque no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados. Muestra de dicha heterogeneidad es que a uno de los hermanos de la paciente se le documentó las mismas variantes patogénicas y hasta el momento no tiene manifestaciones clínicas compatibles con el SG. En un intento para superar esta barrera, en 2017 la organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes

(KDIGO) propuso unos criterios diagnósticos que deberán ser evaluados y validados en estudios clínicos (1).

Considerando que el SG es una enfermedad huérfana, no se cuenta en la actualidad con una casuística significativa que permita entender la historia natural de la enfermedad, las metas del tratamiento o su impacto a largo plazo. Algunas complicaciones asociadas incluyen condrocalcinosis, arritmias ventriculares, calcificaciones esclerocoroidales (1) e incluso enfermedad renal crónica; atribuida, entre otros aspectos fisiopatológicos, a la nefritis tubulointerstitial (9).

La mayoría de las recomendaciones actuales con respecto al tratamiento del SG se sustentan en recomendaciones de expertos, y están orientadas a la reposición de los trastornos electrolíticos. El tratamiento debe ser individualizado, con el fin de conciliar el nivel de corrección de la alteración bioquímica, la resolución de los síntomas y la calidad de vida de cada paciente.

La vía de corrección del potasio dependerá de la gravedad del trastorno. Existen diferentes formas de presentación con características particulares (10,11) (Tabla 2). En el caso del SG se prefiere realizar la reposición con cloruro de potasio (CIK), dado que el cloruro es el principal anión excretado en esta enfermedad, el tratamiento de la hipocloremia mejora la alcalosis metabólica y la eficacia del CIK es 60% mayor al compararla con otras formas farmacéuticas de potasio en el escenario de la AM (11–13).

La reposición de magnesio puede realizarse por vía oral y todas las formas farmacéuticas son efectivas. Sin embargo, los efectos secundarios difieren en cada forma farmacéutica, principalmente a nivel gastrointestinal (Tabla 2).

Tabla 2. Formas farmacéuticas del potasio y magnesio.

Potasio (K)				
Dosis recomendada	40 mEq/día de CIK (en dosis divididas)			
Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración de potasio	Comentario	
Cloruro de potasio	Ampollas	20 mEq/10cc	Puede administrarse por sonda de alimentación enteral	
	Granulado	10 mEq/1.5g de sal	Puede ser conseguido en el mercado como sal dietética: 1 cucharada rasa = 50 a 65 mEq.	
	Tabletas/cápsulas de liberación programada	10 - 20 mEq	Riesgo bajo de ulceración gastrointestinal. No disponible en Colombia.	
Cloruro de magnesio	Jarabe	10 mEq/5cc	Alto costo.	
	Cápsulas	10 mEq/cápsula	Las preparaciones magistrales pueden tener problemas logísticos para mantener la continuidad del tratamiento.	
Magnesio (Mg)				
Dosis recomendada	240-1000 mg (20-80 mEq) de magnesio elemental en una a dos dosis por día.			
Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración de potasio	Cantidad de Mg (mEq)	Comentarios
Cloruro de magnesio	Cápsulas	100 mg	8.3	Preparación de liberación sostenida. (menos efectos secundarios)
Magnesio (cloruro y óxido) + Fosfato de calcio + Vitamina D3	Cápsulas	29.9 mg (cloruro) 90.45 mg /óxido	10	Contiene óxido de magnesio (diarrea más frecuente)
Cloruro de mg colágeno + vitamina D3	Cápsulas	100 mg	8.3	Menos efectos secundarios
Magnesio (citrato, lactato, aspartato)	Cápsulas	100 mg	8.3	
Lactato de mg	Comprimidos	200 mg	16.6	Preparación de liberación sostenida (menos efectos secundarios)

Los objetivos del tratamiento deberán individualizarse en función de la respuesta clínica de cada paciente. Se menciona en la literatura un objetivo de K sérico de 3 mEq/L y para el Mg de 1.22 mg/dL (12).

El pronóstico del SG depende del fenotipo de presentación. Por ello, es fundamental que toda persona con SG reciba consejería genética y tenga acceso al diagnóstico prenatal en casos graves. En la actualidad, aún hay campos de investigación relacionados con el SG, como la definición de criterios diagnósticos universales, las causas de la heterogeneidad fenotípica, la discordancia clínica y paraclínica, y la realización de paneles genéticos (que permitan establecer el diagnóstico de SG y sus diagnósticos diferenciales).

Conclusión

El síndrome de Gitelman es una patología de muy baja ocurrencia, con gran variabilidad de presentación y con acceso limitado a pruebas genéticas para su confirmación. Por lo cual, es importante reconocer las claves clínicas y bioquímicas que permitirían aumentar el nivel de sospecha de esta enfermedad, entre las que se destacan: hipokalemia con alcalosis, hipomagnesemia y presiones arteriales normales-bajas.

Aún existen muchos campos de incertidumbre en esta patología que deben ser evaluados en estudios de investigación, con el fin de mejorar la calidad de atención para los pacientes con SG. Para el caso en particular de la paciente de la que trata el presente reporte, el abordaje terapéutico le permitió disfrutar de un periodo de vacaciones después de tres años.

Agradecimientos

Agradecemos a la doctora Carol Zarate-Ardila por su contribución en la corrección de estilo y aportes en el proceso de redacción de este artículo. Asimismo, los autores agradecen la participación de la doctora María José Muñoz Alvis en la idea y diseño de la figura incluida en este artículo.

Referencias

- Blanchard A, Bockenhauer 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.
- Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician.* 2015;92(6):487-95.
- Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2023;38(3):651-62.
- Ministerio de salud y protección social. Resolución número 023 de 2023 [Internet]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnpkacpajpglelfndmkaj/>

https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20023%20de%202023.pdf

5. **Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC, Kömhoff M, Peters M, Waldegger S, et al.** Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(4):R782-795.
6. **Huang CL, Kuo E.** Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol JASN.* octubre de 2007;18(10):2649-52.
7. **Filippatos TD, Rizos CV, Tzavella E, Elisaf MS.** Gitelman syndrome: an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities. *Int Urol Nephrol.* enero de 2018;50(1):91-6.
8. **Ungaro CM, Odstrcil-Bobillo MS, Russo PM.** Gitelman syndrome. *Medicina (Mex).* 2020;80(1):87-90.
9. **Walsh SB, Unwin E, Vargas-Poussou R, Houillier P, Unwin R.** Does hypokalaemia cause nephropathy? An observational study of renal function in patients with Bartter or Gitelman syndrome. *QJM Mon J Assoc Physicians.* noviembre de 2011;104(11):939-44.
10. **Kim GH, Han JS.** Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron.* 2002;92 Suppl 1:28-32.
11. **Gennari FJ.** Hypokalemia. *N Engl J Med.* 1998;339(7):451-8.
12. **Gallagher H, Soar J, Tomson C.** New guideline for perioperative management of people with inherited salt-wasting alkaloses. *Br J Anaesth.* 2016;116(6):746-9.
13. **Brenner and Rector's.** El riñón [Internet]. 2021.ª ed. *Elsevier*; 2860 p. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491138969000177>

