

## Síndrome de pseudo-Bartter como presentación inicial de fibrosis quística.

**Autores:**

**Dra. Virginia E. Díaz A.** <sup>1</sup>  
**Dr. Marco A. Donato B.** <sup>2</sup>  
**Dr. José E. Dutari V.** <sup>2</sup>  
**Dra. Cristina Ortega de Brawerman** <sup>3</sup>  
**Dr. Lander González** <sup>3</sup>  
**Dr. Florencio A. McCarthy W.** <sup>4</sup>  
**Dra. Angie F. Donado E.** <sup>4</sup>  
**Dr. Héctor R. González** <sup>5</sup>

Recibido para publicación: 16 Junio 2017

Aceptado para publicación: 10 Septiembre 2017

### Resumen

Las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística comprometen diferentes órganos; siendo los sistemas respiratorio y gastrointestinal los más frecuentemente afectados. Puede presentarse como un desequilibrio ácido-base y electrolítico conocido como síndrome de pseudo-Bartter que se define como un episodio de deshidratación con alcalosis metabólica hipoclorémica hiponatrémica e hipocalémica en ausencia de alteración tubular renal.

Se presenta el caso clínico de un lactante menor masculino de cuatro meses con dos hospitalizaciones previas por deshidratación moderada y desequilibrio hidroelectrolítico con hiponatremia. La tercera hospitalización fue el 27 de enero de 2017 por 20 días. En esta ocasión fue admitido por gastroenteritis aguda, con deshidratación moderada, desequilibrio hidroelectrolítico, y observación por un trastorno metabólico. Por presentar deshidratación con alcalosis metabólica hipoclorémica hiponatrémica e hipocalémica sin tubulopatía renal se diagnosticó síndrome de pseudo Bartter y se sospechó fibrosis quística que se corroboró con medición de electrolitos en sudor y análisis molecular de las mutaciones.

**Conclusión:** Debe considerarse el diagnóstico de fibrosis quística en un niño, sobre todo menor de dos años, con deshidratación, alcalosis metabólica hiponatrémica hipoclorémica aunque no haya presentado síntomas respiratorios o gastrointestinales típicos de la enfermedad. El diagnóstico temprano es fundamental para mejorar el pronóstico y la sobrevida a largo plazo.

**Palabras clave:** deshidratación, alcalosis metabólica hipoclorémica, síndrome de pseudo Bartter, fibrosis quística.

<sup>1</sup> Pediatra- neumóloga. Servicio de Neumología. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá, República de Panamá.  
Correo electrónico: vedadiaz@gmail.com

<sup>2</sup> Pediatra Neumólogo. Servicio de Neumología. Hospital del Niño DRJRE. Panamá, Rep. de Panamá.

<sup>3</sup> Pediatra. Servicio de Pediatría. Departamento de Medicina. Hospital del Niño DRJRE. Panamá, Rep de Panamá

<sup>4</sup> Pediatra Nefrólogo. Servicio de Nefrología. Hospital del Niño DRJRE. Panamá, Rep. de Panamá

<sup>5</sup> Residente de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Niño DRJE. Panamá, Rep. de Panama.

## Abstract:

The clinical manifestations of cystic fibrosis may involve multiple organs. Although the respiratory and gastrointestinal are the most commonly affected systems, it can present as an acid-base and electrolyte imbalance called pseudo-Bartter syndrome which is defined as an episode of dehydration with metabolic alkalosis with hyponatremia, hyponatremia and hypokalemia in the absence of renal tubular pathology. We report a case of a 4-month-old male infant with 2 previous episodes of moderate dehydration and hydroelectrolyte imbalance with hyponatremia. He was admitted on January 27<sup>th</sup> 2017 for 20-days hospital stay. On his 3<sup>th</sup> hospitalization, he was admitted with acute gastroenteritis, moderate dehydration, hydroelectrolyte imbalance, and probable metabolic disorder. Due to the presence of metabolic hypochloremic alkalosis with hyponatremia and hypokalemia without renal tubulopathy, Pseudo Bartter Syndrome was diagnosed and cystic fibrosis was suspected and corroborated later with the measurement of sweat electrolytes and molecular analysis of mutations.

**Conclusion:** The diagnosis of cystic fibrosis must be suspected in a child, especially those under 2 years old, with hyponatremic hypochloremic, hypokalemic metabolic alkalosis dehydration should be considered even in the absence of respiratory or gastrointestinal symptoms, which are typically present in this disease. An early diagnosis is essential to improve the prognosis and long term survivor.

**Keywords:** dehydration, metabolic alkalosis with hypochloremia, pseudo Bartter syndrome, cystic fibrosis.

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que tiene una prevalencia variable entre los diferentes grupos étnicos. Es más alta en los caucásicos (1:2.000 a 1:3.000 nacidos vivos) que en la población hispana (1:11.500 nacidos vivos), en los afroamericanos (1:15.000 nacidos vivos) y en los asiáticos (1:31.000 nacidos vivos).<sup>1</sup> En Panamá, se desconoce la prevalencia de esta enfermedad. El diagnóstico de la fibrosis quística se basa en la presencia de uno o más rasgos fenotípicos consistentes con fibrosis quística, o historia de la enfermedad en hermanos o primos hermanos, o una prueba de tamizaje neonatal positivo con elevación de los niveles séricos de tripsina inmunorreactiva junto con pruebas de laboratorio que indiquen disfunción de la proteína reguladora transmembrana (CFTR) documentada por cualquiera de lo siguiente: elevada concentración de cloro en sudor en dos determinaciones; presencia de mutaciones causantes de la enfermedad en ambas copias del gen CFTR o alteraciones características en el transporte iónico a través del epitelio nasal.<sup>2</sup>

La presentación clínica es muy variable y aunque compromete principalmente a los sistemas respiratorio y gastrointestinal, puede afectar otros órganos y causar alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-básico como hiponatremia, hipocloremia y alcalosis metabólica lo que se conoce como síndrome de pseudo-Bartter.<sup>3,4</sup> En ocasiones el síndrome de pseudo Bartter puede ser la primera manifestación de la fibrosis quística y esta presentación es más frecuente en los menores de seis meses.<sup>5-8</sup> Las alteraciones en los electrolitos y en particular la alcalosis metabólica hipoclorémica son manifestaciones posibles, aunque menos frecuentes como forma de presentación inicial y por ello puede ser un reto diagnóstico para el clínico y no deben pasar desapercibidas.<sup>8-10</sup>

## Caso clínico

El paciente es el tercer producto de un embarazo a término y parto eutócico de una madre de 31 años de edad con 4 embarazos, tres partos y un aborto. El paciente tuvo un peso al nacimiento de 3.11 Kg, una talla de 50 cm y un Apgar 9 y 9.

Es alimentado exclusivamente con lactancia materna. Tuvo un periodo neonatal normal y no presentó íleo meconial ni ictericia y tampoco historia de síntomas respiratorios ni falla de medro. No existe grado de consanguinidad entre los padres ni antecedentes familiares conocidos de fibrosis quística. El padre, la madre, el hermano de nueve años y la hermana de tres años son sanos. Ha tenido tres hospitalizaciones por deshidratación. La primera fue a los 2 meses de vida por un cuadro clínico de dos días de evolución con irritabilidad y disminución importante de la ingesta. Al examen físico en el cuarto de urgencia se describió decaído e hipoactivo y con datos clínicos de deshidratación moderada con ojos hundidos y mucosa oral subhidratada. Sus signos vitales eran: frecuencia cardíaca en 114 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 32 respiraciones por minuto, presión arterial en 91/65 mmHg, una temperatura de 36.8 grados centígrados, un peso de 5.0 Kg y una talla de 57 centímetros. Por los datos de deshidratación moderada se administraron soluciones cristaloides.

Los electrolitos realizados el día de su hospitalización muestran un sodio en 127 mEq/L, un cloruro en 75 mEq/L y un potasio en 3.5 mEq/L demostrando hiponatremia e hipocloremia; la gasometría venosa reportó una alcalosis metabólica pH 7.45, pCO<sub>2</sub> 53 mmHg, pO<sub>2</sub> 38.6 mmHg, saturación de oxígeno 54.9% y HCO<sub>3</sub> 37.2 mmol/L (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados de los electrolitos séricos y de las gasometrías venosas de ingreso**

|                  | Primera hospitalización | Segunda hospitalización | Tercera hospitalización |
|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sodio            | 127 mEq/L               | 125 meq/L               | 117 mEq/L               |
| Cloruro          | 75 mEq/L                | 72 meq/L                | 59 mEq/L                |
| Potasio          | 3.5 mEq/L               | 4.1 mEq/L               | 3.6 mEq/L               |
| pH               | 7.45                    | 7.5                     | 7.47                    |
| pCO <sub>2</sub> | 53 mmHg                 | 48 mmHg                 | 45 mmHg                 |
| HCO <sub>3</sub> | 37.2 mmol/L             | 37.4 mmol/L             | 30.6 mmol/L             |
| pO <sub>2</sub>  | 38.6 mmHg               | 40 mmHg                 |                         |

La biometría hemática y los reactantes de fase aguda estaban dentro de límites normales.

Se realizó una punción lumbar por sospecha de sepsis y el resultado fue normal y el frotis y el cultivo negativos. Fue tratado con hidratación parenteral y antibióticos por la sospecha de sepsis. Tuvo mejoría clínica y resolución de las alteraciones electrolíticas. A los tres meses de edad fue hospitalizado por segunda ocasión por padecimiento de siete días con más de ocho evacuaciones líquidas de coloración chocolate sin presencia de sangre y el día de su admisión presentó un vómito y decaimiento y no había tenido fiebre. Se describió un paciente decaído y deshidratado con mucosa oral seca y con ojos hundidos con un peso de 4.8 Kg y una talla de 59 cm. Sus signos vitales eran: frecuencia cardíaca en 150 latidos por minuto, frecuencia respiratoria en 60 respiraciones por minutos, temperatura en 36,8 grados centígrados y una presión arterial 92/63 mmHg.

El hemograma y los reactantes de fase aguda sin datos de infección. Los resultados de los electrolitos tomados en el cuarto de urgencias fueron los siguientes: sodio en 125 meq/L, cloruro en 72 meq/L, bicarbonato en 32 mmol/L y potasio en 4.1 mEq/L y la gasometría con un pH: 7.5, PCO<sub>2</sub> 48 mmHg, PO<sub>2</sub> 40mmHg, HCO<sub>3</sub> 37.4 mmol/L saturación de oxígeno 97%. Estos resultados demuestran que el paciente presentaba una alcalosis metabólica hipoclorémica e hiponatremia (Tabla 1).

El urianálisis con una gravedad específica de 1.025 y un pH de 6.0 y albúmina, glucosa, acetona, bilis, nitritos y urobilinógeno negativos. No se observaron leucocitos, gránulos, células ni cristales. La orina se encuentra concentrada y ácida lo que sugiere que la alcalosis metabólica es de origen renal y la función del túbulo colector es normal. Los electrolitos del primer día de hospitalización aún con hiponatremia, hipocloremia y alcalosis metabólica con el sodio en 126 mEq/L, el cloruro en 74 mEq/L, CO<sub>2</sub> en 34 mmol/L respectivamente y el potasio en 5.1 mEq/L dentro de rango normal. Durante su segundo día de hospitalización se tomaron controles de electrolitos con mejoría, pero con persistencia de las alteraciones descritas con sodio 131 mEq/L, cloruro 88 mEq/L, CO<sub>2</sub> 35 mmol/L y potasio 3.9 mEq/L

Las pruebas de función renal, el urocultivo y el coprocultivo fueron normales. Fue tratado con sales de hidratación oral y con cristaloides endovenosos. Evolucionó de forma satisfactoria y se dio egreso con los diagnósticos de enfermedad diarreica aguda, deshidratación moderada con desequilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia). La tercera hospitalización, aún con 3 meses de vida por vómitos en dos ocasiones de un día de evolución, sin diarrea ni fiebre, pero con disminución de la ingesta y se encontraba decaído, hipoactivo, quejumbroso, con datos clínicos de deshidratación con los ojos hundidos y la mucosa oral subhidratada. Con un peso de 5.5 Kg y una Talla de 59 cms, con una frecuencia cardíaca de 125 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, una temperatura de 37.0 grados centígrados y una presión arterial de 80/50 mmHg.

Se determinaron los electrolitos: sodio 117 mEq/L, cloruro 59 mEq/L y CO<sub>2</sub> 36 mmol/L y potasio 3.6 mEq/L, y la gasometría venosa con pH: 7.47, pCO<sub>2</sub> 45 mmHg, pO<sub>2</sub> 36.8 mmHg, HCO<sub>3</sub> 30.6 mmol/L y un exceso de base de 5.8 demostrando una alcalemia metabólica con hipocloremia e hiponatremia (Tabla 1).

Requirió tratamiento con líquidos endovenosos con mejoría clínica y resolución de las alteraciones ácido-básicas e hidroelectrolíticas.

El examen general de orina con gravedad específica de 1.025 y un pH en 6 y el resto de los hallazgos normales. La biometría hemática sin datos de infección. Las pruebas de función renal y hepática fueron normales. Los electrolitos tomados durante su estancia hospitalaria se reportan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Resultados de química general durante la tercera hospitalización.**

| Parámetro                             | 27/01/2017 | 30/01/2017 | 01/02/2017 | 07/02/2017 |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Glucosa (mg/dl)                       | 108        |            |            | 92         |
| Creatinina (mg/dl)                    | 0.3        | 0.3        |            | 0.4        |
| Nitrógeno de Urea (mg/dl)             | 6.1        | 2.3        |            | 4.7        |
| CO <sub>2</sub> (mmol/l)              | 42         |            | 27         |            |
| Sodio (mEq/l)                         | 128        | 136        | 144        | 138        |
| Potasio (mEq/L)                       | 3.1        | 4.5        | 4.7        | 6.0        |
| Cloruro (mEq/L)                       | 76         | 96         | 101        | 105        |
| Calcio (mEq/L)                        | 10.6       | 9.2        | 10.9       | 9.1        |
| Proteínas totales (g/dl)              | 6.1        | 5.9        |            |            |
| Albumina (g/dl)                       | 3.6        | 3.7        |            |            |
| Globulina (g/dl)                      | 2.5        | 2.2        |            |            |
| Fosfatasa alcalina (U/L)              | 195.5      |            |            |            |
| Gamma glutamil transpeptidasa (U/L)   | 15         |            |            |            |
| Transaminasa oxalo-acética (U/L)      | 32         |            |            |            |
| Transaminasa glutámico-pirúvica (U/L) | 13         |            |            |            |
| Bilirubina total (mg/dL)              | 0.3        |            |            |            |
| Bilirubina directa (mg/dL)            | 0.1        |            |            |            |
| Bilirubina indirecta (mg/dL)          | 0.2        |            |            |            |
| Osmolaridad plasmática (mOsm/L)       | 264.15     |            |            |            |

Se consultó al servicio de nefrología por los antecedentes de los cuadros repetidos de alcalosis metabólica y las alteraciones electrolíticas. Se recomendó realizar un ultrasonido renal que fue reportado normal y una muestra de orina al azar para determinar el nivel de cloruro que resultó menor de 20 mEq/L lo que indica que la alcalosis metabólica no era secundaria a pérdida urinaria de cloruro descartando lesión tubular y síndrome de Bartter. Las determinaciones de calcio, sodio, potasio, creatinina y nitrógeno de urea urinarios fueron normales (Tabla 3). Se diagnosticó síndrome de pseudo – Bartter y se inició la búsqueda de su causa.

**Tabla 3. Resultados de química de orina al azar**

| Parámetro medido en orina al azar | 27/01/2017  |
|-----------------------------------|-------------|
| Calcio (mg/d/L)                   | 2.7         |
| Cloruro (mEq/L)                   | Menor de 20 |
| Sodio (mEq/L)                     | Menor de 20 |
| Potasio (mEq/L)                   | 7.7         |
| Creatinina (mg/dL)                | 12.3        |
| Nitrógeno de urea (mg/dL)         | 165.4       |

Una de las causas de síndrome de pseudo – Bartter es la fibrosis quística por lo que se consultó al servicio de neumología para evaluar al paciente e iniciar los estudios encaminados a confirmar esta entidad, se realizaron dos determinaciones de cloruro en sudor obteniéndose resultados positivos en ambas determinaciones utilizando la medición por conductividad y la medición por titulación de Gibson y Cooke (Tabla 4).

A los hermanos del paciente se les realizó la determinación del cloro en el sudor con resultados negativos.

**Tabla 4. Resultados de las pruebas de cloro en sudor**

| Medición de cloro en sudor                                    | 1 de febrero de 2017 | 15 de febrero de 2017 |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Medición de cloro por conductividad (Sweat-Chek)              | 117 mmol/L           | 132 mmol/L            |
| Valor de referencia 0-60 mmol/L                               |                      |                       |
| Medición de cloro por titulación (Cloro-Check Gibson y Cooke) | 81 mmol/L            | 87 mmol/L             |
| Valor de referencia menor de 29 mmol/L                        |                      |                       |

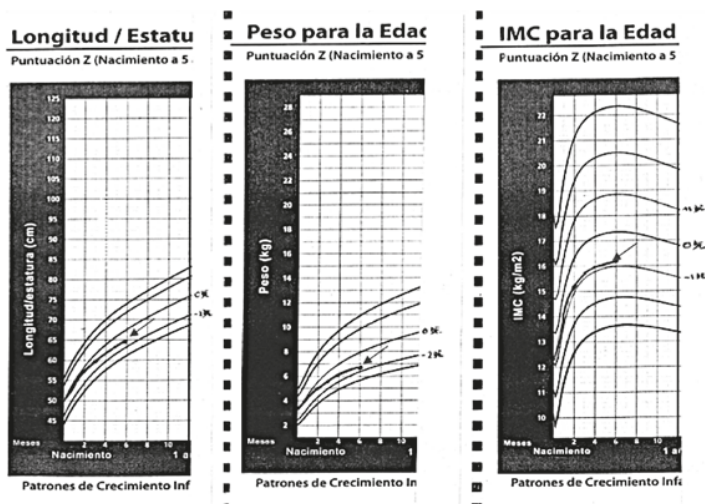
Con el diagnóstico establecido de fibrosis quística se solicitó el estudio genético de las mutaciones del gen de CFTR. Con la confirmación del diagnóstico de fibrosis quística se realizó un aspirado nasofaríngeo para cultivo con interés en microorganismos característicos en esta enfermedad (*Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*) y no hubo crecimiento de bacterias. Se inició el manejo con nebulizaciones de solución salina hipertónica al 7% con salbutamol tres veces al día en conjunto con la terapia respiratoria y el entrenamiento a la madre del paciente para mejorar la depuración mucociliar.

Se solicitó la evaluación por el servicio de genética y por el de gastroenterología. El servicio de genética ofreció consejería a los padres del paciente. El servicio de gastroenterología evaluó al paciente e indicó que se realizaran bilirrubinas totales y fraccionadas y ultrasonido abdominal que fueron normales. La determinación cuantitativa de las grasas en heces no se pudo realizar por falta de reactivo y el estudio cualitativo no reportó grasas en las heces. El paciente egresó con diagnósticos de síndrome de pseudo-Bartter y fibrosis quística. Se recibió el resultado del estudio genético de las mutaciones de fibrosis quística y se identificó la presencia de heterocigosis de las mutaciones c.1000C>T, p.Arg334Trp (R334W) y c.1521\_1523delCTT (p.Phe508del) en el gen CFTR.

Se evaluó en la consulta de neumología. Se encontró un paciente activo, en buen estado general y eupneico, sin evidencia clínica de deshidratación con un peso de 6.6 Kg y una talla de 64 centímetros con una frecuencia cardíaca de 98 pulsaciones por minuto, una frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto y una saturación de oxígeno en aire ambiente de 97 %. En las evaluaciones, utilizando las curvas OMS 2004, de los índices de peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) e índice de masa corporal (IMC) muestra todos sus puntos sobre la -2DE lo que establece un patrón normal en su crecimiento hasta el momento (Tabla 5 y Gráfica 1).

Tabla 5. Evolución del peso y la talla del paciente

| Edad          | Peso (Kg) | Talla (cm) |
|---------------|-----------|------------|
| Recién nacido | 3.11      | 50         |
| 2 meses       | 5.0       | 57         |
| 3 meses       | 5.5       | 59         |
| 6 meses       | 6.6       | 64         |



Gráf 1. Índices antropométricos (T/E, P/E, IMC) y canales de crecimiento.

No ha tenido síntomas respiratorios ni gastrointestinales. La auscultación pulmonar fue normal. Se tomó un aspirado nasofaríngeo obteniendo el resultado a las 72 horas y no hubo crecimiento bacteriano. Se volvió a entrenar a la madre en las técnicas de fisioterapia pulmonar.

La madre refirió que, después de la última hospitalización, ha tenido tres episodios de irritabilidad y deshidratación sin haber presentado diarrea ni vómitos. Estos episodios fueron manejados ambulatoriamente con hidratación parenteral. En todos se demostró un desequilibrio ácido-base y electrolítico con alcalosis metabólica hipoclorémica e hiponatremia. Los episodios se asociaron a la sudoración excesiva por el clima muy caluroso.

Se indicó que continúe con las nebulizaciones con salina hipertónica al 7% y salbutamol y la fisioterapia pulmonar para mejorar la depuración mucociliar y suplementar con cloruro de sodio a dosis de 2-4 mEq/Kg administrando 300mg de cloruro de sodio por vía oral cada 8 horas preparado en papelillos, puesto que ha tenido episodios recurrentes desencadenados por las pérdidas excesivas por el sudor por las altas temperaturas de este verano. El paciente es controlado en la consulta de neumología cada dos meses.

## Discusión

La fibrosis quística fue descrita por primera vez en 1938 por Anderson como fibrosis quística del páncreas para destacar la alteración de la función exocrina del páncreas.<sup>9</sup> En 1951, Kessler y Anderson describieron una complicación aguda de la fibrosis quística causada por la pérdida masiva de electrolitos durante una temporada calurosa y la denominaron "síndrome de postración por calor"<sup>1</sup> y en 1953 Di Sant Agnese y colaboradores demostraron que ocurre una excesiva pérdida de sal en el sudor de los pacientes con fibrosis quística.

Este hallazgo promovió el uso de la medición de los electrolitos en el sudor como una herramienta diagnóstica.<sup>9</sup> En 1989 fue identificado y clonado el gen de fibrosis quística que está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y que codifica una glicoproteína transmembrana que funciona como un canal de cloro regulado por el AMPc y que es conocida como "regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística o CFTR".<sup>3,10</sup>

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica de disfunción de las glándulas exocrinas que principalmente afecta a los sistemas respiratorio y gastrointestinal, también puede causar alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, especialmente en los países con clima caliente durante los meses de verano. El episodio de deshidratación, alcalosis metabólica (pH mayor a 7.45), hipocloremia (menor de 95 mEq/L), hiponatremia (menor de 135 mEq/L) e hipocalcemia (menor de 3.5 mEq/L) en los pacientes con fibrosis quística se conoce como síndrome de pseudo Bartter.<sup>3,4</sup> En ocasiones el síndrome de pseudo Bartter puede ser la primera manifestación de la fibrosis quística.<sup>5-7</sup>

En el caso que presentamos el paciente no ha presentado falla de medro ni manifestaciones respiratorias, pero ha tenido alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base. El síndrome de pseudo-Bartter fue la manifestación inicial que hizo sospechar la posibilidad de fibrosis quística.

La alcalosis metabólica se ha descrito principalmente en los casos de vómitos recurrentes por un síndrome pilórico, vómito persistente de diversa etiología, drenaje del contenido gástrico, por sondas gástricas, con inadecuado reemplazo de las pérdidas, ingesta de álcalis en estados asociados a hipocalcemia (hiperaldosteronismo), pérdida excesiva de cloro por la piel en la fibrosis quística, pérdida urinaria por diuréticos o por síndrome de Bartter y a diarrea aclorhídrica congénita de la infancia<sup>1</sup> (Tabla 6).



Tabla 6. Causas de síndrome de pseudo Bartter

|                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prematuros de madres con trastornos hidroelectrolíticos periparto                                                                             |
| Abuso de laxantes                                                                                                                             |
| Diarrea aclorhídrica congénita de la infancia                                                                                                 |
| Uso excesivo de diuréticos de asa o tiazídicos                                                                                                |
| Enfermedad de Hirschsprung                                                                                                                    |
| Cualquier causa de hiperémesis aguda grave o crónica: hiperplasia pilórica, obstrucción intestinal, malrotación intestinal, anorexia nerviosa |
| Enfermedad poliquística renal                                                                                                                 |
| Uso de gentamicina                                                                                                                            |
| Fibrosis quística                                                                                                                             |

Tomado de: Morales Múnera OL, Valencia JC, Flórez ID, Pineda Trujillo NG. Alcalosis metabólica hipoclorémica como presentación de la fibrosis quística. Informe de dos casos. IATREIA. 2013; 26(3): 356-365 .

En la búsqueda de la etiología, la clasificación de los pacientes con alcalosis metabólica se ha basado en el comportamiento del cloruro. La forma de presentación con alcalosis metabólica hipoclorémica del paciente con fibrosis quística se denomina pseudo-Bartter,<sup>1,6,11,12,14</sup> por su similitud en cuanto a los parámetros bioquímicos a la alcalosis sin pérdida gastrointestinal demostrada. En el síndrome de Bartter la medición del cloruro en orina es determinante para distinguirlo de otras causas, ya que este anión está elevado, mientras que, en los pacientes con fibrosis quística, el cloruro en orina es bajo, menor a 20 mEq/L, la brecha aniónica urinaria es positiva, no hay poliuria y es cloro sensible.<sup>1,13,15</sup>

El síndrome de pseudo Bartter es una complicación usual en los pacientes con diagnóstico establecido de fibrosis quística. Este síndrome ocurre comúnmente en el periodo neonatal y predominantemente en el primer año de vida y es raro que ocurra después de los cuatro años de edad.<sup>7,16</sup> Los afectados más a menudo son los menores de un año alimentados al pecho o con fórmulas bajas en sodio. Esto es particularmente importante en países con clima muy caliente.<sup>4</sup> En los lugares en donde no se realiza rutinariamente el tamizaje neonatal con tripsina inmunorreactiva, éste puede ser el hallazgo de presentación de la fibrosis quística asociado a la falla de medro.

En la patofisiología del síndrome de pseudo Bartter en los pacientes con fibrosis quística se han sugerido varios factores interrelacionados. Aunque la producción primaria de sudor es relativamente normal en los pacientes con fibrosis quística<sup>17</sup> la disfunción de la CFTR, en el ducto sudoríparo, causa una pérdida excesiva de sodio y de cloro<sup>7,17</sup> dando como resultado el signo indicativo del "sabor salado". Esta pérdida de cloruro de sodio es mayor en el clima cálido en donde la tasa de producción de sudor es más elevada.<sup>17-19</sup>

El cloro también se puede perder en cantidades importantes por la diarrea, en los niños con fibrosis quística.<sup>15</sup> Estas alteraciones en los electrolitos llevan a disminución del volumen extracelular, estimulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hormona antidiurética y el sistema simpático, lo que genera un aldosteronismo secundario y, por lo tanto, aumento de la reabsorción de sodio, cloro y agua en el túbulo colector y excreción de potasio e hidrogeniones, dando lugar a la alcalosis metabólica hipoclorémica. La anorexia y la disminución de la ingesta de líquidos llevan a un mayor déficit hídrico y a un aumento secundario en la reabsorción de sodio, cloro, agua y bicarbonato en el túbulo proximal con disminución de la liberación de sodio en los segmentos más distales. Además, cuando se presenta hipocalemia el balance intracelular de potasio es negativo, lo que significa entrada de sodio e hidrogeniones a las células para reemplazar este déficit, agravándose aún más la alcalosis metabólica.<sup>1,8,11,15,20,21</sup>

El síndrome de pseudo-Bartter puede presentarse de forma aguda o crónica. En la primera, el proceso suele ser muy sintomático relacionado con episodios de vómitos y con temperaturas ambientales elevadas, mientras que la segunda, por la adaptación, suele ser menos llamativa y sus síntomas bastante inespecíficos. Las pérdidas de cloro y sodio por el sudor en los momentos de exacerbación por episodios importantes de calor pueden llegar a ser hasta de 80-100 mmol/L por día.<sup>1</sup>

Aunque los neonatos y los niños pequeños parecen ser más vulnerables a desarrollar el síndrome de pseudo-Bartter, los adultos y los adolescentes parecen estar sobrerrepresentados en el síndrome de pseudo-Bartter asociado a altas temperaturas. Una hipótesis es que los niños mayores parecen ser más vulnerables a los efectos de la temperatura y sudan más porque es más frecuente que se encuentren en los exteriores y tengan más actividad en condiciones de clima caliente, por otro lado, los padres regulan más el ambiente de los lactantes para intentar protegerlos del calor y esto explicaría que ellos desarrollan con menos frecuencia el síndrome de pseudo-Bartter asociado a calor.<sup>3</sup>

El síndrome de pseudo-Bartter ha sido reportado como la única manifestación de fibrosis quística sin otros hallazgos, pero se desconoce la incidencia como forma de presentación inicial de la enfermedad a nivel mundial.<sup>1,3</sup> El Registro Estadounidense de fibrosis quística muestra, sobre 21.000 pacientes, que 5% presentan anomalías hidroelectrolíticas, incluyendo alcalosis metabólica al momento del diagnóstico. Esta forma de presentación, descrita por primera vez hace casi 30 años, sigue siendo un desafío diagnóstico.<sup>22</sup>

En los pacientes con fibrosis quística que debutan con trastornos hidroelectrolíticos se mencionan los siguientes rasgos clínicos: generalmente lactantes menores de un año, es excepcional en adolescentes y adultos; habitualmente alimentados a pecho o fórmulas con bajo contenido de sodio; la deshidratación es generalmente leve, pero puede ser moderada; presentan anorexia, apatía, irritabilidad y pueden tener antecedentes de episodios similares previos, sin síntomas digestivos o respiratorios relevantes; algunos casos con formas más crónicas tienen retardo de crecimiento de magnitud variable.<sup>22</sup>

El síndrome de pseudo-Bartter fue la primera manifestación de la fibrosis quística y hasta el momento la única que ha tenido el paciente y presenta los rasgos clínicos descritos como la edad, alimentación al pecho, deshidratación moderada y anorexia e irritabilidad sin síntomas respiratorios o digestivos relevantes.<sup>1,7,16,22,23</sup> Al paciente no se le había realizado el tamizaje de tripsina inmunorreactiva porque éste no se hace en las instituciones públicas de salud y sólo en centros de atención médica privada.

Se ha reportado una asociación con condiciones de clima caliente y epidemias estacionales en países con veranos extremadamente calientes.<sup>3</sup> Series de estudios de casos retrospectivos sugieren una incidencia en un rango de 12% a 18.3% en su población pediátrica.<sup>1,3,4,11,12,23</sup> En un estudio en Qatar<sup>25</sup> describieron que la alcalosis metabólica con trastornos electrolíticos o sin ellos fue de 38%, más frecuente de lo reportado anteriormente. El paciente ha tenido episodios recurrentes después de establecido el diagnóstico de síndrome de pseudo-Bartter y fibrosis quística. Esta forma aguda presentada por nuestro paciente generalmente se asocia a temperaturas ambientales elevadas, con pérdida excesiva por sudor de cloro y sodio, vómitos y decaimiento.<sup>22</sup>

Sólo en una serie de casos se encontró una predilección estacional y describieron una "epidemia" de nueve casos de síndrome de pseudo-Bartter estacional que ocurrieron en un periodo de dos semanas en condiciones de extremo calor en Turquía en 2006.<sup>3</sup> Se han descrito seis tipos de mutaciones en la fibrosis quística. Las clases I, II y III representan fenotipos graves de la enfermedad.<sup>26</sup> Las mutaciones clase I representan el 5% de las mutaciones del CFTR y se encuentra alterada la producción de la proteína y como consecuencia ocurre la ausencia total o parcial de la proteína. La proteína está truncada por la terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero y no alcanza el retículo endoplásmico. Son ejemplos de esta clase las mutaciones G542X, R553X y W1282X.

En las mutaciones clase II, el proceso de maduración celular de la proteína está alterado. Existe una proteína anormal que no puede ser procesada en el retículo endoplásmico donde es degradada prematuramente por lo que no alcanza la membrana apical celular. Esta es la clase de mutación del CFTR más frecuente. Ejemplos de mutación clase II son la F508del y la N1303K. La mutación F508del (ausencia de 3 pares de bases que codifican para la fenilalanina en la posición 508) se observa en 70% de la población caucásica con fibrosis quística.

En las mutaciones clase III existe una alteración en la regulación del canal de cloro. Estas mutaciones se caracterizan por una alteración de los dos dominios de unión a nucleótidos de la proteína. La proteína alcanza la membrana apical celular, pero no hay regulación adecuada por niveles muy bajos de ATP que es esencial para iniciar el proceso de apertura del canal de cloro. La mutación G551D es un ejemplo de mutación clase III. La mutaciones clase IV son mutaciones que alteran la conducción a través del canal de Cl<sup>-</sup> y se asocian con un fenotipo leve con suficiencia pancreática. En este caso ocurre una disminución en la conductancia para el cloro debido a una alteración en los dominios transmembranales, los cuales anclan la proteína en la membrana apical. Son ejemplos las mutaciones R347P, R117H, A455E y R334W.

Las mutaciones clase V son mutaciones que alteran la estabilidad del RNAm y se expresan como un fenotipo leve de la enfermedad. En este caso ocurre una disminución en la cantidad de proteína funcional. La proteína tiene un acoplamiento anormal o alternativo. La mutación 3849+10kbC-T es un ejemplo de este grupo. En la mutación clase VI está alterada la estabilidad de la proteína madura. Las mutaciones 4326delTC, Gln1412X y 4279insA son ejemplos de esta clase de mutación.

El síndrome de pseudo Bartter como forma de presentación de la FQ se ha asociado a mutaciones con función parcial, superior al 10%, de la actividad de la proteína transportadora transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en la membrana celular, con lo que podría presentarse suficiencia pancreática con leve compromiso pulmonar.<sup>22</sup> La mayoría de estos fenotipos leves de fibrosis quística están asociados a mutaciones específicas como T3381, D110E, F311L, D110H y N1303K.<sup>15, 23,27-30</sup>

El estudio genético de fibrosis quística realizado en nuestro paciente identificó la presencia de heterocigosis de las mutaciones c.1000C>T, p.Arg334Trp (R334W), c.1521\_1523delCTT (p.Phe508del) en el gen CFTR.

La mutación R334W es una mutación clase IV que produce formas más leves y se asocia a un mejor pronóstico y la mutación F508del es una mutación clase II que se asocia a fenotipos más graves de la enfermedad. Si la mutación R334W está asociada a la F508 como en el caso que presentamos la expresión clínica puede variar entre moderada a severa. El hecho que el paciente sea heterocigoto presentando una mutación clase II y una clase IV explicaría que no tenga manifestaciones de compromiso pulmonar ni gastrointestinal.

Se ha descrito el síndrome de pseudo-Bartter como presentación inicial de la fibrosis quística en pacientes heterocigotos. Un paciente con dos mutaciones del gen, la F508del y la segunda, una mutación de corte y empalme, la 2789+5G-A22 y se encontró el informe de un caso también heterocigoto con la mutación R334W como la de nuestro paciente.<sup>1</sup> Los pacientes con síndrome de pseudo-Bartter tienen una pérdida importante de sodio y de volumen en forma simultánea a la pérdida de cloruro y, en consecuencia, al desarrollo de la alcalosis metabólica. En el tratamiento debe tenerse en cuenta la reposición de cloruro con una adecuada cantidad de volumen y la corrección del déficit de potasio cuando sea necesario. El manejo de los líquidos dependerá del grado de deshidratación y de la gravedad de la alteración electrolítica.<sup>16</sup>

Generalmente, se administran líquidos endovenosos y la solución salina normal es el líquido de elección para corregir este trastorno hidroelectrolítico, pero en algunas situaciones es necesario ajustar las concentraciones de electrolitos. La fase de reposición inicial debe realizarse en las primeras 24 horas administrando la mitad de los líquidos en las primeras 8 horas y el resto en las 16 horas siguientes.<sup>1</sup>

Se debe realizar una monitorización de los gases sanguíneos, del sodio y de potasio. Una vez que el sodio y el pH se encuentren en límites normales, es recomendable pasar a la hidratación oral cuando sea tolerada. La suplementación oral de sodio a 2-4 mEq/Kg/día (780-1560 mg/día) debe iniciarse y continuar por un breve periodo después del egreso.<sup>16</sup> En un estudio retrospectivo de 29 casos de síndrome de pseudo-Bartter relacionado con fibrosis quística el tiempo promedio en días para corregir los valores séricos fue entre 2-5 días<sup>11</sup> como también ocurrió en las hospitalizaciones del paciente. En el tratamiento ambulatorio de los pacientes alimentados al pecho o con leche de fórmula con un contenido de cloruro de sodio menor que el de la leche de vaca, se debe suplementar con 2 a 4 mEq/kg/ día de cloruro de sodio, pero se podría presentar el síndrome de pseudo-Bartter a pesar del suplemento con sal especialmente en las épocas con altas temperaturas.<sup>16</sup>

El paciente fue manejado con soluciones cristaloides por vía endovenosa y con monitorización de los electrolitos y de los gases sanguíneos durante las hospitalizaciones. Se recomendó el manejo ambulatorio con suplementación oral con 300 mg de cloruro de sodio cada 8 horas preparado en papelillos y continuar con las nebulizaciones con salina hipertónica al 7% y salbutamol y la fisioterapia pulmonar para mejorar la depuración mucociliar para disminuir el riesgo de daño pulmonar, recordando que la enfermedad respiratoria en los pacientes con fibrosis quística se caracteriza por secreciones espesas y purulentas y disminución del aclaramiento mucociliar lo que predispone a infecciones respiratorias recurrentes e inflamación de la vía aérea con un deterioro progresivo de la función pulmonar.

### Conclusión

Este caso ilustra la presentación inusual de la fibrosis quística manifestándose como síndrome de pseudo-Bartter. En los pacientes con deshidratación hiponatémica y alcalosis metabólica hipoclorémica es importante que se sospeche el síndrome de pseudo-Bartter y fibrosis quística como diagnóstico diferencial especialmente en pacientes menores de dos años, durante los meses con temperatura elevadas, aún en ausencia de los síntomas respiratorios o gastrointestinales típicos de esta enfermedad.

### Referencias

1. Morales Múnera OL, Valencia JC, Flórez ID, Pineda Trujillo NG. Alcalosis metabólica hipoclorémica como presentación de la fibrosis quística. Informe de dos casos. IATREIA 2013; 26(3): 356-365.
2. Vázquez Cordero C. Fibrosis quística: métodos diagnósticos En: Tratado de neumología Infantil. Cobos Baroso N, González Pérez-Yarza E, (eds.) Ergón, Madrid, 2003: 673-682.
3. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. Eur J Pediatr 2008; 167:115-6.
4. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-Bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. Saudi J Kidney Dis Transpl 2013; 24:292-6.
5. Nahida el-R, Mohammed H, Guy L. Pseudo-Bartter's syndrome revealing cystic fibrosis in an infant caused by 3849 + 1G>A and 4382delA compound heterozygosity. Acta Paediatr 2011; 100(11):e234-5.
6. Fustik, S, Jakovska T, Spirevska L. PO-0074 Pseudo-Bartter's syndrom as a first manifestation of cystic fibrosis in infancy. Arch Dis Child 2014; 99:A274.
7. Maia C, Garrido A, Carvalho I, Pinto H, Vaz LG, Ferreira G. Pseudo-Bartter syndrome as an initial presentation of cystic fibrosis. Port J Nephrol Hypert 2014; 28(4):348-51.



8. Campañá Cobas NG, Razón Behar R, Duran Álvarez S, Mañalich Coma R, Valdés Mesa M, Hernández Hernández JS. Fibrosis quística que simula un síndrome de Bartter. *Rev Cubana Pediatr*. 2008;80(4) versión On-line ISSN 1561-3119
9. Khorasani. E. Case of Pseudo-Bartter's Syndrome: An atypical presentation of cystic fibrosis. *J. Nepal Paediatr. Soc* 2011;31(2):121-123
10. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editors. Cystic Fibrosis in the 21st Century. In: Bolliger CT, editor. *Progress in Respiratory Research Vol 34*. Basel: Karger; 2006. p. 1-329. [DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-01240-8]
11. Yalçın E, Kiper N, Dođru D, Ozçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25(2):119-24.
12. Ballesteros Y, Hernandez MI, Rojo P, Manzanares J, Nebreda V, Carbajosa H, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care* 2007 Nov;22(11):725-7.
13. Mesa Medina O, González JL, García Nieto V, Romero Ramírez S, Marrero Pérez C. Infant metabolic alkalosis of dietetic origin. *An Pediatr (Barc)* 2009;70(4):370-3.
14. Baird JS, Walker P, Urban A, Berdella M. Metabolic alkalosis and cystic fibrosis. *Chest* 2002;122(2):755-6.
15. Yalçın SS, Akça T, Genç O, Celik M, Dođru D, Ozçelik U. Modified oral rehydration therapy in a case with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2007;49(1):102-4.
16. Kintu B, Brightwell A. Episodic Seasonal Pseudo-Bartter Syndrome in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2014;15S:19-21.
17. Quinton PM. Physiology of sweat secretion. *Kidney Int Suppl* 1987; 21:S102-108.
18. Bijman J. Transport processes in the eccrine sweat gland. *Kidney Int Suppl* 1987; 21:S109-112.
19. Ruddy R, Anolik R, Scanlin TF. Hypoelectrolytemia as a presentation and complication of cystic fibrosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21(6):367-369.
20. Lumpaopong A, Thirakhupt P, Srisuwan K, Chulamokha Y. Rare F311L CFTR gene mutation in a child presented with recurrent electrolyte abnormalities and metabolic alkalosis: case report. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(5):694-8.
21. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume PA. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):e41-4.
22. Aranzamendi RJ, Breitman F, Ascitutto C, Delgado N, Castaños C. Deshidratación con alcalosis hipoclorémica: presentación inusual de fibrosis quística en un lactante. [Dehydration and metabolic alkalosis: an unusual presentation of cystic fibrosis in an infant] *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(5):443-6.
23. Galviz-Ballesteros MJ, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Consuelo-Sánchez A, Franco-Álvarez I, Olalla-Mora OI, Vázquez-Frías R. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016;73(5):331-334.
24. Fustik S, Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002; 44(3): 289- 292.
25. Abdul Wahab A, Dawod ST, al Thani G. Cystic fibrosis in a large kindred family in Qatar. *Ann Trop Paediatr* 2000;20(3):203-7.
26. Wolfenden L, Schechter M. Genetic and non genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;10:32-36
27. Weller F, Wiebicke W, Tummler B. Turkish infant with hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis as the sole manifestations of a mild form of cystic fibrosis (mutation D110H). *Klin Padiatr* 2000;212:41-3.
28. Padoan R, Bassotti A, Seia M, et al. A novel missense mutation (D110E) in exon 4 of CFTR (ABCC7) in a cf infant presenting with hypochloremic metabolic alkalosis. *Hum Mutat* 2000;15:485.
29. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, et al. A specific cystic fibrosis mutation (t338l) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J Pediatr* 1995;127:281-3.
30. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, Vanacore B, Manieri S, Mirauda MP, et al. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. *J Cyst Fibros* 2004;3(2):135-6.