

Preguntas Certamen Fisiopatología 1

Hola! Esperamos que se encuentren bien, intentamos abordar algunas de sus preguntas en la ayudantía. De todas formas las responderemos por escrito en este documento. Hay 2 preguntas que no supimos responder y se la enviamos al docente para que ojalá la aclare por el foro antes del certamen. La bibliografía son los apuntes oficiales del curso.

Pregunta 1: tengo dudas con el esquema de darrow en la condición de balance negativo de sodio y agua (clase 1). No entiendo por qué disminuye sólo el LEC, osea entiendo que por vómitos o diarrea disminuye el LEC, pero ¿no debiera afectarse el LIC también al redistribuir el agua? También en la clase se menciona " de solo reponer agua, se redistribuye según el nuevo estado de equilibrio patológico, sin corregir la razón LIC/LEC" y no entiendo a bien a que se refiere con que no se corrige la razón y por qué. Muchas gracias!

El esquema de Darrow corresponde a una representación de la relación entre volúmenes y osmolaridades de los principales compartimentos líquidos. En el eje de la abscisa se representan los volúmenes del LEC y LIC y en el eje de la ordenada, la osmolaridad de estos compartimentos. Para entender cómo se modifica este esquema en alguna situación patológica es necesario recordar que para que haya movimiento del agua, debe haber un cambio en la osmolaridad de forma que exista un gradiente de concentración que promueva ese movimiento de agua entre LEC y LIC hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio.

Por esta razón, ante la pérdida de líquido isotónico como el vómito o la diarrea, hay una contracción del LEC, pero al no haber cambios en la osmolaridad no hay movimiento de agua entre el LEC y el LIC.

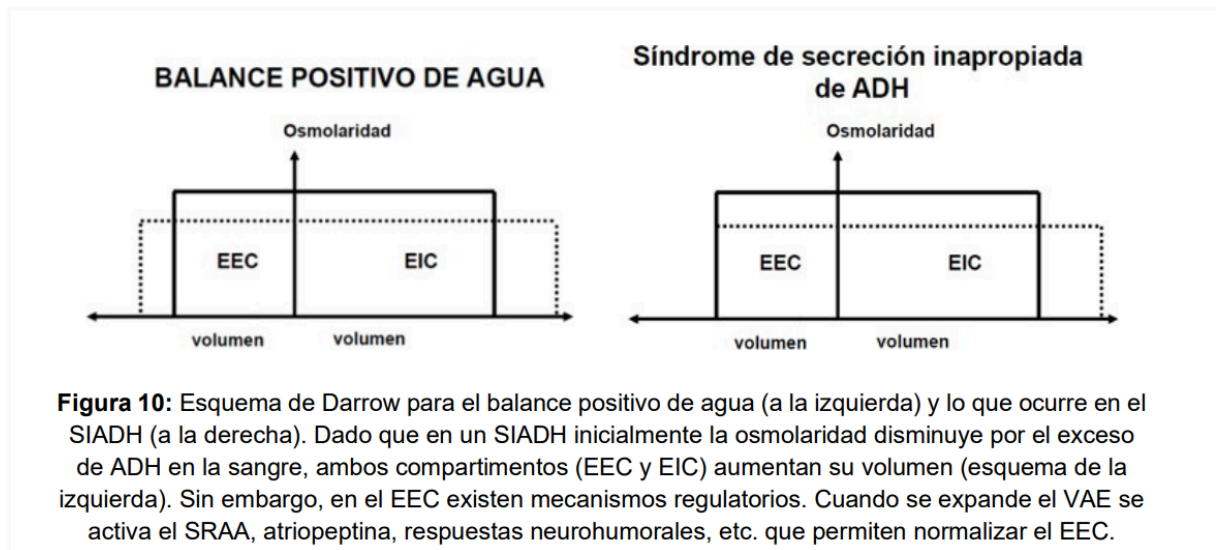
Si uno solo repone agua, cambiará la osmolaridad del LEC transformándolo en un medio hipotónico que promueva el movimiento de agua hacia el LIC hasta que se logre en un nuevo equilibrio la osmolaridad pero sin corregir la razón de volumen 2:1 (porque estaría disminuyendo el volumen del LEC hasta equiparar la osmolaridad). Por eso hay que aportar volumen isotónico de forma que se recupere el volumen del LEC sin alterar la osmolaridad.

Pregunta 2: no entiendo bien cómo el hipotiroidismo puede ser una causa de hiponatremia con VEC normal. La clase dice que las hormonas tiroideas son reguladoras de la actividad de la bomba sodio potasio, por lo tanto en hipotiroidismo el Na permanece en el intracelular favoreciendo que se vuelva permeable, pero no se supone que la hiponatremia está dada por el exceso de agua y no el sodio como tal? o en este caso la hiponatremia si estaría dada por el aumento del sodio en intracelular?

Si bien es cierto que la hormona tiroidea activa la bomba sodio potasio, cuando hay hiponatremia por hipotiroidismo se produce un aumento de la sensibilidad y secreción de la ADH. La liberación de ADH al plasma puede estar mediada también por estímulos independientes de la osmolaridad o del volumen arterial efectivo (VAE), lo que puede configurar un síndrome de secreción inapropiada de ADH. En este síndrome, tal como lo dice su nombre, hay un aumento de la concentración de ADH de manera patológica, que puede generar hiponatremia con VEC normal.

De hecho ante la sospecha de SIADH en un paciente con una hiponatremia con hipotónica con VEC normal hay que descartar hipotiroidismo e hipocortisolismo antes de buscar otras causas de SIADH. En hipotiroidismo aunque no haya un incremento masivo de la secreción de ADH, las células renales se vuelven más sensibles a la hormona, promoviendo una mayor reabsorción de agua, por lo tanto esta hiponatremia sí tiene que ver más con el balance de agua libre que con el sodio propiamente tal.

Recordatorio esquema de Darrow en SIADH



Pregunta 3: en la clase de ácido base se explicó que en acidosis metabólica aguda se censaba en el plasma la disminución del pH y los quimiorreceptores (qr) periféricos responden aumentando la ventilación, por este aumento de la ventilación en el LCR se veía disminución de la pCO₂ y aumento del pH por lo que la respuesta de los qr centrales era disminuir la ventilación.

Pero en el caso de la acidosis metabólica crónica se dijo que los qr periféricos censaban el aumento de la pCO₂ y por tanto aumentaban la ventilación, al igual que en el caso agudo, pero que en LCR la pCO₂ aún estaba aumentada por lo que los qr centrales colaboran a aumentar la ventilación. No entiendo por qué es diferente la respuesta de qr centrales en el caso agudo y en el caso crónico, ¿por qué en agudo se ve baja pCO₂ en LCR y en crónico se ve aumentada la pCO₂??

Para entender esta pregunta es clave recordar que el bicarbonato no difunde en la barrera hematoencefálica a la misma velocidad que comienza a funcionar en la sangre, por eso hay una discordancia inicial de la señal que mandan los quimiorreceptores.

Cuando se instala una acidosis metabólica en forma aguda la hiperventilación se inicia tempranamente pero va actuando en forma cada vez más eficiente durante las primeras horas, alcanzando su máximo efecto entre 12 y 24 hrs. Esto ha sido atribuido a las acciones distintas que se pueden ejercer sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos. La causa de esto reside en la diferente difusibilidad del bicarbonato y CO₂, que determina que

cuando se inicia la hiperventilación, en respuesta al descenso de pH de la sangre, se produce una caída de la pCO₂ tanto en la sangre como en el LCE.

Sin embargo, debido a que el bicarbonato difunde en forma más lenta a través de la barrera hematoencefálica, en el LCE se produce una elevación transitoria del pH (porque se mantiene la concentración de bicarbonato, pero ha descendido la pCO₂), mediante lo cual los quimiorreceptores centrales mitigan el estímulo al centro respiratorio que promueven los quimiorreceptores periféricos. Como el centro es más sensible a los quimiorreceptores periféricos, la suma algebraica resulta en un predominio de hiperventilación pero amortiguada por el efecto de los quimiorreceptores centrales.

Después de 12-24 hrs (acidosis crónica) se alcanza el equilibrio de la concentración de bicarbonato en el LCR y entonces la hiperventilación alcanza su grado máximo (porque tanto quimiorreceptores centrales y periféricos la estimulan).

Sin embargo, si bajo esas condiciones se ajustara el pH de la sangre a su valor normal mediante infusión de bicarbonato, la hiperventilación persistiría hasta que la lenta difusión del bicarbonato logre elevar su concentración en el LCE.

Preguntas sobre síndrome de Bartter y Gitelman

- ***¿Cuáles son los mecanismos por los que se producen los síndromes de Bartter y Gitelman?***
- ***El síndrome de Bartter da hiper o hipocalciuria?***
- ***En el contexto del sd de Gitelman, la reabsorción de sodio cae en el túbulo distal y también en asa gruesa de Henle? → solo túbulo distal***

Síndrome de Bartter: La disfunción resultante del trastorno hereditario se localiza al nivel de la rama gruesa ascendente de Henle, de manera que las mutaciones pueden afectar tanto a transportadores de la membrana luminal como a transportadores de la membrana basolateral. Con respecto a los primeros encontramos al cotransportador NKCC2 (cuya disfunción es reproducible experimentalmente con los diuréticos de asa como la furosemida) y al canal de potasio ROMK (es necesario recordar que para una correcta función del NKCC2 es necesaria la disponibilidad luminal de K⁺, por lo tanto, una falla en ROMK restringe la movilización de iones vía NKCC2).

Por otro lado, la disfunción de ROMK también está relacionada con una alteración de la movilización de Ca⁺² y Mg⁺², esto dado que el lumen positivo generado por la secreción de K⁺ favorece la reabsorción paracelular de ambos cationes. En base a esto, este síndrome habitualmente presenta normo- o hipercalcemia e hipomagnesemia (solo 1 tipo de este síndrome da hipocalciuria pero eso se escapa de los contenidos del curso)

Síndrome de Gitelman: En este caso la mutación inactivante afecta al NCC, cotransportador de Na⁺/Cl⁻ ubicado en el túbulo contorneado distal. La reproducción experimental de este mecanismo se da en la administración de diuréticos tiazídicos. Ahora bien, ante la falla del cotransportador de Na⁺/Cl⁻, se puede reabsorber Na⁺ por una vía alternativa, el intercambiador Mg⁺²/Na⁺². Este cotransportador ingresa sodio a la célula tubular y secreta magnesio, produciendo así un balance negativo de este catión que conduce a un hiperparatiroidismo secundario, el que generará a su vez un incremento en la

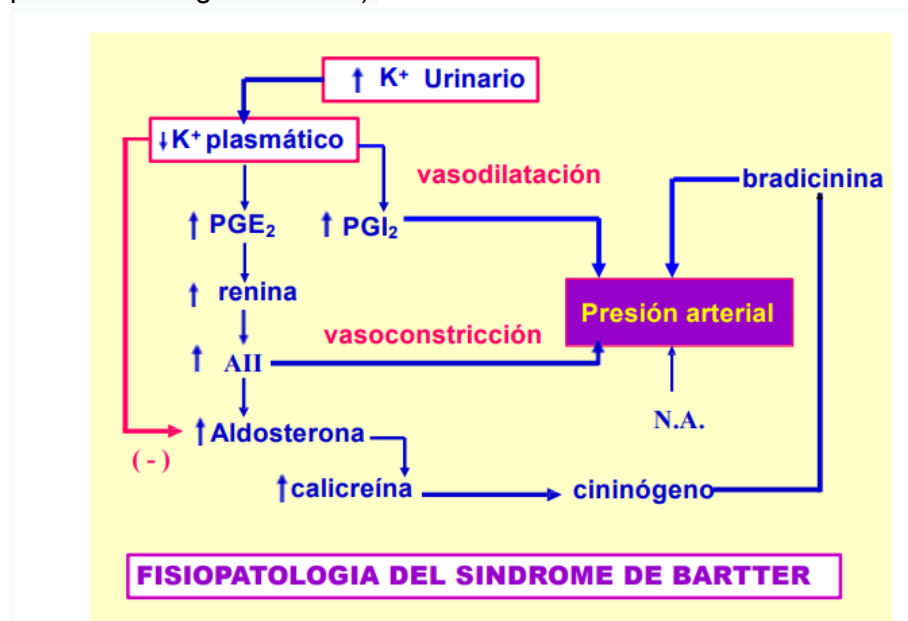
reabsorción de Ca^{+2} a nivel del túbulo distal (esto mediante la acción de la PTH). Por lo tanto, el síndrome de Gitelman presentará además hipomagnesemia e hipocalciuria.

Preguntas sobre Síndrome de Bartter y Gitelman

- *En el Sd de Bartter y gitelman, no entiendo cual es el punto de probar la insensibilidad a la angiotensina II, ya que en clase dicen "para contrarrestar los efectos"*
- *Se menciona que la hipokalemia disminuye la liberación de aldosterona, que lo entiendo ya que hiperpolariza la célula, pero después me confundo por que dice " también disminuye la activación de la Angiotensina tipo 1", y realmente no se de donde sale eso (no había mucho contexto de esta pregunta tampoco, pero creemos que se relaciona con este tema)*

Regulación de la presión arterial en Síndrome de Bartter y Gitelman

Es característico de ambos cuadros la insensibilidad a la angiotensina II exógena y la normotensión, esto último pesar de que existe una elevada actividad del eje renina-angiotensinaaldosterona (hiperaldosteronismo hiperreninémico que puede no estar presente en algunos casos).



La secreción de aldosterona está sujeta tanto a efectos estimulantes como inhibitorios, por lo tanto, no necesariamente existirá un hiperaldosteronismo en todos los casos.

- La hipokalemia es un estimulante en la producción de PGI_2 , la cual posee en efecto vasodilatador (disminuye PA)
- También estimula la producción de PGE_2 , la que estimula a su vez al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En este punto es necesario recordar el efecto vasoconstrictor que posee la angiotensina II (aumenta PA)
- Como se explicará más adelante, ambos síndromes generan una depleción de volumen, la que genera activación del SRAA. Por otro lado, esta depleción (balance negativo de Na^+) disminuye por sí sola la presión arterial por lo tanto ese efecto también se neutraliza
- En contraste con lo anterior, la hipokalemia posee un efecto inhibitorio en la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal. En el fondo, no es que la

hipokalemia genere una incidencia directa sobre la angiotensina 1, pero aunque se active la renina y la angiotensina, si la corteza suprarrenal no secreta aldosterona el eje igual disminuye su actividad.

Pregunta 9: No entiendo el concepto de aciduria paradójica, se menciona en clase que la depleción de volumen aumenta la aldosterona y que esta está limitada por la hipokalemia, pero hasta ahí llegan, no entiendo por que es más ácida la orina, lo que se me ocurre es que se reabsorbe más potasio a cambio de excretar protones, pero no se.

Recordemos que el gradiente electroquímico que se genera a nivel del túbulo colector al activarse el ENaC permite la excreción de cargas positivas como H⁺ y K⁺.

La aciduria paradójica suele darse en contextos de alcalosis metabólica donde hay depleción de volumen que active el SRAA. Ahora bien, cuando existe además un déficit de potasio, el riñón conserva el potasio y realiza una excreción preferente de protones (aciduria paradójica). En el fondo, la aciduria es "paradójica" en relación con la alcalosis plasmática, pero es completamente "lógica" en relación con la hipokalemia. Por lo tanto, el hecho de que la hipokalemia limite a la aldosterona se refiere a que en lugar de privilegiar la excreción de potasio a nivel del túbulo colector se privilegia la excreción de protones agravando el cuadro de alcalosis (por eso hay que reponer volumen para frenar la alcalosis)

Pregunta 11: mencionan que el balance negativo de potasio puede deberse a los aumentos en los egresos, principalmente renales, y se comienzan a mencionar diuréticos (los entiendo)..... acidosis tubular tipo I y II, alcalosis metabólica, estos últimos dos no los entiendo.

- Balance negativo de potasio en alcalosis metabólica: dentro de los tampones del cuerpo, está la bomba protón potasio y en caso de alcalosis promueve la salida de protones y el ingreso de potasio a las células. Esto también aplica para las células del túbulo colector, es decir, en esas células aumenta el pool celular de potasio, y ante el funcionamiento del canal ENaC habrá más potasio disponible para eliminar. Es por eso que la hipokalemia es uno de los factores que promueve la mantención de la alcalosis
- Acidosis tubular renal (ATR) distal de tipo secretor (tipo 1): es la principal ATR que cursa con hipokalemia. Se observa una disminución de la excreción neta de ácidos, lo que resulta en una incapacidad de disminuir el pH urinario por debajo de 5.3. Este trastorno se produce por una disminución de la secreción de H⁺ en el túbulo colector, producto a una alteración de la H⁺ ATPasa apical. En el caso de la alteración de tipo secretor se observará una hipokalemia debido a que este será el catión desplazado al lumen por el potencial negativo generado por la reabsorción de Na⁺ por las células principales del túbulo colector (en palabras simples, como no se elimina el protón el potasio "sale premiado" y con ese gradiente electroquímico se elimina"). Esto último tendrá consecuencias a nivel del riñón con el desarrollo de una diabetes insípida nefrogénica.