

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME DE BARTTER.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
DRA. ALMA SELENE FRAYRE OSTOS**

**DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
TUTOR DE TESIS**

FEBRERO 2013

**I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

**C I D
NO CIRCULA**



**SÍNDROME DE BARTTER.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**


**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**


**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**


**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**


**DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
TUTOR DE TESIS**



IDICE

Resumen Estructurado.....	1-2
Introducción	
Epidemiología.....	3
Fisiología.....	3
Manifestaciones Clínicas.....	4
Etiología.....	4-5
Clasificación.....	6-10
Papel de Prostaglandinas.....	10
Diagnostico.....	11
Histopatología.....	11
Diagnósticos.....	11
Diferenciales.....	12-13
Tratamiento.....	13-14
Planteamiento del Problema.....	15
Justificación.....	15
Objetivo General.....	15
Objetivo Especifico.....	15
Hipótesis.....	15
Material y Métodos.....	16
Descripción de Estudio.....	17
Análisis Estadístico.....	17
Variables al Diagnostico.....	18-19
Variables Operativas.....	20
Resultados.....	21-25
Discusión y Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27-28
Anexos.....	29-3

SÍNDROME DE BARTTER. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESUMEN ESTRUCTURADO

El síndrome de Bartter es un trastorno hereditario caracterizado por una reducción marcada del transporte de sodio en el asa ascendente gruesa de Henle. Los pacientes con este síndrome, presentan grandes pérdidas renales de sodio, agua y otras sales, manifestándose con normotensión, alcalosis metabólica, hipokalemia e hipercalciuria y tienen un riesgo alto de tener nefrocalcinosis. Se subdivide en cinco tipos de acuerdo con el defecto genético. Se manifiesta habitualmente desde el nacimiento con retardo del crecimiento, poliuria, polidipsia y anorexia.

Aunque es un síndrome raro, aproximadamente 1.2/1,000,000 de habitantes, la morbilidad elevada, el riesgo de muerte y la complicaciones observada por el diagnóstico tardío, nos indican que debe darse a conocer a la comunidad médica, por lo que se diseñó el presente estudio con el objeto de describir el cuadro clínico y de laboratorio así como la evolución a largo plazo.

Población objetivo.- pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Bartter.

Población elegible.- pacientes atendidos en el instituto nacional de pediatría de 1976 al 31 de diciembre de 2011

Diseño del estudio: estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Descripción del estudio.-Se solicitaron al archivo clínico una relación de todos los pacientes diagnosticados como síndrome de Bartter en el período del estudio, posteriormente, se buscaron los expedientes para su revisión ya sea en papel o en microfilm y se incluyeron todos los casos que cumplan con los criterios de selección. De los expedientes de los pacientes, se registraron los datos clínicos y de laboratorio en el momento del diagnóstico, principalmente peso, talla, pH, pCO₂, HCO₃, Na, K, Cl, CO₂, y para valorar la evolución del paciente se recolectaron por año las variables antes citadas y el tratamiento. Los datos recabados se registraron en la hoja de concentración de datos, posteriormente se formó una base de datos en el programa estadístico Statistical Product and Service Solutions (SPSS).

Análisis estadístico.-Las variables cuantitativas se resumieron mediante mediana, mínimo y máximo y las cualitativas mediante frecuencias y porcentajes.

Resultados.- El estudio se realizó sobre los 13 pacientes que cumplieron los criterios de síndrome de Bartter, se observó que los datos clínicos más constantes son detención de crecimiento, vómito, diarrea, deshidratación y fiebre al ingreso de los pacientes. 61.5% fueron hombres, Antecedentes de polihidramnios documentado en historia clínica solo en 2 pacientes y antecedentes familiares de Bartter 7.6%. Tensión arterial normal a pesar de renina alta la que se determinó solo en 8 pacientes

Todos tenían alcalosis metabólica hipokalémica, hipoclorémica, la filtración glomerular calculada con la creatinina sérica fue normal o transitoriamente disminuida cuando tenían deshidratación.

En orina los pacientes tenían fracciones excretada de potasio altas a pesar de la hipokalemia, la mayoría tenían fracciones excretadas de sodio altas lo que condiciona hiponatremia. Otra observación es la hipostenuria que fue común.

Con un seguimiento promedio de 8.5 años, se encuentra que el tratamiento más utilizado cloruro de potasio e indometacina, con función renal normal.

SÍNDROME DE BARTTER. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INTRODUCCION

El Síndrome de Bartter es una tubulopatía descrita por primera vez en 1962, por Frederic Bartter, en 2 pacientes, como un síndrome caracterizado por la hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular del riñón, hiperaldosteronismo, presión arterial normal, hipokalemia y alcalosis metabólica.⁽¹⁾

Estrechamente relacionada con transmisión de tipo mendeliano (autosómico recesivo) en las que hay deterioro de los mecanismos de transporte del cloruro de sodio (NaCl) en la nefrona distal. Los pacientes con este síndrome tienen algunas características clínicas que incluyen: pérdida renal de sales, alcalosis metabólica hipokalémica, hiperaldosteronismo, hiperreninémico, presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.^(2,3) El síndrome de Bartter se clasifica en varios tipos que difieren en el trastorno del mecanismo de transporte de cloruro de sodio involucrado, resultando en algunos cambios en cuanto a la edad de comienzo, la gravedad de los síntomas, la pérdida de electrolitos y la excreción urinaria de algunas prostaglandinas.⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Síndrome infrecuente en la literatura médica se encuentran pocos informes al respecto; hasta la fecha no hay datos sobre su frecuencia, un estudio publicado en 1988 informó una prevalencia aproximada de 1,2/1.000.000 de habitantes en Goteborg, Suecia.⁽⁵⁾ Los informes iniciales fueron en personas de raza negra pero no existe una predilección étnica y, en cuanto al sexo afecta por igual a hombres y mujeres.⁽⁶⁾

FISIOPATOLOGÍA

En todos los tipos de síndrome de Bartter existe un defecto en la reabsorción de cloruro de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle o el túbulo distal resultando en un aumento de la carga de sodio que llega al túbulo colector en donde se trata de compensar, aumentando la reabsorción de cloruro de sodio, principalmente intercambiando sodio por potasio, lo que trae consigo hipokalemia y dado que existe una reabsorción elevada de sodio, la luz tubular se hace electronegativa favoreciendo la excreción de hidrógeno, lo que produce alcalosis metabólica.

Por otra parte existe hiperaldosteronismo como consecuencia tanto por las pérdidas de sodio con descenso del volumen del líquido extracelular, como por la

estimulación producida por la hipokalemia, la que a su vez estimula la síntesis de prostaglandinas. La hiperreninemia es producida por la depleción, aunque leve del líquido extracelular, el hiperaldosteronismo y el aumento de prostaglandinas. La renina estimula la producción de angiotensina II, con hiperplasia e hipertrofia del aparato yuxtaglomerular.

La presión arterial se mantiene normal a pesar del aumento de renina y angiotensina II, debido principalmente al aumento de prostaglandinas vasodilatadoras, a la leve disminución de volumen extracelular y a una disminución en la afinidad de los receptores vasculares a la angiotensina II. Por último existe un defecto de concentración urinaria debido a disminución de la hipertonia medular como consecuencia de la falta de reabsorción de sodio en el asa de Henle y a la hipokalemia crónica.

MANIFESTACIONES CLINICAS

- Poliuria y polidipsia
- Detención de crecimiento
- Normotensión
- Alcalosis metabólica
- Hipokalemia
- Disminución de la capacidad de concentración urinaria
- Incremento de la excreción urinaria de calcio
- Hiperaldosteronismo
- Hiperreninemia

ETIOLOGIA

Existen 5 tipos de síndrome de Bartter, ocasionados por mutaciones en alguno de los sistemas de transporte de sodio en el asa de Henle, los cuales dependiendo del mecanismo que se ve involucrado, pueden tener algunas variaciones en la forma de presentación y en la severidad. Para entender más cada uno de estos tipos, se explica a continuación en forma resumida, los mecanismos de absorción de sodio.

El sodio plasmático es filtrado en los glomérulos, aproximadamente son 24,000 meq al día en un adulto y se eliminan en la orina aproximadamente solo el 1% de esta cantidad. El resto es reabsorbido en los túbulos renales, 65% en el túbulo proximal, 25% en el asa de Henle y 9 % en el túbulo distal y colector. En el asa ascendente gruesa de Henle, el sodio pasa de la luz tubular a las células epiteliales por medio del transportador Na-K -2Cl;⁽⁷⁾ el potasio que ingresa a la célula es reciclado por medio del canal de potasio ROMK,⁽⁸⁾ para que continúe funcionando este transportador, el sodio es extraído de la célula hacia el intersticio y de allí a los capilares peritubulares por la bomba Na-K-atpasa, el cloro sale de la

célula hacia el intersticio por los canales CLC-Ka y CLC-Kb acoplados por una proteína llamada Bartina, y de aquí el cloro pasa hacia la sangre.⁽⁹⁾

Este proceso de reabsorción de sodio y cloro es importante para la concentración de orina y generar una carga eléctrica positiva de la luz tubular que impulsa la reabsorción paracelular de Na, Ca y Mg en este mismo segmento. Cuando existe alguna alteración en estos sistemas, se produce pérdidas de sodio, cloro y calcio.⁽¹⁰⁾

En el túbulo distal, el transportador es el Na-Cl (NCCT) que lo introduce a la célula y la salida es semejante a lo ya descrito. A diferencia de asa de Henle, cuando no funciona el transportador Na-Cl, se abren los canales de calcio y magnesio presentes en la luz (TPV5 y 6) aumentando la reabsorción sobre todo de calcio, presentándose hipocalciuria.

En el túbulo colector, se trata de compensar la falta de reabsorción de sodio en los segmentos anteriormente citados, aumentándose la reabsorción de sodio, principalmente por la aldosterona que favorece la apertura de los canales de sodio (ENa) en este segmento, sin embargo, esta reabsorción se acompaña de pérdidas de potasio produciéndose la hipokalemia y por aumento en la secreción de ión hidrógeno, produciéndose la alcalosis metabólica. (Fig. 1)

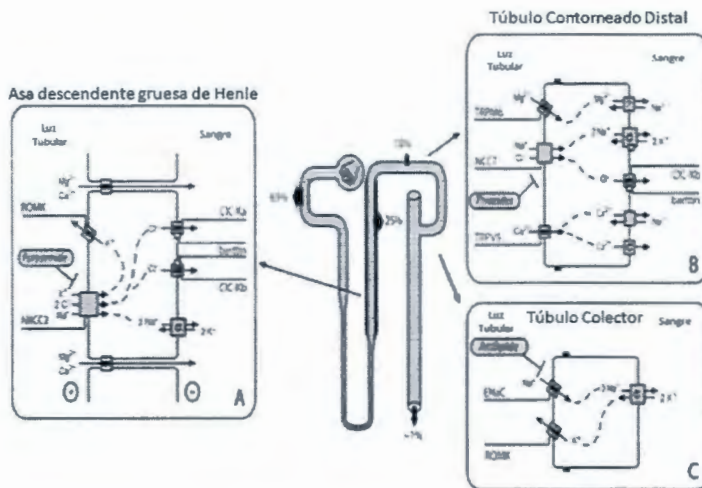


Figura 1.- Transporte tubular de sodio

CLASIFICACIÓN

Enfermedad	Gen	Símbolo del gen	Proteína
Síndrome de Bartter neonatal (tipo I)	15q 15-21	SLC12A1	NKCC2
Síndrome de Bartter neonatal (tipo II)	11q24	KCNJ1	ROMK
Síndrome de Bartter Clasico (tipo III)	1p36	CLCNKB	CIC-Kb
Síndrome de Bartter neonatal con sordera nerviosa (tipo IV)	1p32.3	BSND	Bartina
Síndrome de Bartter neonatal con hipocalcemia (tipo V)	3q21.1	CaSR	CaSR
Síndrome de Bartter neonatal con sordera nerviosa (tipo VI)	1p36	CLCNKA/CLCNKB	CIC-Ka/CIC-Kb

Bartter tipo 1

También se lo denomina, junto con el tipo 2, síndrome de Bartter neonatal y era conocido anteriormente como síndrome de hiperprostaglandina E. Se debe a una mutación en el gen NKCC2 (SLC12A1) el cual reside en el cromosoma 15q15-21; esta variante genética se caracteriza por sintomatología prenatal; su fenotipo y anomalías bioquímicas son similares a los inducidos por la terapia crónica con furosemida.⁽¹¹⁾ El deterioro en el transporte de NaCl en el asa ascendente de Henle da lugar a un aumento de la expresión de COX2, el que a su vez incrementa la síntesis de prostaglandina E, seguida por secreción de renina; por eso los pacientes con este síndrome se benefician del tratamiento con inhibidores de la COX2; al normalizar la excreción de prostaglandina E2 y la actividad de la renina plasmática disminuye hasta en un 50% la pérdida de sodio y agua. En un estudio realizado por Starremans y colaboradores se encontraron diferentes mutaciones en el gen NKCC2:

- Mutación missense en G193R, A267S y G319R.
- Mutación 526N que es una delección del aminoácido asparagina en la posición 526.
- Mutación Y998X que genera un codón de parada prematura y una proteína truncada.

En la evaluación funcional del NKCC2 se encuentra que las mutaciones codifican para una proteína estable y bien ubicada pero no funcional, lo que genera una merma en la reabsorción de sales en el asa ascendente gruesa de Henle y un deterioro en el transporte transepitelial de calcio. La presentación clínica de este tipo se describirá más adelante.⁽¹²⁾

Bartter tipo 2

También denominado, junto con el tipo 1, síndrome de Bartter neonatal; se caracteriza por un defecto en el canal ROMK, causado por una mutación en el gen *KCNJ1*, ubicado en el cromosoma 11q24-25.⁽¹³⁾ Este gen codifica para un transportador de membrana para el paso del potasio; su mutación genera un deterioro en la secreción de potasio en el asa de Henle y en el túbulo colector.

Todas las mutaciones reportadas hasta la fecha se localizan en el exón 5 del gen *ROMK* y comprenden sustitución de pares de bases, codones de parada prematura e inserciones, que causan errores en la lectura del gen.⁽⁹⁾ La distribución de estas mutaciones dentro de la proteína (regiones N terminal, central y C terminal) se asocia con los diferentes mecanismos fisiopatológicos encontrados, así:

1. Alteración en los componentes del poro que deteriora el paso de potasio.
2. Defectos en la regulación del canal *ROMK*.
3. Alteraciones en el transporte a la superficie celular.

Además, algunas mutaciones producen una proteína truncada. Se han encontrado cuatro grupos diferentes de mutaciones del canal *ROMK*, por medio de cultivo en oocitos de *Xenopus*, análisis por inmunofluorescencia, estudio de voltaje y análisis de Western blot. El primer grupo comprende las mutaciones F95S, A177T, R311W, Arg338Stop, que generan una proteína no funcional, debido a cambio se la formación del poro del canal. El segundo consiste en las mutaciones V72E, D74Y, D108H, V122E, G167E, Y314C, L320P Y F325C; este grupo muestra un defecto en la funcionalidad de la proteína y alteración de su transporte a la membrana plasmática. El tercero comprende las mutaciones T71M, A306T y R324L en las que se afecta el transporte de la proteína pero no su funcionalidad. El cuarto grupo se compone de dos mutaciones que generan los codones de parada W77X, Y79X.

El síndrome de Bartter neonatal (tipos 1 y 2) amenaza la vida porque produce alcalosis hipokalémica grave. Clínicamente se caracteriza por polihidramnios y parto prematuro, generalmente entre las semanas 24 y 30 de la gestación; el incremento del líquido amniótico es consecuencia de la poliuria fetal,⁽¹⁴⁾ que persiste en el período posnatal y que, asociada a la hipostenuria (baja densidad urinaria) de estos pacientes, les ocasiona pérdidas graves de agua y sal; también presentan alcalosis metabólica hipokalémica, expresión elevada de prostaglandina E2 y nivel alto de renina (causado por la disminución del volumen vascular que activa el eje renina-aldosterona) e hipercalcemia grave con nefrocalcinosis temprana que los puede llevar a insuficiencia renal. Pueden presentar además osteopenia y marcado retardo del crecimiento.

Algunas manifestaciones sistémicas son fiebre, vómito y, ocasionalmente, diarrea, debidos a un marcado estímulo de la producción renal y sistémica de prostaglandina E2. Se han reportado pacientes con retardo mental, pero este es prevenible se hacen tempranamente el diagnóstico y el tratamiento. En los pacientes con Bartter tipo 2 se pueden encontrar ocasionalmente una hiperkalemia transitoria y acidosis antes de la alcalosis hipokalémica típica⁽¹⁵⁾

Bartter tipo 3

También se lo conoce como síndrome de Bartter clásico y se observa principalmente en la infancia; la mutación responsable se ubica en el gen que codifica para el canal de cloro CLC-Kb (CLCNKB), situado en el cromosoma 1p36; se han descrito al menos 26 mutaciones diferentes, con una alta variabilidad fenotípica, por lo que puede, incluso, simular el síndrome de Bartter neonatal o el síndrome de Gitelman con hipocalciuria e hipomagnesemia.⁽¹⁶⁾

En un estudio llevado a cabo en España en 10 pacientes no relacionados se encontró que eran homocigotos para una mutación missense (A204T) en el gen CLC-Kb la cual posiblemente tiene un efecto fundador. También se ha encontrado una mutación nonsense, la W610X, que genera una proteína truncada con pérdida de la función. Esta mutación fue reportada en seis familias japonesas no relacionadas y nunca se la ha detectado en otras razas, lo que sugiere un ancestro común en esta población.^(3,9)

La familia de los canales de cloro, CLC, está representada por nueve miembros en las membranas plasmáticas y en los organelos intracelulares, cada uno con 12 dominios transmembrana; sus funciones principales son: regulación del volumen celular, transporte de cloro a través de las células epiteliales tubulares del intersticio en el asa ascendente gruesa de Henle y en el túbulo contorneado distal y regulación de la excitabilidad eléctrica; los dos miembros, CLC-Ka y CLC-Kb, se expresan principalmente en el riñón en el asa ascendente de Henle (solo el CLC-Ka) y en las células intercaladas de los túbulos colector y distal, y son fundamentales para los mecanismos de concentración urinaria.⁽¹⁰⁾

Clínicamente, este tipo del síndrome se detecta desde la niñez, generalmente antes de los dos años; estos pacientes presentan una alcalosis metabólica hipokalémica con normocalciuria o hipercalciuria; sus síntomas consisten en poliuria, que puede manifestarse como enuresis, polidipsia, vómito, constipación, deseo de comer sal, retardo del crecimiento, fatiga y tendencia a la deshidratación; algunos pacientes pueden presentar parestesias, debilidad muscular y parálisis transitorias; la hipercalciuria en algunos casos puede llevarlos a nefrocalcinosis; sin embargo, la presión arterial normal o baja. Estos pacientes, aunque tengan la misma mutación, pueden presentar expresiones fenotípicas diferentes incluso similares a las de otras enfermedades como el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal; posiblemente ello se deba a diferencias interindividuales en la capacidad para compensar un defecto del transporte de cloro, o a la activación de rutas alternas para el flujo de cloro tales como el cotransportador K-Cl u otros canales de cloro.^(17,18)

Bartter tipo 4

Está asociado a sordera neurosensorial y se debe a una mutación en el gen que codifica para la proteína llamada Barttin (BSND), ubicado en el locus 1p31. La proteína Barttin es la subunidad b de los canales de cloro CLC-Ka y CLC-Kb; se requiere para su funcionalidad y transporte a la membrana plasmática; estos canales se ubican en la membrana basolateral de los túbulos renales y en el epitelio secretor de potasio del oído interno.⁽³⁾ La mutación en este gen produce incapacidad para la secreción de potasio dentro de la endolinfa causando sordera de tipo neurosensorial. Se han encontrado aproximadamente nueve mutaciones en este gen, así: tres debidas a la sustitución de aminoácidos (G10S, R8W, R8L).

Cuatro que generan pérdida en los codones de inicio, una en la que hay cambio de un aminoácido por otro (glicina por arginina en el codón 47 G47R), que codifica la región del exón 1, generando un deterioro del transporte transepitelial del canal de cloro CLC-Kb;³⁴ y una mutación Q32X que produce una proteína truncada con solo 31 aminoácidos de un total de 320.⁽¹⁹⁾

La pérdida de la función de los alelos de ambos canales genera un fenotipo grave del síndrome de Bartter con sordera neurosensorial muy similar a lo que pasa en la interacción de la proteína Barttin con ambos canales CLCNK. Los pacientes con Bartter tipo 4 se caracterizan por presentar un cuadro más grave que los afectados por los tipos 1 y 2 del síndrome: son prematuros debido al polihidramnios; al nacer tienen pérdida grave de sales por lo que requieren reemplazo con líquidos parenterales por períodos prolongados; también se observan en ellos hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalciuria, retardo del desarrollo y marcada hipotonía. Sus facies son dismórficas con rasgos como orejas que protruyen; algunos pueden presentar nefrocalcinosis y frecuentemente evolucionan a la falla renal crónica. La respuesta a la indometacina y al nimesulide es mala.^(20,21)

Bartter tipo 5

La herencia de este tipo del síndrome es autosómica dominante; se debe a una mutación en el gen CASR que codifica para el receptor del calcio localizado en la membrana basolateral de las células del asa ascendente gruesa de Henle; la activación de este receptor produce un efecto inhibitorio en la reabsorción de NaCl así como en el transporte de los cationes divalentes a lo largo del asa. Este subtipo se caracteriza por hipocalcemia, déficit de paratohormona, hipokalemia, hipomagnesemia y nefrocalcinosis.⁽³⁾ (Figura 2)

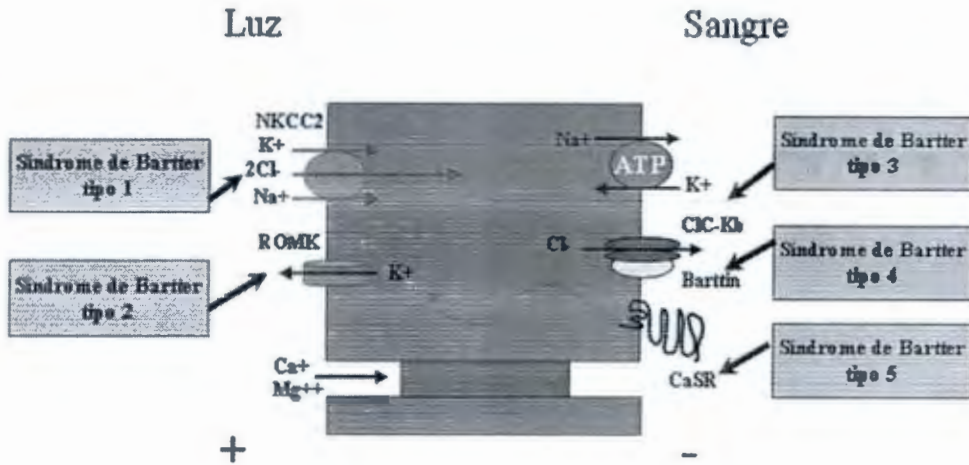


Figura 2.- Nivel de afección de los diferentes tipos de síndrome de Bartter

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandina E2 (PGE2) es marcadamente elevados en el síndrome de Bartter, caracterizadas por síntomas graves y presentación en el útero o en el recién nacido (tipo I, II, IV y IVB) [51,52]. El aumento de la producción de prostaglandina E2 se ocasiona por la alteración de cloruro de sodio en las células de la mácula densa en el extremo de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, que aumenta la expresión de la ciclooxigenasa 2 [51].

Los niveles de PGE2 también se puede aumentar por diuréticos de asa, que producen un efecto similar al defecto en el síndrome de Bartter. ⁽¹¹⁾ PGE2 estimula directamente la liberación de renina de las células yuxtglomerulares y contribuye a las alteraciones electrolíticas que se observan en el síndrome de Bartter. Esto es importante clínicamente ya que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (antiinflamatorios no esteroideos) puede revertir muchas de las anomalías clínicas y de laboratorio, con la excepción de la alteración en la reabsorción de sodio ⁽²²⁾

DIAGNÓSTICO

Síndrome de Bartter neonatal (tipos 1 y 2)

En estos dos subtipos el diagnóstico se puede hacer en el período prenatal por el alto contenido de cloro en el líquido amniótico, con niveles normales de sodio, potasio, calcio y prostaglandina E₂. Sin embargo, la forma definitiva de establecer un diagnóstico es evaluar para la mutación en ADN extraído del cultivo de amniocitos obtenidos por amniocentesis.⁽²³⁾

Los siguientes son hallazgos importantes en los exámenes de laboratorio de estos pacientes: densidad urinaria disminuida; niveles urinarios aumentados de calcio, sodio, cloro y potasio; alcalosis metabólica con hipokalemia.

Otro hallazgo característico del síndrome de Bartter es la hiperreninemia, que en muchos casos está acompañada por aumento en los niveles de aldosterona y prostaglandina E.^(22,24)

Síndrome de Bartter clásico (tipo 3)

En este caso el diagnóstico se hace al encontrar hipokalemia en el rango de 1,5 a 2,5 mEq/L, acompañada de hipocloremia, alcalosis metabólica y, en algunos casos, hipomagnesemia. Los hallazgos urinarios más característicos son: aumento en la fracción de excreción de potasio, sodio, cloro y calcio (aunque este último puede estar normal). Además estos pacientes no pierden completamente la capacidad de concentrar la orina lo que los diferencia de los que sufren los tipos 1 y 2.^(25,26,27)

HISTOPATOLOGIA

El tejido renal, se observa clásicamente hipertrofia e hiperplasia del complejo yuxtaglomerular en algunos, pero no en todos los glomérulos.⁽¹⁾ La hiperplasia involucra a todos los elementos del complejo así como la macula densa.

Hay un grado variable de hialinización y atrofia glomerular. En la mitad de los casos se observa atrofia y vacuolización tubular. Una explicación para el incremento en la pérdida distal de sodio puede ser la pérdida de continuidad de la membrana basal glomerular, con adherencia de los capilares a la pared de la cápsula de Bowman.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Otras causas de la hipokalemia y alcalosis metabólica inexplicada asociada con una presión arterial normal o baja debe ser descartada antes de hacer el diagnóstico de Bartter

Los trastornos más comunes que tienen una presentación similar y deben excluirse son vómitos encubierta y uso de diuréticos, lo cual no es infrecuente

Vómitos encubierta - Tanto el examen físico y la medición de la concentración de cloruro de orina suelen distinguir vómito a escondidas autoinducido. (31,32)

La prueba de laboratorio más útil es la medición de la concentración de cloruro de orina, que es por lo general menos de 25 meq / L en pacientes con vómitos debido tanto a la hipovolemia y la hipocloremia. En contraste, la concentración de cloruro de orina es mucho más alta (generalmente mayor de 40 meq / L) en pacientes con síndrome de Bartter en el que la excreción de cloruro es igual a la ingesta dietética de cloruro (la mayoría de la sal). (33,34)

Uso de diuréticos encubierta - El uso de diuréticos encubierta (también llamado abuso de diuréticos) se debe considerar en todos los pacientes con hipopotasemia y alcalosis metabólica inexplicable, incluso en los niños que se le pueda dar diuréticos por sus padres o cuidadores. La concentración de cloruro de orina es variable en los consumidores de diuréticos.

Otros - Otros trastornos que causan la depleción de volumen, pero no afectan la función tubular renal parcialmente puede imitar el fenotipo Bartter. (35,36,37,38)

- Los pacientes con fibrosis quística que pierden sudor rica en sal durante los meses calurosos del verano. Aunque estos pacientes generalmente han establecido fibrosis quística, los pacientes con enfermedad más moderada pueden presentar hipopotasemia y alcalosis metabólica inexplicable como su manifestación clínica inicial. (39)

- Neonatos que recibieron fórmula cloruro líquido deficiente puede desarrollarse hipopotasemia y alcalosis metabólica. A modo de ejemplo, una epidemia se desarrolló en la década de 1970 y 1980, cuando una deficiencia de cloruro de fórmula a base de soja se introdujo.

La diarrea persistente acuosa común a alta concentración de cloruro en las heces es el hallazgo clave en la diferenciación de diarrea congénita del síndrome de Bartter. El tratamiento de la diarrea congénita se compone principalmente de agua adecuado y la sustitución electrolitos

Estas condiciones han sido a veces llamado "pseudo-síndrome de Bartter" o términos que también se han aplicado a vómito autoinducido y el uso de diuréticos a escondidas.

TRATAMIENTO

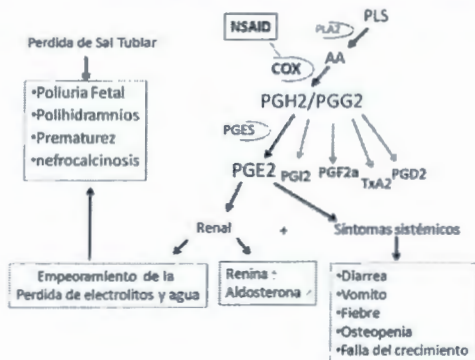
El tratamiento del Síndrome de Bartter generalmente es sintomático, y se encamina a la corrección de las alteraciones electrolíticas y reducción de los niveles de renina.

Síndrome de Bartter neonatal (tipos 1 y 2)

Al nacer el niño, el esfuerzo terapéutico se debe orientar a corregir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico; algunas veces se requiere la perfusión endovenosa continua de líquidos porque la pérdida de estos puede ser hasta de 500 mL/kg/día, y la de sodio hasta de 45 mEq/kg/día; estos pacientes no requieren inicialmente suplementos de potasio pero se pueden beneficiar de ellos, y de la administración de indometacina, a partir de la cuarta a sexta semanas de vida.⁽⁴⁰⁾

Esta terapia permite la estabilización clínica y lograr un crecimiento adecuado. Entre los medicamentos utilizados están los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona; sin embargo, esta droga puede aumentar la hipercalciuria y por tanto la nefrocalcinosis. Se han probado terapias con medicamentos como son la hidroclorotiazida y el fosfato de K, para contrarrestar el desarrollo de nefrocalcinosis pero se ha observado que son inefectivas y pueden favorecer en la disminución de la filtración glomerular y el desarrollo de nefropatía túbulo-intersticial crónica.

La indometacina (1,5-2,5 mg/kg/día) es el medicamento más utilizado para tratar a estos pacientes porque hace disminuir la pérdida de sales y la alcalosis y mejora la capacidad para concentrar la orina;⁽¹¹⁾ sin embargo, existe el riesgo de sufrir enterocolitis necrosante y disminución de la filtración glomerular, por lo cual no se la recomienda en prematuros, o debe iniciársela después de 4 a 6 semanas de vida con un control estricto de los signos de enterocolitis. (Figura.-3)



NSAID: Inhibidores no selectivos; PLS: Inhibidores selectivos; COX: Ciclooxigenasa; PG: prostaglandina; PGE2: prostaglandina E2; TxA2: tromboxano; PGI2: prostaglandina I2; PGF2a: prostaglandina F2a; PGD2: prostaglandina D2.

Síndrome de Bartter clásico (tipo 3)

El objetivo principal del tratamiento es corregir la hipokalemia y la alcalosis; siempre es necesaria la administración de cloruro de potasio, cuya cantidad se debe individualizar; en muchas ocasiones esto no es suficiente y se requiere usar también espironolactona o triamtereno; sin embargo, el efecto es solamente transitorio.

Los medicamentos más benéficos para estos pacientes son los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas tales como la indometacina (2-5 mg/kg/ día); con ella se observan mejoría de la fuerza, disminución de la poliuria y la polidipsia, recuperación de la velocidad de crecimiento e incremento del nivel plasmático de potasio; su eficacia es a largo plazo y puede utilizársela por períodos prolongados. Ocasionalmente estos pacientes pueden presentar hipomagnesemia por lo que requieren suplementos de magnesio.

Otras medicaciones utilizadas son el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y ketoprofeno. Con respecto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los estudios han mostrado resultados contradictorios por lo que no se utilizan en la actualidad; además existe el riesgo de hipotensión sintomática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien este síndrome es poco frecuente, aproximadamente 1.2 /1,000,000 habitantes, no deja de ser importante el diagnóstico oportuno ya que estos niños presentan complicaciones importantes como es detención del crecimiento, trastornos hidroelectrolíticos y ácido básicos que pueden poner en peligro la vida y nefrocalcinosis que puede evolucionar a insuficiencia renal. En el instituto nacional de Pediatría, al ser hospital de referencia, se atienden aproximadamente 1-3 pacientes por año, algunos de ellos diagnosticados tardíamente.

JUSTIFICACION

Dado que es un patología poco frecuente el pediatra y sobre todo el médico general no piensa en este diagnóstico por lo que al hacer una revisión de los datos clínicos y de laboratorio que tienen estos pacientes al diagnóstico y la evolución que presentan con el tratamiento apropiado, los médicos de primer contacto que atienden niños pueden sensibilizarse a esta patología, hacer un diagnóstico temprano y referirlo al nefrólogo o prescribir el tratamiento apropiado, con lo que el pronóstico del niño a largo plazo será bueno y evitaría hospitalizaciones frecuentes por deshidratación, hipokalemia y alcalosis y en forma mediata insuficiencia renal crónica.

OBJETIVO GENERAL

En los niños con síndrome de Bartter, describir los datos clínicos y de laboratorio presentes al diagnóstico, así como la evolución de los mismos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En los niños con síndrome de Bartter:

1. Describir los datos clínicos y de laboratorio en el momento del diagnóstico
2. Describir la evolución de los pacientes con el tratamiento prescrito.

HIPOTESIS

Al ser un estudio descriptivo no requiere hipótesis

Material y Métodos.

Tipo de estudio

- Retrospectivo
- Observacional
- Descriptivo
- Longitudinal

Población objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Bartter.

Población elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 1981 al 2012.

Criterios de inclusión

1. Menores de 18 años
2. Cualquier sexo

Criterios de exclusión

Pacientes en cuyos expedientes se encuentre por lo menos síntomas, peso, talla, tensión arterial, gasometría (o CO_2), K, Na, Cl, Ca, Mg, examen general de orina, Na y K urinarios.

Criterios de eliminación

Pacientes en los que posteriormente se documente una patología diferente a la de síndrome de Bartter.

Nota. Todos los pacientes se analizarán hasta el tiempo en que permanecieron en el estudio.

Tamaño de muestra

Se incluirán todos los casos de Síndrome de Bartter que cumplan con los criterios de selección.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se solicitará del archivo clínico una relación de todos los pacientes diagnosticados como síndrome de Bartter en el período del estudio, posteriormente, se buscarán los expedientes para su revisión ya sea en papel o en microfilm y se incluirán todos los casos que cumplan con los criterios de selección.

En los expedientes de los pacientes, se registrarán los datos clínicos y de laboratorio en el momento del diagnóstico y para valorar la evolución del paciente se recolectaran por año las variables de seguimiento (únicamente peso, Talla, pH, pCo₂, Hco₃, Na, K, Cl, CO₂, tratamiento),

Los datos recabados se registrarán en la hoja de concentración de datos, posteriormente se formará una base de datos en el programa estadístico Statistical Product and Service Solutions (SPSS).

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cuantitativas se resumirán mediante mediana, mínimo y máximo y las cualitativas mediante frecuencias y porcentajes.

Se efectuarán graficas para representar la evolución del percentil de peso, percentil de talla, potasio y bicarbonato séricos. En todas ellas se tomarán en cuenta los valores registrados al inicio y anualmente.

Variables al Diagnóstico

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Número de caso del estudio	Número del formato asignado según orden de ingreso al estudio	Nominal	Numeración del 1 en adelante
Número de expediente	Numero del expediente clínico del INP	Nominal	Abierta
Nombres	Designación que se le da a una persona, animal, cosa, concreto para distinguirlo de otros	Nominal	Abierta
Apellidos	Nombreatroponímico de la familia con que se distingue a las personas	Nominal	Abierta
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento asta el momento del diagnostico.	Númerica continua	Meses
Numero de embarazo	Procesos fisiológicos de crecimiento y desarrollo del feto en el interior del úteromaterno	Númerica Discreta	Numero de 1 en adelante
Semanas de Gestación	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla	Númerica continua	No. de semanas
Polihidramnios	Complicación del embarazo en la que el nivel del líquido amniótico está muy alto	Cualitativa	Si No
Antecedentes familiares de Bartter	Presencia de la línea ascendente familiar de diagnostico de síndrome de Bartter	Cualitativa	Si No
Sexo	Es el conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Cualitativa	Hombre Mujer
Peso	Peso del paciente en Kg al momento del diagnostico	Númerica continua	Kilogramos (Kg)
Talla	Estatura o altura de una persona	Númerica continua	Centímetros (cm)
Porcentil de peso	curvas de normalidad de la población que se cuantifican entre el percentil 3 y el 97, en función de la edad del niño o niña con respecto al peso	Númerica continua	%
Porcentil de talla	curvas de normalidad de la población que se cuantifican entre el percentil 3 y el 97, en función de la edad del niño o niña con respecto a la talla	Númerica continua	%
Tensión Arterial (T/A)	Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Númerica continua	mm/Hg
Estatificación de presión arterial	Estado del paciente de acuerdo a las cifras de tensión arterial	Ordina	Baja, normal o alta
Hemoglobina (Hb)	Proteína presente en el torrente sanguíneo que permite que el oxígeno sea llevado desde los órganos del sistema respiratorio hasta todas las regiones y tejidos	Númerica continua	g/dL
Creatinina (Cr)	Producto de la descomposición de la creatina, que se encuentra en el tejido muscular. Es el modo más simple de monitorizar la función renal.	Númerica continua	mg/dL
Sodio (Na)	Electrolito más importante del organismo, localizado principalmente en el líquido extracelular	Númerica continua	mEq/L
Potasio (K)	Es el ión positivo que se encuentra principalmente dentro de las células del cuerpo humano	Númerica continua	mEq/L

Cloro (Cl)	Anión más importante en el líquido extracelular	Numérica continua	mEq/L
Calcio	Catión divalente	Numérica continua	mg/dL
Magnesio	Catión divalente	Numérica continua	mg/dL
fósforo	Anión	Numérica continua	mg/dL
pH sanguíneo	Logaritmo negativo de base de 10 de la actividad de los iones hidrogeno medido en sangre	Numérica continua	Unidades
Dióxido de carbono (CO ₂)	Dióxido de carbono total disuelto en sangre	Numérica continua	mmol/L
Bicarbonato sérico (HCO ₃)	Sal del ácido carbónico que participa en el equilibrio ácido base del organismo	Numérica continua	Mmol/L
Presión de Dióxido de carbono (pCO ₂)	Presión de dióxido de carbono	Numérica continua	mmHg
pH urinario	Logaritmo negativo de base de 10 de la actividad de los iones hidrogeno medido en orina	Numérica continua	Unidades
Densidad Urinaria (DU)	Indica el peso de los solutos disueltos en la orina	Numérica continua	Unidades
Sodio Urinario	Cantidad de sodio en la orina	Numérica continua	mEq/L
Potasio Urinario	Cantidad de potasio en la orina	Numérica continua	mEq/L
Creatinina Urinaria	Cantidad de Creatinina en la orina	Numérica continua	mg/dL
Calcio urinario	Cantidad de calcio en la orina	Numérica continua	mg/dL
Fracción Excretada sodio	Porcentaje del sodio filtrado que se excreta por la orina	Numérica continua	%
Fracción Excretada potasio	Porcentaje del potasio filtrado que se excreta por la orina	Numérica continua	%
Filtración glomerular	Cantidad filtrada por los glomérulos en una unidad de tiempo.	Numérica continua	ml/min
Aldosterona	Hormona esteroidea de la corteza adrenal que regula el equilibrio de sal y agua en el cuerpo	Numérica continua	pg/mL
Renina	Proteína (enzima) segregada por células renales especiales cuando hay disminución en los niveles de sodio o volemia baja	Numérica continua	μUI/mL

VARIABLES OPERACIONALES

Síndrome de Bartter. Se efectuará si el paciente tiene: Hipokalemia, alcalosis metabólica, sodio en orina mayor de 40, potasio urinario mayor de 20.

Polihidramnios.- Complicación del embarazo en la que el nivel del líquido amniótico está muy alto. Se tomara como presente si la madre lo refiere al interrogatorio.

Antecedentes familiares de Bartter.- Valorando en el expediente que refiere como diagnostico conocido antecedente de síndrome de Bartter en familiares o sintomatológicamente que sugiera dicho síndrome.

Porcentil de talla.- se graficara de acuerdo a las graficas de la OMS de talla para la edad, se hará al ingreso del paciente y en el seguimiento anual.

Porcentil de peso.- se graficara de acuerdo a las graficas de la OMS de peso para la edad, se hará al ingreso del paciente y en el seguimiento anual.

Alcalosis metabólica.- pH sanguíneo ≥ 7.45 y $\text{HCO}_3 \geq 24$

Estado de la presión arterial.- Se tomará de acuerdo a los datos reportados con las tablas de acuerdo a edad, sexo y talla. Se clasifica alta mayor de la percentila 95, baja menor de la percentila 10 y el rango intermedio como normal.

Fracción excretada de potasio.- La formula es: $(\text{K urinario}/\text{K sérico})/(\text{Cr urinaria}/\text{Cr sérica})$.

Fracción excretada de sodio.- La formula es $(\text{Na urinario}/\text{Na sérico})/(\text{Cr urinaria}/\text{Cr sérica})$.

Relación calcio/creatinina.- Se divide la concentración de calcio sobre la creatinina urinaria

Filtración Glomerular.- la formula es $\text{talla en cm por constante entre creatinina sérica}$ (Constante: recién nacido 0.4, niños y adolescentes femeninos .55, adolescentes masculinos 0.7)

RESULTADOS

Se revisaron un total de 72 expedientes, de un listado que se obtuvo de archivo clínico con diagnóstico probable de síndrome de Bartter, en los últimos 21 años (1981 a 2012); se descartaron por diferentes diagnósticos no relacionados con síndrome de Bartter 59 expedientes, 3 de ellos con diagnóstico de fibrosis quística, 4 con hipertrofia congénita de píloro y el resto por diversos problemas gastrointestinales. El estudio se realiza sobre los 13 pacientes que cumplieron los criterios de síndrome de Bartter.

Los principales datos clínicos que presentan los pacientes al ingreso son los que se encuentran en el cuadro 1.

Puede observarse que los datos clínicos más constantes son detención de crecimiento, solamente el paciente de 15 años no tenía una detención de crecimiento importante, probablemente porque su síndrome de Bartter correspondía al clásico en que se presenta más tardíamente. Otros síntomas frecuentes son los asociados a manifestaciones gastrointestinales que muchas veces son motivo de hospitalización por deshidratación-

Cuadro 1.- Principales datos clínicos de los pacientes con síndrome de Bartter al ingreso

	n	%
vomito	11	84.6
Diarrea	6	69.2
Deshidratación	9	46.1
Fiebre	5	38.4
Peso Bajo	12	92.3
Talla Baja	12	92.3

De los 13 pacientes 61.5% fueron hombres, antecedentes de polihidramnios documentado en historia clínica solo en 2 pacientes y antecedentes familiares de Bartter 7.6%. 2 pacientes tuvieron hipercalcemia.

Los principales datos de la exploración física y exámenes de laboratorio al ingreso se presentan en el cuadro 2.

Se corrobora el peso y talla bajos, menor de la percentila 3 de acuerdo a las graficas de la OMS, tensión arterial normal a pesar de renina alta la que se determinó solo en 8 pacientes.

Todos tenían alcalosis metabólica hipokalémica, hipoclorémica, la filtración glomerular calculada con la creatinina sérica fue normal o transitoriamente disminuida cuando tenían deshidratación.

En orina los pacientes tenían fracciones excretada de potasio altas a pesar de la hipokalemia, la mayoría tenían fracciones excretadas de sodio altas lo que condiciona hiponatremia. Otra observación es la hipostenuria que fue común.

TABLA 2.- Datos clínicos y de laboratorio en síndrome de Bartter más frecuentes

	Mínimo	Máximo	Mediana
EDAD	1 mes	15 años 7 meses	26 meses
PESO	2.9Kg	44.5Kg	4.2
PORCENTIL DE PESO	<3	5	<3
TALLA	50 cm	164.5 cm	50
PORCENTIL DE TALLA	<3	10	<3
T/A percentil	50	90	50
pH	7.39	7.67	7.5
HC03	25.6	48	36.7
K	2.3	4	2.8
Na	113	143	131
Cl	65.7	102	76
RENINA (n = 8)	7.2	500	280
CREATININA	0.3	1.25	0.5
ORINA:			
pH	6	8	7
DENSIDAD	1.00	1.02	1.01
FeNa	0.49	6.52	1.21
FeK	10	121	45

El tratamiento más utilizado se muestra en el cuadro 3.

Tabla 3. Tratamiento más utilizado al diagnóstico de Síndrome de Barter

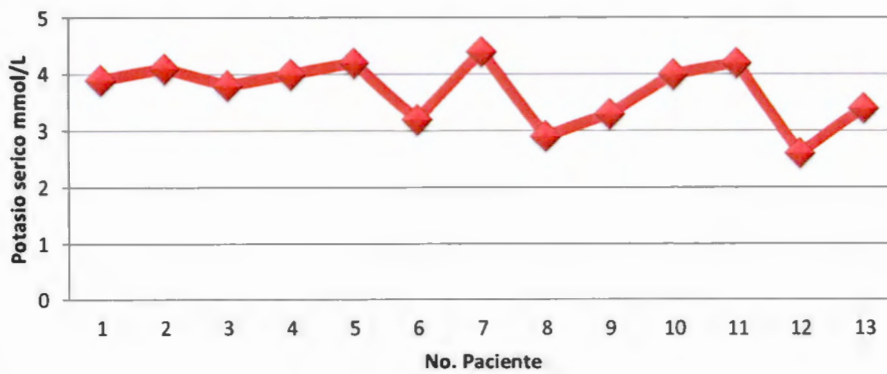
Cloruro de Potasio	92.3%
Indometacina	61.5%
Cloruro de sodio	46.1%

En el seguimiento de los pacientes el promedio fue de 8.5 años de los 13 pacientes 3 fueron dados de alta por mayoría de edad, 2 dejaron el tratamiento se desconoce la causa el resto continúan en seguimiento en este hospital.

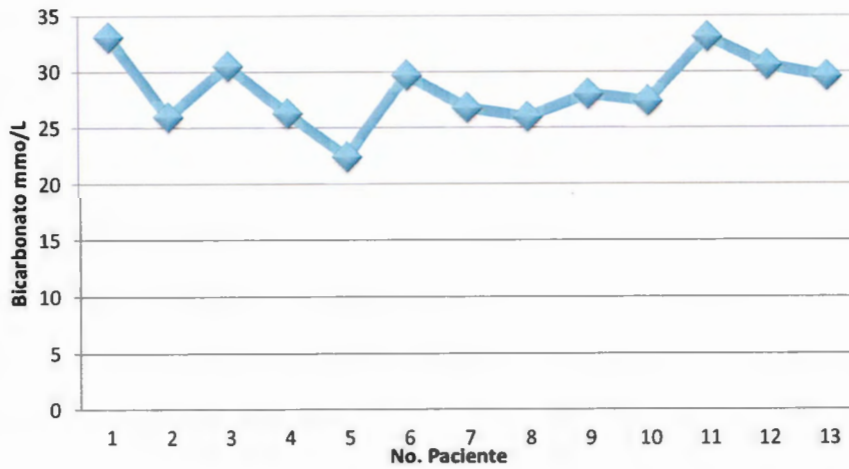
En su ingreso 7 pacientes (53.8%) con creatinina elevada para el grupo de edad, relacionado al cuadro de deshidratación ya que con tratamiento en el seguimiento ningún paciente con elevación de creatinina. El cloruro de potasio utilizado promedio 3 mEq/kg (1- 5), indometacina de 0.5 a 3mg por kilo la dosis utilizada, dieta rica en sal solo especificada en 5 pacientes y en 6 pacientes (46.1%) con suplemento de cloruro de sodio vía oral.

Las siguientes graficas muestran el seguimiento de los pacientes, mostrando el promedio de cada paciente durante su evolución, en el cual se observa un patrón semejante.

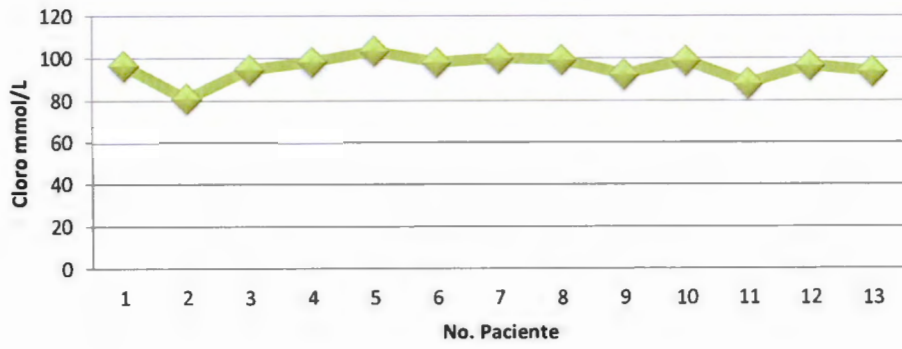
Promedio de Potasio por Paciente en el Seguimiento



Niveles de bicarbonato Promedio por Paciente en el seguimiento



Niveles Promedio de Cloro por Paciente en el Seguimiento



DISCUSION Y CONCLUSIONES

La investigación ya que fue realizada en una institución de salud de tercer nivel, confirma que el Síndrome de Bartter es una patología rara, un promedio de 0.6 casos por año, así como difícil su diagnóstico al contar con una base de datos la cual revela gran número de expedientes con posibilidad de diagnóstico de síndrome de Bartter y siendo en su gran mayoría patologías no relacionadas con el síndrome y su cuadro clínico, así como el desconocimiento del abordaje para cuadros sugestivos de dicho síndrome.

Sin diferencia con lo mencionado en la literatura no encontramos diferencias significativas en cuanto al sexo siendo el 60% de los pacientes masculinos⁽⁶⁾ Con antecedentes de polihidramnios documentado en historia clínica solo del 1.5% y 2 pacientes con antecedentes familiares de Bartter 7.6%, A diferencia de lo mencionado en la literatura^(2,3) teniendo que difundir los datos prenatales y la herencia autosómico recesivo en la gran mayoría de los casos para un adecuado interrogatorio dirigido al ingreso de los pacientes con cuadro sugestivo.^(11,12,13)

El signo más frecuente en nuestro estudio fue detención de crecimiento (92.3%), coincidiendo con los reportes de la literatura, sin tener aun bien determinado su fundamento.

Dentro de las manifestaciones bioquímicas no encontramos alteraciones diferentes a las reportadas en la literatura, observando que todos los pacientes cursaron con alcalosis hipokalémica e hipocloremia y en menor grado hiponatremia. Así como una excreción elevada de sodio potasio y calcio, con una adecuada función renal durante toda la evolución aunque en la literatura se han llegado a reportar casos de pacientes que llegan a desarrollar glomeruloesclerosis focal y segmentaria, osteodistrofia renal, e hiperazoemia.

El tratamiento más utilizado el cloruro de potasio el cual mejoría de los niveles séricos de cloro y potasio y con efectos secundarios mínimos en su gran mayoría gastrointestinales, se observa mejor respuesta y mayor control ácido base al combinarlo con indometacina sin observar grandes modificaciones a la función renal.

El síndrome de Bartter es una de las causas de alcalosis metabólica hipokalémica, la sospecha y confirmación del diagnóstico en forma oportuna, permitirá prescribir un tratamiento oportuno evitando las consecuencias principalmente previo a su diagnóstico en forma aguda que pueden ser fatales por el desequilibrio electrolítico y ácido base, así como la desnutrición, detención de crecimiento.

El estudio servirá de base para estudios posteriores prospectivos, donde se deberá evaluar estadísticamente la respuesta al tratamiento, mayor determinación de renina sérica, así como aldosterona y realizar biología molecular para su clasificación.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome; *Am J Med* 33:811-828, 1962
2. Flagg TP, Yoo D, Sciortino CM, Tate M, Romero MF, Welling PA. Molecular mechanism of a COOH-terminal gating determinant in the ROMK channel revealed by a Bartter's disease mutation. *J Physiol* 2002; 544: 351-362.
3. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Pérez de Nanclares G, Bilbao JR, Castaño L. A founder mutation in the CLCNKB gene causes Bartter syndrome type III in Spain. *PediatrNephrol* 2005; 20: 891-896.
4. Hannsjörg W. Seyberth & Karl P. Schlingmann; Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects; *PediatrNephrol*; DOI 10.1007/s00467-011-1871-4
5. Rudin A. Bartter's syndrome. A review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 1988; 224: 165-171.
6. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316-332.
7. Zelkovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1696-1700.
8. Bailey MA, Cantone A, Yan Q, MacGregor GG, Leng Q, Amorim JB, et al. Maxi-K channels contribute to urinary potassium excretion in the ROMK-deficient mouse model of type II Bartter's syndrome and in adaptation to a high-K diet. *Kidney Int* 2006; 70: 51-59.
9. Cho JT, Guay-Woodford LM. Heterozygous mutations of the gene for Kir 1.1 (ROMK) in antenatal Bartter syndrome presenting with transient hyperkalemia, evolving to a benign course. *J Korean Med Sci* 2003; 18:65-68.
10. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996; 13: 183-188.
11. Stephan C. Reinalter, Nikola Jeck, Christoph Brochhausen, Bernhard Watzler, Rolf M. Nussling, Hannsjörg W. Seyberth, and Martin Komhoff; Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin e Syndrome/antenatal Bartter; *Syndrome Kidney international, vol. 62 (2002), pp. 253-260*
12. Shigeru Fukuyama, Shoko Okudaira, Syosin Yamazato, Masahiro Yamazato, and Takao Ohta; Analysis of renal tubular electrolyte transporter genes in seven patients with hypokalemic metabolic alkalosis; *Kidney International, Vol. 64 (2003), pp. 808-816*
13. Kumar PS, Deenadayalan M, Janakiraman L, Vijayakumar M. Neonatal Bartter syndrome. *Indian Pediatr* 2006; 43: 735-737.
14. Pressler CA, Heinzinger J, Jeck N, Waldegger P, Pechmann U, Reinalter S, et al. Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co-transporter. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2136-2142
15. Starremans PG, Van der Kemp AW, Knoers NV, Van den Heuvel LP, Bindels RJ. Functional implications of mutations in the human renal outer medullary potassium channel (ROMK2) identified in Bartter syndrome. *Pflugers Arch* 2002; 443: 466-472
16. Krämer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of disease: the kidney-specific chloride channels CICKA and CICKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 38-46.
17. Tajima T, Nawate M, Takahashi Y, Mizoguchi Y, Sugihara S, Yoshimoto M, et al. Molecular analysis of the CLCNKB gene in Japanese patients with classic Bartter syndrome. *Endocr J* 2006; 53: 647-652. 33
18. Watanabe T, Tajima T. Renal cysts and nephrocalcinosis in a patient with Bartter syndrome type III. *PediatrNephrol* 2005; 20: 676-678
19. Brennan TM, Landau D, Shalev H, Lamb F, Schutte BC, Walder RY, et al. Linkage of infantile Bartter syndrome with sensorineural deafness to chromosome 1p. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 355-361

20. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; 29: 310-314.
21. Zaffanello M, Taranta A, Palma A, Bettinelli A, Marseglia GL, Emma F. Type IV Bartter syndrome: report of two new cases. *PediatrNephrol* 2006; 21: 766-770
22. Friis UG, Stubbe J, Uhrenholt TR, et al. Prostaglandin E2 EP2 and EP4 receptor activation mediates cAMP-dependent hyperpolarization and exocytosis of renin in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F989.
23. Vinayaka, K. Sreelakshmi; Antenatal Bartter syndrome: a review; *Int J Pediatr.* 2012; 2012: 857136
24. MA Bailey, A Cantone, Q Yan, GG MacGregor, Q Leng, JBO Amorim, T Wang, SC Hebert, G Giebisch and G Malnic; Maxi-K channels contribute to urinary potassium excretion in the ROMK-deficient mouse model of Type II Bartter's syndrome and in adaptation to a high-K diet; *Kidney International* (2006) 70, 51-59
25. Fernández R, Rodríguez JA, Barrera F, Weinberger J. Diagnóstico del síndrome de Bartter por estudio sistemático de la hipokalemia. *Rev Chilena Pediatr* 1982; 53: 229- 233.
26. Proesmans W. Threading through the mizmaze of Bartter syndrome. *PediatrNephrol* 2006; 21: 896-902.
27. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S, De Ferrari ME, Syrén ML, Borsa N, et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am SocNephrol* 2007; 2: 454-460.
28. M.A. González-Rivero, M. Bonet Alcaína, O. VallCombelles, Y. Cesena Santiago, A. Martínez-Roig2, O. García Algar; Pseudosíndrome de Bartter como complicación de una malformación intestinal no diagnosticada; *AnEspPediatr* 1998;49:523-524
29. Sovtić A, Minić P, Bogdanović R, Stajić N, Rodić M, Marković-Sovtić G; Atypical presentation of cystic fibrosis--obese adolescent with hypertension and pseudo-Bartter's syndrome. *Vojnosanit Pregl.* 2012 Apr;69(4):367-9
30. Igrutinović Z, Peco-Antić A, Radlović N, Vuletić B, Marković S, Vujić A, Rasković Z; Pseudo-Bartters syndrome in an infant with congenital chloridediarrhea; *SrpArhCelok Lek.* 2011;139: 677-80
31. Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: utility of urinary chloride determinations. *Am J Med* 1979; 66:361.
32. Mitchell JE, Seim HC, Colon E, Pomeroy C. Medical complications and medical management of bulimia. *Ann Intern Med* 1987; 107:71.
33. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 1982; 247:3121.
34. Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid. Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med* 1966; 40:10.
35. Jamison RL, Ross JC, Kempson RL, et al. Surreptitious diuretic ingestion and pseudo-Bartter's syndrome. *Am J Med* 1982; 73:142.
36. Colussi G, Rombolà G, Airaghi C, et al. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:896.
37. Sasaki H, Kawasaki T, Yamamoto T, et al. Pseudo-Bartter's syndrome induced by surreptitious ingestion of furosemide to lose weight: a case report and possible pathophysiology *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1986; 62:867.
38. D'Avanzo M, Santinelli R, Tolone C, et al. Concealed administration of frusemide simulating Bartter syndrome in a 4.5-year-old boy. *PediatrNephrol* 1995; 9:749.
39. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 2008; 167:115.
40. Martin Kömhoff; Acetyl salicylic acid treatment in neonatal Bartter syndrome; *PediatrNephrol* (2011) 26:1341-1342

ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA - SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA		
SÍNDROME DE BARTTER. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA		
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS INGRESO PACIENTE		
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones		
Número de asignación en el estudio: _____	Fecha de Ingreso (día/mes/año): ____/____/____.	
No. Expediente : _____	Cuestionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____	
Nombres completos: _____		
Apellidos completos: _____		
Edad (años/meses): ____/____.	Sexo: Masculino ____ / Femenino ____/.	
Antecedente de Polihidramnios: Si ____ / No ____/	Antecedentes Familiares de Bartter: Si ____ / No ____/	
Peso: _____ mg Percentila ____/	Talla _____ cm Percentila ____/	Tensión Arterial ____/ Percentila ____/
Sodio _____ mEq/L Potasio _____ mEq/L	Creatinina _____ mg/dL Cloro _____ mEq/L	Magnesio _____ mg/dL Calcio _____ mg/dL
Fosforo _____ mg/dL Hemoglobina _____ g/dL	CO ₂ _____ mmol/L pH sanguíneo _____	HCO ₃ _____ mmol/L pCO ₂ _____ mm/Hg
pH Urinario _____ Densidad Urinaria _____	Na Urinario _____ mEq/L K urinario _____ mEq/L	
Cr Urinaria _____ mg/dL Filtración Glomerular _____ ml/min	Fracción excretada Na _____ % Fracción excretada K _____ % Relación Calcio /creatinina _____	
Aldosterona _____ pg/mL		Renina _____ uU/mL
Tratamiento: _____		

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA - SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SÍNDROME DE BARTTER. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS SEGUIMIENTO PACIENTE

Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones

Número de asignación en el estudio: _____

No. Expediente : _____

Nombres completos: _____

Apellidos completos: _____

Sexo: Masculino / Femenino

Años de seguimiento	1 ^{er}	2 ^{do}	3 ^{er}	4 ^{to}	5 ^{to}	6 ^{to}	7 ^{mo}
Edad (años/meses): _____/_____/							
Peso: _____ Kg Percentila _____/							
Talla _____ cm Percentila _____/							
Sodio _____ mEq/L							
Potasio _____ mEq/L							
Creatinina _____ mg/dL							
Cloro _____ mEq/L							
CO ₂ _____ mmol/L							
HCO ₃ _____ mmol/L							
pCO ₂ _____ mm/Hg							
Tratamiento							