

Síndrome de Bartter

Bartter´s syndrome

Inês Simão Candeias,^I José Florín Yrabién,^{II} Daylen Abreu Artigas^{III}

^IDepartamento da Mulher e da Crianca. Unidade de Pediatria. Hospital de Cascais. Cascais, Portugal.

^{II}Servicio de Nefrología. Hospital Pediátrico Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{III}Hospital Pediátrico Docente "Ángel Arturo Aballí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Bartter es una tubulopatía rara, con alteración de la reabsorción del potasio, el sodio y el cloro en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Clínicamente se caracteriza principalmente por alcalosis metabólica hipopotasémica, hiperreninemia, hiperaldosteronismo y normotensión. La investigación genética ha permitido identificar cinco mutaciones responsables por los cinco fenotipos.

Caso clínico: se presenta un caso de un paciente de sexo femenino, de 17 meses de edad, ingresada por polidipsia, poliuria, pérdida de peso y episodio de deshidratación, que motivó ingreso previo y medicación con citrato de potasio y hidroclorotiazida. Antecedentes familiares y personales irrelevantes, sin consanguinidad. Por la clínica y los complementarios realizados se diagnosticó un síndrome de Bartter, compatible con el tipo III. Se medicó con indometacina y se ajustaron las dosis del citrato de potasio y de la hidroclorotiazida. Evolutivamente presenta una buena respuesta clínica y analítica.

Conclusiones: el síndrome de Bartter es una entidad poco frecuente y los clínicos deben estar alertas para esta enfermedad. El diagnóstico precoz y el tratamiento de soporte van a evitar posibles complicaciones, porque no hay actualmente terapéutica curativa.

Palabras clave: Bartte; tubulopatía; alcalosis metabólica; hipopotasemia.

ABSTRACT

Introduction: Bartter's syndrome is a rare tubulopathy with altered reabsorption of potassium, sodium and chlorine in the thick ascending limb of the Loop of Henle. From the clinical viewpoint, it is mainly characterized by hypopotasemic metabolic alkalosis, hyperreninemia, hyperaldosteronism and normotension. The genetic research has allowed identifying five mutations accountable for the five existing phenotypes.

Clinical case: female patient aged 17 months, admitted to the hospital because of polydipsia, polyuria, loss of weight and dehydration episodes, who had been previously hospitalized and treated with potassium citrate and hydrochlorothiazide. Her family and personal history was irrelevant. Through the clinical and supplementary exams, she was diagnosed with Bartter's syndrome type III. She was treated with indomethacin and the doses of potassium citrate and of hydrochlorothiazide were adjusted for. She gradually shows good clinical and analytical response.

Conclusions: Bartter's syndrome is an uncommon entity and the clinicians must be alert to this disease. The early diagnosis and the supporting treatment will avoid possible complications because there is no current curative therapy.

Keywords: Bartter; tubulopathy; metabolic alkalosis; hypopotasemia.

INTRODUCCIÓN

En 1962, *Camacho y Blizzard* describieron una nueva entidad en dos pacientes emparentados (primos), con retraso de crecimiento, alcalosis metabólica, hipopotasemia congénita y excreción urinaria de aldosterona elevada.¹ En el mismo año, *Bartter* y sus colaboradores, también describirían dos pacientes varones de 5 y 25 años, con retraso del crecimiento, hiperaldosteronismo con tensión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica y defecto de concentración renal. Además, ambos presentaban un aumento de los niveles circulantes de angiotensina y una respuesta hipertensora a la infusión de angiotensina II menor que los sujetos normales. Histológicamente estos pacientes presentaban hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. La enfermedad fue denominada como síndrome de Bartter (SB).²

Por ello, el SB comprende un grupo de tubulopatías que se pueden subdividir en cinco tipos de acuerdo con el defecto genético y el fenotipo. El SB del tipo I al IV tiene una transmisión autosómica recesiva, y el tipo V autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1 por millón de habitantes, y por ejemplo, específicamente en Colombia y en Costa Rica se ha calculado 1 caso por 100 000 nacimientos vivos al año.^{3,4}

La investigación genética permitió en los últimos años descubrir la secuencia de los cinco genes que causan y caracterizan esta enfermedad. En el tipo I, resultante de la mutación del SLC12A1, su producto es la proteína NKCC2 que reabsorbe el sodio, el cloro y el potasio (Na^+ , Cl^- y K^+) en el asa de Henle. El SB tipo II es causado por la mutación en el gen KCNJ1, mientras el tipo III es por la mutación del C1CNKb. Las proteínas resultantes de estos últimos genes son la ROMK y C1CN-Kb, que van a ser parte de la constitución de los canales de reabsorción de K^+ y Cl^- , respectivamente. El tipo IV es resultante de la mutación del gen BSND, que codifica la proteína Barttina,

que es una subunidad del canal de CICN-Ka y CICN-Kb. Por ultimo, el SB tipo V resulta de la alteración del gen CASR, que tiene como producto el receptor del sensor de calcio CaSR.⁵

Este síndrome se basa en la pérdida renal combinada de Na⁺, Cl⁻ y K⁺, que cursa con hipopotasemia, alcalosis metabólica hipoclorémica e hiperreninemia, con presión arterial normal. Puede presentarse durante el periodo neonatal, en la etapa de lactante o en niños mayores. Clínicamente se caracteriza por fallo de medro, poliuria y episodios de deshidratación.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 meses de edad, femenina, ingresada en el servicio de Nefrología pediátrica por un cuadro clínico caracterizado por polidipsia, poliuria y pérdida de peso de 19 %, en dos meses de evolución. Había tenido un ingreso anterior por deshidratación, y se le indicó tratamiento con citrato de potasio e hidroclorotiazida, por sospecha de una tubulopatía sin experimentar mejoría del cuadro. Antecedentes familiares irrelevantes, sin existencia de consanguinidad. Antecedentes personales de embarazo de 39 semanas, madre de 27 años que presentó diabetes gestacional, parto eutócico y periodo neonatal sin alteraciones.

Al examen físico, en el momento del ingreso, se observó disminución de la masa muscular y del panículo adiposo, peso 8 500 g, talla 77 cm, con una valoración nutricional: peso/edad en el 3er percentil, talla/edad en el 10 percentil y peso/talla en el 3er percentil (según las tablas de percentiles de peso y talla cubanas). La tensión arterial fue de 80/40 mmHg (inferior al percentil 90), sin edemas.

Los resultados analíticos iniciales mostraron: hemoglobina 14,4 g/dL; hematocrito 44 %; leucocitos $9,0 \times 10^9/L$; neutrófilos 44 %; linfocitos 52 %; eritrosedimentación 24 mm/h; creatinina 19 $\mu\text{mol/L}$; urea 4,0 mmol/L; urato 183,4 $\mu\text{mol/L}$; fosfato 1,1 mmol/L y calcio 2,6 mmol/L. La gasometría venosa arrojó: pH 7,59; pCO₂ 26,9 mmHg; pO₂ 46,7 mmHg; HCO₃⁻ 25,6 mmol/L; exceso de bases (BE) 4,9 mmol/L; Na⁺ 122,4 mmol/L; K⁺ 1,11 mmol/L; Cl⁻ 86,3 mmol/L; Ca²⁺ iónico 0,53 mmol/L. Los uroanálisis y la ecografía renal no presentaban alteraciones.

Durante el ingreso se ajustó la dosis de citrato de potasio (0,75 mEq/kg/día) e hidroclorotiazida (3 mg/kg/día), pero se mantuvieron la poliuria y las alteraciones iónicas (Na⁺ 121 mmol/L; K⁺ 1,75 mmol/L; Cl⁻ 82,3 mmol/L; Ca²⁺ iónico 0,92 mmol/L). Al tercer día de ingreso se le inició terapéutica con indometacina (3 mg/kg/día) y se logró mejoría del ionograma (Na⁺ 128,9 mmol/L; K⁺ 2,57 mmol/L; Cl⁻ 92,3 mmol/L; Ca²⁺ iónico 0,96 mmol/L), con disminución significativa de la diuresis y estabilización de su peso. En la gasometría venosa a los 9 días de tratamiento se constató: pH 7,46; pCO₂ 36,7 mmHg; pO₂ 31,5 mmHg; HCO₃⁻ 25,8 mmol/L; BE 2,2 mmol/L; Na⁺ 125,4 mmol/L; K⁺ 2,37 mmol/L; Cl⁻ 91,4 mmol/L; Ca²⁺ ionizado 0,88 mmol/L.

Evolutivamente, en las consultas programadas, la niña experimentó mejoría clínica y analítica, con ganancia de peso de 1 500 g en un mes.

DISCUSIÓN

El SB es una enfermedad hereditaria del túbulo distal, resultante de la pérdida del Na^+ , Cl^- y K^+ en el asa gruesa ascendente de Henle. En condiciones fisiológicas la reabsorción de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle, se basa en la entrada de K^+ y salida de Na^+ de la célula por la bomba Na^+/K^+ ATPasa basolateral. El gradiente de concentración resultante, permite la acción del transportador iónico NKCC2, que introduce Na^+ , K^+ y Cl^- , desde la luz tubular al interior de la célula. Para que NKCC2 sea más eficaz, se precisa que la luz tubular sea positiva, por lo que sale K^+ de la célula mediante la acción del canal ROMK. El Cl^- sale de la célula gracias a la mediación de los canales CLC-Ka y CLC-Kb. Para que CLC-Ka y CLC-Kb actúen, se precisa la actividad de una subunidad denominada Barttina. La activación del receptor sensible al calcio por elevadas concentraciones de este catión extracelular, inhibe la actividad del canal ROMK.⁷

El SB tipo I se debe a una mutación en el gen SLC12A1, el cual reside en el cromosoma 15 (15q15-q21) y su producto es la proteína NKCC2, que reabsorbe Na^+ , K^+ y Cl^- en la asa de Henle. El SB tipo II es causado por una mutación en el gen KCNJ11 ubicado en el cromosoma 11 (11q21-25), que determina un defecto en el canal ROMK. Su mutación genera un deterioro en la secreción de K^+ en el asa de Henle y en el túbulo colector.³

El SB neonatal (tipos I y II) amenaza la vida porque produce alcalosis hipopotasémica grave. Clínicamente se caracteriza por polihidramnios y parto prematuro, generalmente entre las semanas 24 y 30 de la gestación, y el incremento del líquido amniótico es consecuencia de la poliuria fetal, que persiste en el período posnatal, lo cual ocasiona pérdidas graves de agua y sal, e hipostenuria. También presentan elevación de prostaglandina E_2 , nivel alto de renina (causado por la disminución del volumen intravascular que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona), e hipercalcemia grave con nefrocalcinosis temprana que puede llevar a la insuficiencia renal. Además, pueden presentar osteopenia y marcado retardo del crecimiento.⁸ Algunas manifestaciones sistémicas son fiebre, vómitos y diarreas, debidos a un marcado estímulo de la producción renal y sistémica de prostaglandina E_2 . Se han reportado pacientes con retardo mental, pero este es prevenible si se realiza tempranamente el diagnóstico y el tratamiento.⁹

En estos subtipos el diagnóstico se puede hacer en el período prenatal por el alto contenido de Cl^- en el líquido amniótico, con niveles normales de Na^+ , K^+ , calcio y prostaglandina E_2 . Sin embargo, la forma definitiva de establecer el diagnóstico es identificar la mutación en ADN extraído del cultivo de amniocitos obtenidos por amniocentesis.¹⁰

El SB tipo III, o SB clásico, la mutación responsable se ubica en el gen que codifica para el canal de Cl^- CLC-Kb (CLCNKB), situado en el cromosoma 1 (1p36). Los canales de Cl^- y CLC, tienen como funciones la regulación del volumen celular, el transporte de Cl^- a través de las células epiteliales tubulares del intersticio en el asa gruesa de Henle y en el túbulo contorneado distal, y la regulación de la excitabilidad eléctrica. Las proteínas CLC-Ka y CLC-Kb, se expresan principalmente en el asa ascendente de Henle, en las células intercaladas de los túbulos colectores y distales, y son fundamentales para los mecanismos de concentración urinaria.³

Clínicamente, este tipo se detecta antes de los dos años, con alcalosis metabólica hipopotasemia asociada a normocalciuria o hipercalcemia. Los síntomas consisten en poliuria, que puede manifestarse como enuresis, polidipsia, vómitos, 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 hipercalcemia, en algunos casos, puede llevarlos a la nefrocalcinosis. La presión arterial es normal o baja.¹¹ Estos pacientes, aunque con 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 debido a diferencias interindividuales para compensar el defecto del transporte de Cl^- .¹²

El diagnóstico se hace al encontrar hipopotasemia (1,5 a 2,5 mEq/L), asociada a hipocloremia, alcalosis metabólica y, algunas veces, hipomagnesemia. Los hallazgos urinarios corresponden al aumento de la fracción de excreción de K^+ , Na^+ , Cl^- 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 I y II.⁹

El SB tipo IV se debe a una mutación en el gen que codifica para la proteína Barttina (BSND) ubicada en el cromosoma 1 (1p31). Esta proteína es la β -subunidad de los canales de Cl^- CICN-Ka y CICN-Kb de la membrana basolateral de los túbulos renales, y de los canales secretores de K^+ del epitelio del oído asociándose a sordera neurosensorial.^{3,13}

Los pacientes con SB tipo IV se caracterizan por presentar un cuadro más grave que los afectados por los tipos I y II: son prematuros debido al polihidramnios, al nacimiento tienen pérdida grave de sales, presentan hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, retardo del desarrollo pondoestatural y marcada hipotonía. Sus facies son dismórficas con rasgos como cara triangular, frente prominente, ojos grandes y orejas que protruyen. Algunos pueden presentar nefrocalcinosis, y frecuentemente evolucionan al fallo renal crónico.⁹

El SB tipo V se debe a una mutación en el gen CaSR ubicado en el cromosoma 3 (3q13.3-q21), que codifica para el receptor del sensor de calcio (CaR), localizado en la membrana basolateral de las células del asa ascendente gruesa de Henle y en las células paratiroides. Es fundamental en la secreción de parathormona (PTH) y reabsorción de calcio en los túbulos distales, y su función es mantener concentraciones de calcio extracelular normales.^{14,15} Las mutaciones activadoras de esta proteína están asociadas al aumento de la sensibilidad de las células paratiroides a los niveles séricos de calcio y conducen a una disminución de la secreción de PTH, a pesar de niveles plasmáticos de calcio bajos. Estas mutaciones causan una enfermedad metabólica del calcio caracterizada por hipocalcemia, niveles bajos de PTH e hipercalcemia.¹⁶

En las células tubulares de la porción ascendente del asa de Henle, el CaSR actúa en la reabsorción de Na^+ , donde inhibe el reciclaje de K^+ para el lumen tubular por la ROMK.¹⁵ Esta excreción es esencial para la función del NKCC2, que inhibe la disminución de la reabsorción de NaCl , así como de Ca^{2+} y Mg^{2+} .^{15,17} Mutaciones activadoras del gen CaSR pueden inducir SB-like por la amplificación del efecto inhibitorio del CaSR en la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle.¹⁸ Este subtipo se caracteriza por hipocalcemia, déficit de PTH, hipopotasemia, hipomagnesemia y nefrocalcinosis.¹⁹ Clínicamente, a pesar de índices bioquímicos idénticos, los tipos III y V son aparentemente menos agresivos que los tipos neonatales.

El diagnóstico diferencial principal es el síndrome de Gitelman (también conocido como variante hipocalciúrica del SB), es una forma diferente de alcalosis metabólica con hipomagnesemia e hipocalciuria. Usualmente se inicia en la edad escolar, pero

puede diagnosticarse también en la vida adulta. Su forma de herencia es autosómica recesiva, y se debe a una mutación en el gen NCCT que codifica el cotransportador de NaCl sensible a diuréticos tiazídicos, que se expresa en la membrana apical de las células del túbulo contorneado distal.^{20,21}

La hipocalciuria se explica por la disminución en la entrada de cloro y sodio en el túbulo contorneado distal, lo que lleva a hiperpolarización celular, incrementando la reabsorción de calcio mediada a nivel apical por un canal de calcio epitelial, y la salida basolateral por un intercambiador de Na/Ca. La causa de la hipomagnesemia no está clara, pero se cree que es causada por un incremento del voltaje negativo en la luz, lo que favorecería la secreción paracelular de magnesio y potasio. Estos pacientes presentan clínicamente debilidad muscular, fatiga, vértigo, polidipsia, nicturia, palpitaciones, presión arterial baja y crisis de tetania, como el espasmo carpopedal.²⁰

Otras situaciones clínicas a considerar son la medicación crónica con diuréticos del asa de Henle (tiazidas), la bulimia (la inducción frecuente de vómitos puede originar un perfil bioquímico semejante), enfermedades con aumento primario de la producción de hormonas mineralcorticoides (que cursan con niveles bajos de renina e hipertensión arterial). En los lactantes y en niños mayores se debe pensar como diagnóstico diferencial las enfermedades genéticas que predisponen a deshidratación y fallo de medro, tales como, la diabetes insípida nefrogénica, la fibrosis quística, el pseudohipoadosteronismo y la hiperplasia adrenal congénita.³

En el SB neonatal el tratamiento se enfoca en corregir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico con administración de sodio. Estos pacientes no requieren inicialmente suplemento de potasio, pero pueden beneficiarse de este. La terapéutica con indometacina hace disminuir la pérdida de sales y la alcalosis metabólica, mejorando la capacidad para concentrar la orina, pero se debe iniciar a partir de la cuarta a sexta semanas de vida, por el riesgo de enterocolitis necrotizante y disminución de la filtración glomerular.²¹ Otros medicamentos utilizados son los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona); sin embargo, pueden aumentar la hipercalcemia, y por tanto, la nefrocalcinosis.⁹

El objetivo principal del tratamiento en el SB tipo III es corregir la hipopotasemia y la alcalosis, por tanto, se administra cloruro de potasio, pero frecuentemente es necesario agregar espironolactona o triamtereno. La terapéutica principal en estos pacientes es con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina), con eficacia a largo plazo, y se ha verificado la mejoría de la fuerza muscular, la poliuria y la polidipsia, así como la recuperación de la velocidad de crecimiento y el incremento del nivel plasmático de potasio.²² Otras medicaciones utilizadas son suplementos de magnesio, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y ketoprofeno.¹⁹

El tratamiento del SB tipo IV es similar al tipo III, sin embargo, estos pacientes son especialmente vulnerables al fallo renal, luego de la terapia con indometacina, por lo cual se debe recurrir a otras opciones terapéuticas como la espironolactona.²³

En el caso presentado, se verificó una edad de presentación inferior a los dos años, sin ocurrencias durante el embarazo o el periodo neonatal, lo que hace menos probable un SB tipo I, II o IV. Clínicamente, se trató de una niña con susceptibilidad a la deshidratación, que presentaba poliuria y polidipsia, normotensión y desnutrición, sin clara evidencia de alteraciones nutricionales. Además, en los resultados del laboratorio se constató alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocloremia e hipocalcemia, sin nefrocalcinosis en la ecografía renal, por lo cual, basándonos en el fenotipo y en los exámenes de laboratorio, a pesar de que no tengamos la dosificación de la PTH sérica, pero considerando la ausencia de nefrocalcinosis, será más probable

que corresponda a un SB tipo III. Para confirmar el diagnóstico sería necesaria la realización del estudio genético.

Relativo al tratamiento, la paciente ya estaba medicada con suplementación de potasio y una tiazida antes del ingreso, sin lograr un adecuado aumento del potasio sérico o normalización de la poliuria; pero, al incrementarse la dosis de potasio, y principalmente al añadirse al tratamiento los antiinflamatorios no esteroideos, se verificó una mejoría clínica con normalización de la diuresis y aumento de peso, así como un aumento del potasio, el sodio, el cloro y el calcio, asociado a la normalización de la alcalosis metabólica.

Se concluye que el SB es una entidad poco frecuente, por lo que los clínicos deben estar alertas para esta enfermedad. Es fundamental una historia clínica completa para hacer el diagnóstico. Se debe sospechar cuando el paciente presenta un síndrome poliúrico polidipsico, asociado a una hipopotasemia, marcada con alcalosis metabólica hipoclorémica, además de antecedentes de polihidramnios sin causa clara, crecimiento inadecuado sin evidencia de desnutrición primaria, u otros desórdenes gastrointestinales o endocrinológicos. Actualmente el SB no tiene cura y el tratamiento se basa principalmente en corregir las alteraciones hidroelectrolíticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho AM, Blizzard RM. Congenital hypokalemia of probable renal origin. A newly described entity due to an inherited metabolic defect. Am J Dis Child. 1962;103:535-55.
2. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr., MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Am J Med. 1962;33:811-28.
3. Colussi G. Bartter syndrome [homepage en Internet]; Orphanet, 2005 [citado 3 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bartter.pdf>
4. Carrascal G, Castaño I. Evaluación de niños con tubulopatías primarias. En: Rovetto C, Castaño I, Restepo J. Enfoques en Nefrología Pediátrica. Colombia: Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica; 2010. p. 52-3.
5. Afzal M, Khan EA, Khan WA. Antenatal Bartter syndrome. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(sup 2):S121-S123.
6. Rees L, Brogan P, Bockenhauer D, Webb N. Paediatric Nephrology. 2da ed. Londres: Oxford University Press; 2012.
7. Koulouridis E, Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. World J Pediatr. 2015;11:113.

8. 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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ co-transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2136-42.
9. Serna Higueta LM, Betancur Londoño LM, Medina Vásquez CM, Pineda Trujillo N, Vanegas Ruiz JJ. Síndromes de Bartter y Gitelman: revisión de los aspectos genéticos, fisiopatológicos y clínicos. *Iatreia*. 2009;22(1):67-76.
10. Narayan R, Peres M, Kesby G. Diagnosis of antenatal Bartter syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43:453-4.
11. Briet M, Vargas-Poussou R, Lourdel S, Houillier P, Blanchard A. How Bartter's and Gitelman's syndromes, and Dent's disease have provided important insights into the function of three renal chloride channels: ClC-Ka/b and ClC-5 . *Nephron Physiol*. 2006;103:7-13.
12. Krämer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB , the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:38-46.
13. Wang H, Feng Y, Li H, Wu H, Mei L, Wang X, et al. Digenic mutations involving both the *BSND* and *GJB2* genes detected in Bartter syndrome type IV. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017;92:17-20.
14. Chang W, Shoback D. Extracellular Ca^{2+} -sensing receptor-an overview. *Cell Calcium*. 2004;35:183-96.
15. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca^{2+} -induced inhibition of apical K channels in the TAL. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1996;271:C103-11.
16. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutation in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med*. 1996;335:1115-22.
17. He H, Podymow T, Zimpelmann J, Burns KD. NO inhibits Na-K-2Cl cotransport via a cytochrome P-450 dependent pathway in renal epithelial cells (*MMDD1*). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284:F1235-44.
18. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V, Terranegra A, Biasion R, Weber G, et al. Autosomal dominant hypocalcemia with mildtype 5 Bartter syndrome. *J Nephrol*. 2006;19:525-8.
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;62:355-61.
20. Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol*. 2015;26:55-61.
21. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Jun FX, Morisada N, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genetics in Medicine*. 2016;18:180-8.

22. Nascimento C, Garcia C, Schvartsmana B, Vaisbicha M. Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. J Pediatr. 2014;90:512-7.

23. Ozlu F, Yapiciođlu H, Satar M, Narli N, Ozcan K, Buyukcelik M, et al. Barttin mutations in antenatal Bartter syndrome with sensorineural deafness. Pediatr Nephrol. 2006;21:1056-7.

Recibido: 4 de febrero de 2017.

Aprobado: 27 de abril de 2017.

Inês Simão Candeias. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: ines.isabel@hotmail.com