



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SINDROME DE BARTTER, EXPERIENCIA EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

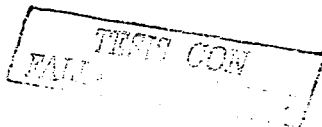
TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA
DR. EFREN RODRIGO ALDANA CUEVAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA



MEXICO, D.F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

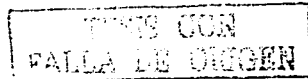


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mi padre quien con su ejemplo me enseñó a ser un hombre en todo el sentido de la palabra, todo lo que soy, lo soy por ti. Te quiero

A Dios, (S.V.), por permitirme realizar mis sueños y darme la fuerza para continuar adelante en la vida.

A mi novia Rosaura, por su amor, amistad, apoyo, comprensión y por hacer mi vida maravillosa. Te amo.

Al Dr. Zaltzman, al Dr. García de la Puente, a la Dra. Bojorquez y al servicio de nefrología del INP por sus enseñanzas, amistad y por hacerme sentir como en casa.

Al INP que me acogió por 3 años donde conocí el dolor y la alegría de dedicar mi vida a la pediatría.

A mis compañeros residentes, mis hermanos.

A los niños que con el dolor de su enfermedad me enseñaron a ser mejor médico y más humano.

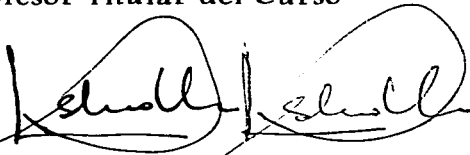
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

**SINDROME DE BARTTER, EXPERIENCIA EN EL
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN EL SERVICIO
DE NEFROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA**



DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
Director de Enseñanza
Profesor Titular del Curso



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
Tutor del trabajo de Tesis

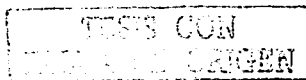


SUBDIVISIÓN DE ENSEÑANZA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	4
II.	OBJETIVOS	11
III.	MATERIAL Y METODOS	12
IV.	RESULTADOS	13
V.	DISCUSION Y CONCLUSIONES	15
VI.	BIBLIOGRAFÍA	17
VII.	ANEXOS	19



SINDROME DE BARTTER, EXPERIENCIA EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Dr. Samuel Zaltzman G.* Dr. Silvestre García de la Puente**, Dr. E. Rodrigo Aldana C***
* Jefe del Servicio de Nefrología INP, **Nefrólogo Pediatra adscrito al servicio de nefrología en el INP, *** Médico residente de especialidad en pediatría

I. INTRODUCCION

El síndrome de Bartter, fue descrito por primera vez en 1962, por Frederic Bartter, quien describe dicho síndrome en 2 pacientes de color, en los que reporta alcalosis hipokalémica, presión arterial normal, falta de sensibilidad vascular a las sustancias presoras y aumento en la concentración plasmática de renina y aldosterona. ⁽¹⁾

El síndrome de Bartter es una forma inusual de hiperaldosteronismo secundario que se acompaña de hipertrofia e hiperplasia de las células del aparato yuxtaglomerular, asociado a presión sanguínea normal, resultante del incremento de la actividad de la renina plasmática y altas concentraciones de aldosterona sérica, con mala respuesta presora a la infusión de angiotensina II, norepinefrina y endotelina. ^(2,3) En dicho síndrome se reportan niveles séricos bajos de potasio, frecuentemente acompañado de hiponatremia e hipocloremia; además de una elevada excreción urinaria de potasio, cloro y sodio, que resulta en hipercarbonatemia ^(1,2,4). Se presenta hipenuricemia en aproximadamente 50% de los pacientes inducida por la contracción del volumen intravascular, hipomagnesemia en un 40% de los casos y muy raramente hipercalcemia, e hipofosfatemia. ⁽²⁾ Se reportan también un incremento renal de la producción de prostaglandinas ⁽⁵⁾, así como una excreción urinaria normal a elevada de calcio, probablemente relacionada con una síntesis excesiva de 1, 25-dihidroxi-vitamina D. ^(6, 7) Además de defectos en la agregación plaquetaria. ⁽⁸⁾

Fisiología normal. Para entender la fisiopatología del Síndrome de Bartter, se revisará la fisiología normal de los mecanismos de transporte de cloruro de sodio a través de la nefrona. Mediante la filtración glomerular, los túbulos renales reciben continuamente agua y solutos, se calcula que en un adulto se filtran por día aproximadamente 170 L de plasma que corresponden casi a 24,000 mEq de Na⁺, los cuales se reabsorben en los distintos segmentos tubulares, excretándose, de acuerdo a las necesidades del organismo, una pequeña cantidad de agua y de sodio, manteniéndose normal tanto el volumen como la composición del líquido extracelular. La reabsorción de sodio se lleva a cabo por diferentes mecanismos dependiendo del segmento tubular de que se trate, sin embargo en todos ellos el proceso más importante es la actividad de la enzima ATPasa dependiente de sodio y potasio (Na⁺-K⁺ ATPasa) que se encuentra en la membrana basolateral de las células tubulares y que expulsa de la célula 3 iones de sodio e introduce dos iones de potasio, creando un gradiente de concentración para que el sodio difunda de la luz tubular al interior de la célula y además es electrogénica ya que extrae de la célula más cargas positivas, contribuyendo a mantener el interior de la célula negativo.

En el túbulo proximal, se reabsorben aproximadamente 60 % del filtrado glomerular, la reabsorción de sodio es isosmótica, es decir, que el sodio y otros solutos se reabsorben junto con el agua, permaneciendo la osmolaridad intratubular semejante a la del plasma. El transporte de sodio en este segmento, se efectúa acoplado al transporte de otros solutos como la glucosa, aminoácidos y bicarbonato. Esta reabsorción se efectúa por mecanismos de transporte específicos.

Además el sodio se reabsorbe en forma pasiva junto con cloro por vía paracelular; esta reabsorción está condicionada por una concentración alta de cloro resultante de la reabsorción preferencial de bicarbonato. Además, el cloro se reabsorbe por vía transcelular, utilizando transportadores apicales y basolaterales específicos. ^(8, 10)

En la porción descendente del asa de Henle y en la porción delgada ascendente, el transporte de sodio es poco importante, no así en la porción ascendente gruesa del asa de Henle en la que se reabsorbe aproximadamente el 30% del sodio filtrado, además es impermeable al agua de tal manera que la concentración de sodio y la osmolaridad del líquido tubular disminuyen. El transporte de sodio en esta porción además de ser responsable de la dilución de la orina, contribuye importantemente al mecanismo multiplicador de contracción favoreciendo la hipertonicidad del intersticio y por consiguiente la concentración de la orina.

El mecanismo principal de transporte de sodio y de cloro es por medio de el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ apical, diurético de asa sensible, electroneuro secundariamente activo (NKCC2), el cual introduce estos iones a la célula, posteriormente, el potasio es reciclado a la luz tubular vía un canal de potasio (ROMK) para permitir el continuo funcionamiento del cotransportador; el sodio deja la célula por medio de la Na^+/K^+ -ATPasa y el cloro sale de la célula por medio de un canal de cloro (ClC-Kb) o por un cotransporte con potasio o por un intercambiador con bicarbonato.

Una alteración en la reabsorción de sodio a este nivel producirá depleción de volumen y disminución de la capacidad de concentración urinaria. Está disminución de volumen del líquido extracelular se compensa en sitios más distales, principalmente en el túbulo colector aumentando la reabsorción de sodio en intercambio con potasio, lo que ocasiona kaliuresis e Hipokalemia; por otra parte el aumento de la reabsorción de sodio a este nivel crea un potencial negativo en la luz tubular favoreciendo la secreción de ión hidrógeno y por consiguiente la alcalosis metabólica.

En el túbulo distal, se reabsorbe del 5 al 10% del sodio filtrado, el cloruro de sodio se reabsorbe por un cotransportador sodio-cloro (TSC) sensible a diuréticos tiazídicos y salen de la célula por medio de la Na^+/K^+ -ATPasa y por los canales de cloro respectivamente. Una alteración del transporte de cloruro de sodio a este nivel producirá cambios semejantes a los descritos antes, aunque con menor depleción de volumen. Posteriormente en el túbulo colector se efectúa la regulación final del volumen del líquido extracelular y de la excreción de potasio, el sodio se reabsorbe del lado luminal por canales de sodio sensibles a amiloride, y el potasio se excreta por canales de potasio. Estos canales son regulados por la aldosterona a nivel transcripcional y postranscripcional. La aldosterona defiende al organismo contra la hipovolemia y contra la hiperkalemia favoreciendo la inserción de estos canales. Otra acción importante de la aldosterona es estimulación de las bombas secretoras de protones y por consiguiente favorece la alcalosis metabólica. ^(2, 10)

Fisiopatología. Esta varía según sea el tipo de Síndrome de Bartter que desarrolle el paciente, en el neonatal o tipo I, se argumenta básicamente como un defecto primario en la reabsorción de cloruro en la rama ascendente del asa de Henle. El descenso resultante en la reabsorción de cloruro sódico en esta porción del asa reduce la hipertonia medular, hecho que posiblemente explica el defecto de concentración. Como consecuencia del defecto en la reabsorción del cloruro, llega una mayor cantidad de cloruro sódico al túbulo distal, en donde se reabsorbe sodio, que se intercambia por potasio. La hipokalemia inducida estimula la síntesis de prostaglandinas (que pudiera explicar la falta de sensibilidad vascular a las sustancias presoras) y el defecto en la agregación plaquetaria; estas a su vez activan el sistema renina - angiotensina - aldosterona,

umentando la liberación de renina y estimulando la síntesis de aldosterona, lo que aumenta las pérdidas renales de potasio.^(3, 8, 11)

La actividad de la renina plasmática se encuentra elevada en forma marcada en todos los pacientes con Síndrome de Bartter. La expansión de volumen con solución salina isotónica o con albúmina, causa una reducción en la actividad de la renina plasmática. La infusión de angiotensina II a dosis de 7.4 ± 1.3 ng/kg / min, causa una elevación de 20mmHg en la presión diastólica en sujetos normales. En los pacientes con Síndrome de Bartter la dosis mínima requerida es mayor de 200 ng/kg/min.^(3, 12) La producción o excreción de aldosterona se encuentra aumentada en 70% de los pacientes. Los que cursan con niveles normales, generalmente aumentan su producción posterior a los suplementos de potasio. El examen general de orina se caracteriza por un pH alcalino e hipo tonicidad. La densidad urinaria está por debajo de lo normal aún después de la restricción de líquidos, administración de vasopresina y depleción de potasio. Reportándose que menos del 15 % de los pacientes logran alcanzar 90 molaridades urinarias arriba de 850 mOsm o densidades urinarias mayores de 1.019.⁽¹³⁾

Patología. En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos se ha observado que varios tejidos en pacientes con síndrome de Bartter muestran disminución del contenido de magnesio en el músculo en un 40% a pesar de niveles normales en suero así como también el potasio en el músculo se encuentra disminuido. En cuanto al tejido renal, se observa clásicamente hipertrofia e hiperplasia del complejo yuxtaglomerular en algunos, pero no en todos los glomérulos.^(14, 15) 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.⁽²⁾

Etiología. El Síndrome de Bartter es un desorden heredado en forma autosómica recesiva; en el cual mediante técnicas de análisis genético molecular desarrolladas en los 80's, por Richard Lifton se han encontrado anomalías en 4 transportadores, los cuales tienen resultados fisiopatológicos similares. Describiéndose así 4 tipos básicos: a) Sx de Bartter Neonatal, tipo I, b) Sx. de Bartter Neonatal tipo II, c) Sx. de Bartter Clásico y d) Sx. de Gitelman. (tabla I)

Hay otros padecimientos, que bajo el nombre de síndrome de pseudo Bartter o "síndromes similares al Bartter", engloban una serie de desórdenes tubulares caracterizadas por depleción de cloro, similares al Síndrome de Bartter, pero que son de origen extrarenal. Entre estos encontramos: el uso de algunos medicamentos como el furosemide y otros diuréticos⁽¹⁷⁾, el uso de aminoglucósidos⁽¹⁸⁾, uso y abuso de laxantes, uso de formulas infantiles a base de soya (que se sabe son deficientes en cloro); así como enfermedades como bulimia, hiperémesis, diarrea congénita perdedora de cloro, y otras como fibrosis quística; en donde las características bioquímicas e histológicas de estos síndromes son similares a las encontradas en el Bartter, pero donde el diagnóstico puede ser rápidamente hecho demostrando concentraciones de Cloro urinario bajo, o presencia de diuréticos en la orina.^(16, 18, 19)

Cuadro Clínico. Aunque como veremos más adelante (tabla 2), aunque, cada uno de los tipos de Síndrome de Bartter presentan características clínicas particulares en general comparten varias de ellas; encontrándose que afecta por igual a ambos sexos, no tiene predilección racial o por un grupo étnico, y las edades de presentación varían desde el nacimiento hasta los 15 años.

Las manifestaciones clínicas generalmente inician en los primeros 2 años de vida, Goodman et al. refieren que aproximadamente en 75% de los casos, los síntomas iniciaron en la infancia temprana pero fueron diagnosticados tiempo después ⁽¹⁾. Las características clínicas del síndrome son debilidad, anorexia, constipación, poliuria, nicturia, enuresis, polidipsia, vómitos, diarrea, tendencia a la deshidratación, parestesias, calambres, crisis convulsivas, falla de medro ^(20, 21), gusto excesivo por la sal, pobre rendimiento escolar, siendo notable la ausencia de hipertensión y edema. ^(2, 14, 15) Se ha descrito también una facies característica, consistente en cabeza grande respecto al cuerpo, frente prominente con forma triangular, ojos grandes y expresión de enojo ocasionada por ángulos caídos de la boca ^(2, 22).

Se ha descrito que hasta dos terceras partes de los niños presentan retraso mental; además Landau et al. describen 5 casos asociados a sordera sensorineural detectada inclusive al mes de vida ^(23, 24). Stoff et al. describe un defecto en la primera y segunda fase de la agregación plaquetaria exacerbada por restricción de sodio de la dieta, y que mejora con la administración de inhibidores de prostaglandinas; probablemente secundaria al incremento del AMPc resultante de un exceso de prostaglandinas. ^(6, 8)

Clasificación. Del Síndrome de Barter se describen 3 subtipos que presentan variaciones clínicas y bioquímicas entre ellas. Estas son: a) Barter Neonatal; b) Barter Clásico y c) Síndrome de Gitelman. (Tabla 2)

Síndrome de Barter Neonatal (SBN), tipo I y II.

a) Genética. Se describen 2 tipos. En el llamado tipo I, se han encontrado mutaciones en el gen con el locus SLC12A1. El gen localizado en 15q15-21 que contiene 26 axones, codifica al cotransportador Na-K-2Cl bumetanida sensible (también llamado NKCC2, BSC1 y ENCC2), de la rama ascendente del asa de Henle. En el tipo II de la variedad neonatal, se han descrito mutaciones del gen ROMK (locus KCNJ). Este gen localizado en el cromosoma 11q-25, codifica para el canal de K interno ATPasa sensible, (ROMK), el cual recicla el K reabsorbido hacia el lumen tubular. ^(22, 25)

b) Manifestaciones clínicas y bioquímicas. Los datos clínicos, pueden encontrarse antes o inmediatamente después del nacimiento, incluyendo polihidramnios marcado (entre las semanas 24 y 30), secundario a poliuria intrauterina; prematuro, poliuria masiva, polidipsia, vómitos, tendencia a la deshidratación, hipercalcemia y nefrocalcinosis temprana, así como falla de medro y el retraso en el crecimiento. El gasto urinario se reporta entre 12 y 50 ml / kg / hora, que puede persistir hasta las semanas 4-6 después del nacimiento. Fenotípicamente se identifican por ser delgados, con hipotrofia muscular, y facies triangular (frente prominente, ojos grandes, oídos sobresalientes, y boca caída), pueden presentar estrabismo. Pueden presentarse, manifestaciones sistémicas como son la osteopenia, fiebre, diarrea secretora, convulsiones y predisposición a las infecciones. ⁽²⁷⁾ Fuera del periodo neonatal, las características bioquímicas son idénticas al Sx. de Barter clásico. La excreción de Ca urinario persiste muy elevado a pesar del tratamiento. Debe sospecharse de la forma neonatal en un preescolar o escolar en que sospechemos un síndrome de Barter con marcada hipercalcemia y nefrocalcinosis. La excreción urinaria incrementada de prostaglandinas E2 debe considerarse como un rasgo característico de la forma neonatal. La función renal generalmente se encuentra preservada, aunque algunos de los pacientes ocasionalmente pueden desarrollar insuficiencia renal terminal. Puede hacerse un diagnóstico prenatal cuando una muestra de CI en el líquido amniótico, se encuentra aumentado, en presencia de Na, K, Ca y prostaglandinas E2 normales. ^(2, 26, 28)

Ahora, en cuanto a la diferenciación clínica entre los tipos I y II, encontramos que en ambos tipos se presenta nefrocalcinosis temprana e hipercalcemia marcada. ⁽⁵⁾

Se puede sospechar en un tipo I, al presentarse pérdida renal masiva de NaCl, hipokalemia, y alcalosis metabólica. En el tipo II, se puede observar pérdida renal moderada de NaCl, así como un cuadro que semeja un pseudoaldosteronismo primario tipo I (hiponatremia, hiperkalemia, y acidosis metabólica, que 3-6 semanas posteriores al nacimiento cursan con pérdida renal de K, resultando en hipokalemia y alcalosis metabólica.⁽²⁹⁾

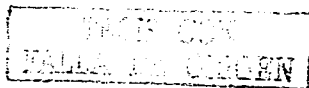
c) Patología. Los hallazgos en la biopsia renal muestra hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. La ausencia de proteína de Tamm - Horsfall parece un fenómeno secundario. La hialinización glomerular, la vacuolización apical de las células tubulares apicales, la atrofia tubular, la formación quística y la fibrosis intersticial, pueden observarse tal vez por la deficiencia crónica de K.⁽²⁾

d) Fisiopatología. Se ha sugerido que la patogenia se relaciona con la sobreproducción de prostaglandinas, esto orientado en la presencia de fiebre, diarrea, vómitos, osteopenia, y crisis convulsivas. El ROMK es una proteína que se encuentra a todo lo largo de la neurona distal y que se cree es responsable de la secreción de K en el túbulo colector cortical y del reciclaje de K en la rama ascendente del asa de Henle. La pérdida de la función del ROMK secundario a mutaciones del gen codificador pudiera deteriorar la su habilidad para reciclar K de las células hacia el lumen, resultante en concentraciones de K intraluminal demasiado bajas para permitir que continúe la actividad de la Na-K-2Cl. La función normal del cotransportador Na-K-2Cl es responsable de la reabsorción del 30% del Na filtrado; por lo cual al verse alterado, resulta en pérdida renal de Na, contracción de volumen, hiperreninismo, hiperaldosteronismo, hiperkaliuria, hipokalemia, alcalosis metabólica, e hiperprostaglandinismo. La secreción elevada de prostaglandina E2 agrava el cuadro por estimulación independiente del eje renina - aldosterona, e inhibición de la actividad del Canal ROMK y del transporte de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle. La hipercalcemia característica, se debe a que aproximadamente el 25% del Ca filtrado es reabsorbido en la rama ascendente del asa de Henle, acoplado a la actividad de la Na-K-2Cl. La falla en el transporte electrogénico de Cl, resulta en el deterioro de la reabsorción voltaje dependiente del calcio y magnesio. La hipercalcemia también esta relacionada con la síntesis excesiva de 1,25-dihidroxi vitamina D, que conduce al aumento de la reabsorción ósea, y en pérdida renal. La reabsorción del 60% del Mg ocurre en el asa de Henle, siendo dependiente del voltaje positivo luminal generado por la actividad del cotransportador. La ausencia de hipermagnesuria en el SBN se explica por la reabsorción compensatoria de Mg por los túbulos contorneados distales.^(2, 10, 26)

Síndrome de Bartter Clásico (SBC), tipo III.

a) Genética: Es una alteración heredada en forma autosómica recesiva, recientemente se han encontrado mutaciones en el gen que codifica para el canal renal de Cl (ClC-Kb). En los humanos hay 2 canales de Cl - voltaje dependientes (ClC-Ka y ClC-Kb), codificados en 2 genes (locus CLCNKA y CLCNKB), cercanamente localizados en 1p36.^(14, 25, 30)

b) Manifestaciones clínicas y bioquímicas: Frecuentemente tienen antecedentes de polihidramnios y prematuridad. La sintomatología inicia durante los 2 primeros años de vida e incluye poliuria, polidipsia, vómitos y constipación, tendencia a la deshidratación, falla de medro y avidez por la ingesta de sal.⁽⁴⁴⁾ Pueden tener una facies similar a la del SBN, pero es menos frecuente. Estos pacientes pueden cursar con retraso en el desarrollo, retraso psicomotor mínimo, con alteraciones electroencefalográficas inespecíficas, e hidroureteronefrosis. Otras manifestaciones como fatiga, debilidad muscular, calambres, así como espasmo carpopedal se observan en la infancia tardía, pero son más frecuentes en el síndrome de Gitelman.



La nefrocalcinosis no se presenta en la ultrasonografía. Los pacientes siempre cursan con normotensión. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, encontramos hipokalemia en rangos de 1.5 a 2.5 mEq/L; hipocloremia y alcalosis metabólica, aunque muy rara vez se pueden encontrar pacientes con acidosis metabólica. Podemos encontrar hiperuricemia en el 50% de los pacientes, así como hipomagnesemia ocasionalmente. Otros hallazgos bioquímicos son policitemia, hipercalcemia e hipofosfatemia. Los hallazgos urinarios incluyen aumento en la fracción excretora de Na, K y Cl. La excreción de Ca urinario se encuentra normal o discretamente elevada. Característicamente hay defectos en la habilidad para concentrar y diluir la orina. Otra característica es la incapacidad para disminuir apropiadamente el pH urinario durante de amonio con cloruro de amonio. Esto es causa de el aumento de la excreción de amonio, debido al incremento en la producción y la desviación preferencial de amonio a la orina. La filtración glomerular es normal en los primeros estadios de la enfermedad, pero puede disminuir en pacientes no tratados, secundariamente a la hipokalemia crónica. Otro hallazgo importante es el incremento en la excreción urinaria de prostaglandinas E2. La sobreproducción de prostaglandinas puede explicar los defectos en la agregación plaquetaria descritos. La presencia de hiperreninemia es la regla, acompañada en la mayoría de los casos de concentraciones elevadas de aldosterona en sangre. (2, 15, 20)

c) Fisiopatología: En el SBC, se han encontrado evidencias de alteraciones en los canales de Cl CIC-Kb. Los canales de cloro CIC-Kb están situados en la membrana basolateral de los segmentos de la neurona distal y que son responsables de la salida de Cl de la célula hacia el torrente sanguíneo. Por lo tanto los defectos en la codificación genética de esta proteína es seguida por defectos en la reabsorción de NaCl en la nefrona distal. Como en los otros tipos el defecto en la reabsorción de NaCl inicia un círculo vicioso de pérdida de NaCl, kaliuresis incrementada, depleción de volumen, y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultante en hipokalemia y alcalosis metabólica. (4, 10, 11, 25)

Síndrome de Gitelman.

a) Genética: Se debe a una herencia autosómica recesiva, aunque algunos hallazgos sugieren una autosómica dominante. Se han encontrado mutaciones en el gen con locus SLC12A3, localizado en 16q13 que contiene 26 exones, el cual codifica para el cotransportador renal Na-Cl tiazida sensible, (TSC, NCC, NCCT y ENCC). (31, 32, 33)

b) Manifestaciones clínicas y bioquímicas: Generalmente el diagnóstico se hace en la edad adulta, ya que la mayoría cursan asintomáticos, a excepción de la presencia de episodios de calambres, debilidad o tetania, usualmente acompañados de dolor abdominal, vómito y fiebre. La poliuria y el retraso en el crecimiento son leves o están ausentes. Se han reportado casos de condrocalcinosis en pacientes adultos. Los hallazgos bioquímicos son: hipomagnesemia, hipokalemia, y alcalosis metabólica moderada. Puede haber elevación del ácido úrico. Hay hiperreninismo e hiperaldosteronismo, pero con excreción urinaria de prostaglandinas E2 normal. En orina encontramos hipermagnesuria e hiperkaliuria, con disminución de la excreción urinaria de Calcio. (2, 34)

c) Fisiopatología: Este síndrome resulta de la disminución en el transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal, causado por un defecto en la función del cotransportador Na-Cl tiazida sensible (TSC). Como en los otros tipos un defecto en el TSC resulta en pérdida de NaCl, hipovolemia moderada, alcalosis metabólica y estimulación del eje renina-angiotensina. La hipocalciuria resulta de un incremento en la reabsorción tubular de Ca filtrado, vía el intercambiador Na/Ca. (43) La hipermagnesuria, resulta del decremento en la reabsorción tubular del Mg filtrado, probablemente debido a la inhibición de la captación apical de Mg en el túbulo contorneado distal. (2, 10, 31)

Tratamiento. El tratamiento del Síndrome de Barter generalmente es sintomático, y se encamina a la corrección de las alteraciones electrolíticas y reducción de los niveles de renina. En el Síndrome de Barter neonatal, el tratamiento se dirige a la corrección de las alteraciones hidro-electrolíticas, con infusión de solución salina isotónica. La administración de indometacina en el período neonatal temprano esta contraindicada por ser innecesaria y por el riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante; pero posteriormente a las 4 a 6 semanas de vida se puede iniciar, junto con suplementos de KCl. En la experiencia de Rodríguez Soriano et al. (2), el tipo II responde a dosis de indometacina tan bajas como 1mg/kg/día, y no requiere de suplementos de KCl. 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. (26, 28)

En el síndrome de Barter clásico el tratamiento se dirige a corregir la hipokalemia con suplementos de K, generalmente KCl, a dosis de 1-3 mEq/kg / día lo que se ha visto mejora las condiciones generales y la sintomatología. Habitualmente se adiciona espironolactona a dosis de 10 a 15mg / kg / día ó triamtereno, que habitualmente pueden incrementar los niveles séricos de potasio, pero pudiendo causar Hiponatremia (13); en algunos casos requiriendo suplementos de sodio de 5 a 10 mEq/kg/día. Otros de los medicamentos usualmente utilizados y que ofrecen gran beneficio en el tratamiento, son los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina 2-5mg / kg / día, ácido acetil salicílico 100mg / kg / día, ibuprofeno 30mg / kg / día, o ketoprofeno 20mg / kg / día; siendo la indometacina el mejor tolerado por los niños. (11) La adición de sales de Mg debe ser considerada en aquellos pacientes que cursen con hipomagnesemia. La metildopa se utiliza en el manejo de la supresión de la renina plasmática. En adultos se han utilizado inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, enalapril), con resultados contradictorios, no habiendo experiencia en el uso de estos en niños. (2, 26, 27)

Por último, el tratamiento del síndrome de Gitelman, consiste únicamente en el uso de sales de Magnesio, ya que en la mayoría de los casos no necesitan suplementos de K o inhibidores de prostaglandinas (30). Hay varios tipos de sales de magnesio, la más recomendada para el tratamiento es el MgCl₂, ya que compensa la pérdida de cloro. (11, 30)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. OBJETIVOS

El presente estudio tiene como primer objetivo, la búsqueda y análisis de los casos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Barter, captados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Al ser el INP un hospital de concentración, se pretende describir su incidencia, principales signos y síntomas, motivo de ingreso al INP, las alteraciones electrolíticas, gasométricas, metabólicas y de ser posibles histopatológicas encontradas.

Se describirá el tratamiento instaurado tanto por el servicio de primer contacto, así como de los diferentes servicios tratantes, comparando similitudes y diferencias con el tratamiento descrito en la literatura, realizándose una revisión bibliográfica de los últimos 30 años.

Describiéndose la evolución de dichos pacientes tomando como índices la corrección de la falla de medro, la corrección de las alteraciones electrolíticas, ácido-base y metabólicas, así como de ser posible el mantenimiento de la función renal. El presente estudio busca servir de base para estudios posteriores prospectivos, donde se deberá evaluar estadísticamente la respuesta al tratamiento y clasificarlo dentro de los 4 grupos descritos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. MATERIAL Y METODOS

Se realizo la revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de síndrome de Barter, entre los años de 1982 y 2001, captados por el servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría. Se revisaron expedientes de pacientes de ambos sexos. El diagnóstico de Síndrome de Barter se fundamento en la presencia de 1. alcalosis metabólica hipokalémica, 2. cifras tensionales normales, 3. Con o sin presencia de hipocloremia, hiponatremia, hiperuricemia. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos expedientes se encontraran incompletos, y aquellos que durante el curso de la enfermedad se determinó se trataban de alguna otra patología similar a este síndrome.

Se evaluó el motivo de ingreso, el cuadro clínico, las características clínicas de laboratorio y gabinete que sirvieron para llegar al diagnóstico. Se describió el tratamiento instaurado por el servicio, la evolución de los pacientes con el tratamiento instaurado sobre la base de controles de los siguientes parámetros: mejoría clínica de la sintomatología, normalización de los niveles séricos de potasio, cloro, sodio y bicarbonato, así como corrección y mantenimiento de la alcalosis metabólica. Se registraron también el peso y la talla de los pacientes, determinándose el grado de desnutrición al diagnóstico y posteriormente a la última consulta registrada.

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

IV. RESULTADOS

Se revisaron un total de 61 expedientes, de los cuales 35 se encontraban incompletos o no cumplieron con los criterios para el diagnóstico de Síndrome de Bartter, a 2 de los 26 restantes se les diagnóstico fibrosis quística, por lo que se eliminaron. Realizándose el estudio se realiza sobre los 24 pacientes que cumplieron los criterios de ingreso.

De estos 24 pacientes 11 fueron hombres (45.83%), y 13 fueron mujeres (54.17%), (fig. 1) la edad de ingreso al INP vario de entre 1 mes y 10 años, con una media de 19 meses (1 a 7 meses). Ocho son originarios del Estado de México (33.34%), 5 del Distrito Federal (20.83%), 5 del Estado de Michoacán (20.83%), 2 de Guanajuato (8.33%), 2 del estado de Querétaro (8.33%), 1 del Estado de Morelos (4.17%) y 1 del Estado de Tlaxcala (4.17%). (fig 2)

Los pacientes fueron captados por primera vez por los servicios de urgencias (66.66%), Consulta externa de pediatría (12.5%), gastroalimentación (8.33%), medicina interna (4.17%) neumología (4.17%) y endocrinología (4.17%). (fig. 3) Posteriormente se les canalizo a diferentes servicios para complementar estudios e iniciar tratamiento, fungiendo posteriormente como tratantes estos servicios fueron: Gastroalimentación (41.7%), Nefrología (37.5%), y medicina interna (20.8%). (fig. 4) De los 24 pacientes 10, fueron valorados por el servicio de genética. En 10 se documento polihidramnios (41.6%), en los otros 14 no se obtuvieron datos, en 5 se encontraron antecedentes de prematuridad (23.83%). Cuatro de los pacientes tuvieron antecedentes familiares para Síndrome de Bartter (16.6%), 2 con familiares con sordera (8.33%), y 2 con hermanos diagnosticados como fibrosis quística (8.33%). (fig. 5)

El motivo de consulta de primera vez fue, 14 por vómitos y diarrea aguda (58.33%), 3 por bajo peso (12.5%), 3 por crisis convulsivas (12.5%), 2 por diarrea crónica (8.33%), 1 por desnutrición moderada (4.17%) y 1 por tos (4.17%). (tabla 3)

Los signos y síntomas más frecuentes fueron: vómito (66.6%), diarrea (45.8%), deshidratación (70.8%), bajo peso (95.8%), hiporexia o rechazo alimento (29.1%), poliipsia (79.1%), poluria (8.3%), tos (33.33%), fiebre (45.8%), crisis convulsivas (12.5%), irritabilidad (25%), polipnea (16.6%), Facies características (54.1%), retraso psicomotor (29.1%). (tabla 4)

A su ingreso al hospital el 100% de los pacientes cursaron con hipokalemia, con cifras de potasio sérico reportados entre 1.1 y 3.25 mEq/L con una media de: 2.415 mEq/L. (fig. 6) Todos (100%) cursaron con alcalosis metabólica con pH's que variaron entre: 7.47 y 7.78 con medias de 7.56. Con CO₂ medido entre 20 y 52 mEq/L. (media de 35.5 mEq/L. El resto de los electrolitos séricos de ingreso se reportaron con niveles de Na sérico entre 113 y 143 mEq con una media de 131mEq. el cloro se reporto entre 58 y 117 mEq/L, con una media de 80.4mEq/L; el calcio se reporto entre 9.1 y 12.7 mEq/L con medias de 10.2 mEq/L. El fósforo se reporto con niveles que variaron entre 1.9 y 5.5 mEq/L con media de 4.4 mEq/L, y el magnesio entre 1.4 y 2.5 mEq/L, con una media de 1.9 mEq/L. En cuanto a la química sanguínea, el ácido úrico se cuantifico únicamente en 13 de los 24 pacientes (54.16%), reportándose niveles séricos entre 2.6 y 9.7 mg/dl con media de 5.88 mg/dl. Los niveles séricos de creatinina se reportaron entre 0.3 y 1.5 mg/dl, con medias de .58 mg/dl. La depuración de creatinina se obtuvo mediante la formula de Schwartz encontrándose entre 30.9 y 102.6, con medias de 70.89 mg/dl. A ninguno se le realizo biopsia renal. En cuanto a la evolución y respuesta al tratamiento, se observo, que los 24 pacientes (100%), consiguieron mantener cifras de potasio sérico entre 2.6 y 5.0 con medias de 3.7, en cuanto a la gasometria el 100% corrigió parcialmente la alcalosis metabólica, manteniendo cifras de pH entre 7.35 y 7.56 con

media de 7.455. El 100% recupero y mantuvo depuraciones de creatinina con valores normales para la edad. (tabla 5)

Se registraron el peso y la talla de los pacientes a su ingreso, estableciéndose además los siguientes índices: peso para la talla, talla para la edad y peso para la edad y determinando el grado de desnutrición según Waterlow. En cuanto al peso para la edad: 2 tuvieron desnutrición leve (8.33%), 6 moderada (25%) y 16 severa (66.67%); en peso para la talla: 5 tuvieron desnutrición leve (20.8%), 9 moderada (37.5%), 7 severa (29.2%) y 3 no tuvieron déficit (12.5%), y por último en talla para la edad 6 obtuvieron una desnutrición leve (25%), 10 una moderada (41.7%), 5 una severa (20.8%), y 3 no tuvieron déficit (12.5%). (fig 7) Posterior al tratamiento, se observo que de peso para la edad, 9 se clasificaron de primer grado (37.5%), 7 de segundo (29.2%), 3 de tercero (12.5%) y 5 no tuvieron déficit (20.8%). De peso para la talla, se catalogaron de primer grado 6 (25%), de segundo 8 (33.33%), de tercero 2 (8.34%), y sin déficit de 8 (33.33%). Por último de talla para la edad, se obtuvieron 11 de primer grado (45.8%), 4 de segundo (16.7%), 0 de tercero (0%) y sin déficit 9 (37.5%) (fig. 8)

A once (45.8%) de los 24 pacientes se les realizo ultrasonido renal, reportándose solo uno con nefrocalcinosis (9%), y el resto normal. A 7 de los 24 pacientes se les realizo electroencefalograma, 6 de los cuales se reportaron con patrones anormales (85.7%), y uno normal (14.3%). Se logro determinar los niveles séricos de renina y aldosterona únicamente a 4 pacientes, encontrándose los niveles de renina y aldosterona elevados en los 4 casos, con cifras de entre 4 y 57.8ng/ml / hr para la renina y de 340 a 456 ng / ml / hr para la aldosterona. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, no se realizo biopsia y estudio histopatológico a ninguno de los pacientes estudiados, salvo a uno de los pacientes que fallece durante el tratamiento, encontrándose como hallazgos hipertrofia del aparato yuxtaglomerular y nefrocalcinosis

En lo relativo a tratamiento inicial, 8 (33.33%) requirieron de una carga rápida de potasio a dosis de 1mEq / kg / dosis, el resto se trato con aporte de potasio en las soluciones a razón de 40 a 50mEq / L. En el 100% se utilizó solución salina al 0.9% ó 2 partes por solución NaCl al 0.9% + 1 parte por solución de dextrosa al 5% hasta corregir la alcalosis. En cuatro (16.66%), se utilizó acetazolamida a dosis de 30 mg / kg / día por alcalosis persistente.

Referente al tratamiento de sostén el 100% recibió tratamiento con KCL (Corpotasin), a dosis que variaron entre 2 y 6mEq / kg / día, el 75% recibió tratamiento con indometacina a dosis de 3 a 6 mg / kg / día, el 8.33% recibió tratamiento con espironolactona a 3 mg / kg / día. El 41.66% requirió de aporte de NaCl a dosis de 3 a 5mEq / kg / día. Siete de los 24 pacientes recibieron tratamiento con alopurinol por hiperuricemia a dosis de 10mg / kg / día. (fig. 9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

El Instituto Nacional de Pediatría, al ser una institución de salud mexicana de tercer nivel, lo hace un hospital de concentración, permitiendo la captación, diagnóstico y tratamiento de 24 pacientes con síndrome de Barter en 19 años de realización del presente estudio, pero, al no ser la única institución de salud de tercer nivel en el país, no se pudo determinar la incidencia de esta a nivel nacional, pero sirve de base para estudios subsecuentes. Pero se observaron mayor frecuencia de los casos en los estados de México, Michoacán y Distrito Federal.

La muestra obtenida fue de 24 pacientes de entre un mes y 10 años, sin que se observara diferencia significativa en la relación hombre - mujer, con una incidencia de 1:1.2. Los cuales fueron captados inicialmente en su mayoría por el servicio de urgencias (66.66 %), consulta externa (12.5%) y gastroenterología (8.33%), lo cual se explica en, que un gran porcentaje acude por un evento de deshidratación aguda (70.8%) y síntomas gastrointestinales (vómitos 66.6 %, diarrea 45.8 %).

Las principales características encontradas en nuestra muestra coincide con la reportada en la literatura nacional, observándose un patrón hereditario en 4 de los pacientes, en 2 se documentó antecedentes familiares de sordera sensorineural, como lo reportado por Brennan y Landau^(23, 24), y en 2 más antecedentes familiares de fibrosis quística. En un 41.6 % se documentó antecedente de polihidramnios, y en 20.8 % prematuridad.^(22, 27, 40) El signo más frecuente en nuestra serie fue la falla para crecer (95.8%), la cual se reporta ampliamente en la literatura, aunque no se ha determinado bien su fundamento.^(20, 26) Otros signos y síntomas frecuentes fueron la deshidratación (70.8%), vómitos (66.6 %) y diarrea (45.8 %), que no se debieron a patología gastrointestinal, sino a las alteraciones tubulares ya descritas y a el desequilibrio electrolítico⁽²⁾. Crisis convulsivas, las cuales se relacionaron generalmente a alteraciones electrolíticas, pero llamando la atención que en 7 se reportaron Electroencefalogramas alterados (29.1 %), y en (29.1 %) se encontró retraso en el neurodesarrollo.^(15, 23, 24) Otras manifestaciones encontradas fueron polidipsia, fiebre, rechazo al alimento, tos, irritabilidad y polipnea. Por otra parte en el 54.1% se reportaron facies características, descritas por el servicio de genética como triangular, con ojos grandes, y boca pequeña.^(14, 15, 22) Dentro de las manifestaciones bioquímicas no encontramos alteraciones diferentes a las reportadas en la literatura, observando que todos los pacientes cursaron con alcalosis hipokalémica, y en menor grado hiponatremia, e hipocloremia. Otros hallazgo fue la hiperuricemia (54.16 %).⁽⁴¹⁾ En nuestra serie ninguno de los pacientes desarrollo falla renal, manteniendo adecuada función renal: aunque en la literatura se reportan casos de pacientes que llegan a desarrollar glomeruloesclerosis focal y segmentaria, osteodistrofia renal, e hiperazoemia.^(41, 42)

En cuanto al tratamiento instaurado Proesmans et. al. demuestra en su estudio los diferentes efectos del tratamiento con potasio oral, espironolactona y con indometacina, en donde se encontró que los suplementos orales de potasio utilizados en forma individual no incrementaron la talla de los pacientes, asociándolo a espironolactona, se observó un incremento en 2 desviaciones estándar en la talla de sus pacientes; pero observando que al agregar indometacina al tratamiento se incremento la tasa de crecimiento con un desarrollo a la edad puberal normal.⁽¹³⁾ En relación a esto, nuestros pacientes recibieron tratamiento con sales de potasio, cloruro de sodio, indometacina, y solo el 8.33% requirió tratamiento con espironolactona. Por otro lado se empleo acetazolamida en un 16.66%, por difícil control de la alcalosis, aunque en la literatura no esta descrito su uso en este

padecimiento. En nuestros pacientes se midieron déficit de peso para la talla, de peso para la edad y talla para la edad, en donde se observa una mejoría con acortamiento de los déficit, lo que implica buena respuesta al tratamiento. Se monitorizaron también las cifras de potasio y el pH sanguíneo donde la mayoría mantuvieron cifras normales al instaurar el tratamiento.

El síndrome de Barter 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 de este síndrome como son la desnutrición, detención de crecimiento, nefrocalcinosis e insuficiencia renal.

El estudio servirá de base para estudios posteriores prospectivos, donde se deberá evaluar estadísticamente la respuesta al tratamiento y clasificarlo dentro de los 4 grupos descritos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI. REFERENCIAS.

1. Goodman, A.D., Vagnucci A.H., Hartroft P.M. Pathogenesis of Barter's syndrome. *New. Eng. J. Med.* 281: 1435-1439, 1969
2. Rodríguez-Soriano J., Barter and related síndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol.* 12: 315-327, 1998
3. Kaplan N., Sliyah J. The effect of antgiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. *J Clin Invest.* 43: 659-669, 1964
4. Baehler R.W., Work J., Kotchen T.A. Et. Al. Studies on the pathogenesis of Barter's syndrome. *Am. J. Med.* 69:933-937, 1980
5. Shoemaker L, Bergstrom W, Ragosta K, Welch T. Humoral factor in children with neonatal Barter syndrome reduces bone calcium uptake in vitro. *Pediatr Nephrol.* 12:371-376, 1998
6. Gill J. R. Jr., Frólich J.C., Bowden R.E., Et. Al. Barter's syndrome: A disorder characterized by high urinary prostaglandins an a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. *Am. J. Med.* 61:43-51, 1976
7. Bettinelli A., Blanchetti M., Girardin E., Et. Al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis : Barter and Gitelman syndromes. *J. Pediatr.* 120: 38-43, 1992
8. Stoff J.S., Stemerman M. Steer M., Et. Al. A defect in platelet aggregation in Barter's syndrome. *Am. J. Med.* 68:171-179, 1980
9. Simopoulos A., Barter F., Bethesda. Growth characteristics and factors influencing growth in Barter's syndrome. *J. Pediatr.* 81: 56-65, 1972
10. Bhandari S., Turney J. The molecular basis of hypokalaemic alkalosis: Barter's and Gitelman's syndromes. *Nephron* 80:373-379, 1998
11. Jong P.E., Donker A.J.M., Van der Wall E., Et. Al. Effect of indomethacin in two siblings with a Renin - dependent hypertension, hyperaldosteronism and hypokalemia. *Nephron* 25: 47-52, 1980
12. Johnston C., Jose A. Reduced vascular response to angiotensin II in secondary hiperaldosteronism. *J. Clin Invest* 42: 1411-1419, 1973
13. Proesmans W., Eggermont E., Eeckels R., Et. Al. Antidiuretic therapy in Barter's syndrome. *J. Pediatr.* 82: 538, 1973
14. McCredie D. A. Variants of Barter's Syndrome. *Pediatr Nephrol.* 10:419-421, 1996
15. James T., Holland N., Preston D. Barter Syndrome. *J. Dis. Child.* 129:1205-1207, 1975
16. Vaisrub S. Simulacra of Barter's syndrome. *JAMA* 243: 1075, 1980
17. D'Avanzo M., Santinelli R., Tolone C., Et. Al. Concealed administration of furosemide simulating Barter syndrome in a 4.5 year old boy. *Pediatr Nephrol.* 9: 749-750, 1995
18. Landau D., Kher K.K. Gentamicin induced Barter - like syndrome. *Pediatr Nephrol.* 11:737-740, 1997
19. Voyame J., Terrier P. Transient hypokalemic metabolic alkalosis in a newborn mimicking Barter's syndrome. *J. Pediatr.* 6: 794, 1999
20. Wolfsdorf J.I., Senior B. Failure to thrive and metabolic alkalosis. *JAMA* 243: 1068-1072
21. Simopoulos A. P. Growth Characteristics in Patients with Barter's syndrome. *Nephron* 23: 130-135, 1979
22. Bettinelli A., Ciarmatori S., Cesareo L., Et Al. Phenotypic variability in Barter syndrome type I. *Pediatr Nephrol* 14: 940-945, 2000
23. Brennan T., Landau D., Shalev H. Et. Al. linkage of infantile Barter syndrome with sensorineural deafness of chromosome 1p. *Am J Hum Genet* 62: 355-361, 1998

24. Landau D., Shalev H, Ohany M., Et. Al. Infantile variant of Bartter Syndrome and sensorineural deafness a new autosomal recessive disorder. *Am J Hum Genet* 59: 454-459, 1995
25. Scheinman S.J., Guay-Woodford L.M., Thakker R.V., Warnock D.G. Genetic Disorders of Renal Electrolyte Transport. *New Eng. J. Med.* 340:1177-1187, 1999
26. Mackie F.E., Hodson E.M., Roy L.P., Knight J.F. Neonatal Bartter Syndrome use of Indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol.* 10: 756-758, 1996
27. Wong W., Hulton S.A., Taylor C.M., Raafat F., Lote C.J., Lindop G. A case of neonatal Bartter's Syndrome. *Pediatr Nephrol.* 10:414-418, 1996
28. Williams M.P., Jones C.L., Johnstone L.M., Walker R.G., McCrede D.A., Powwell H.R. An extreme example of the neonatal form of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol.* 10: 496-497, 1996
29. Ammenti A., Montali S. "Neonatal variant" of Bartter syndrome presenting with acidosis. *Pediatr Nephrol.* 10:79-80, 1996
30. Truman M. Concomitant occurrence of Gitelman and Bartter syndromes in the same family?. *Pediatr. Nephrol.* 12: 23-25, 1998
31. J. Barakat A., M. Rennert O. Gitelman's Syndrome (Familiar Hyesemia). *J. Nephrol.* 14: 43-47, 2001
32. Lemmink H., vanDijk H., Merx G. Et. Al. Linkage of Gitelman syndrome to the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter gene with identification of mutations in Dutch families. *Pediatr. Nephrol.* 10:403-407, 1996
33. Károlyi L., Ziegler A., Pollak M., Et. Al. Gitelman's syndrome is genetically distinct from other forms of Bartter's syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 10: 551-554, 1996
34. Bettinelli A., Mette M G, Perini A, Basilio E, Santeramo C. Long-term follow-up of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Nephrol.* 7:67-68, 1993
35. Mourani Chebl C., Sanjad S.A., Akatcharian C.Y. Bartter syndrome in a neonate : early treatment with indomethacin. *Pediatr Nephrol.* 14: 143-145, 2000
36. Kieta R., Basoglu C., Kuwertz-Bröking E. New Treatment Options for Bartter's Syndrome. *New Eng. J. Med.* 343:661, 2000
38. Bettinelli A., Basilio E., Metta M.G., Borella P., Jaeger P., Bianchetti M.G. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol.* 13: 311-314, 1999
39. Liaw L., Banerjee K., Coulthard M. Dose related growth response to indometacin in Gitelman Syndrome. *Arch. Dis Child* 81:508-510, 1999
40. Madrigal G., Saborio P., Mora F., Rincón G., Guay-Woodford L. Bartter síndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol.* 11: 296-301, 1997
41. Arant B.S., Brackett N.C., Young R.B. Case studies of siblings with juxtaglomerular hyperplasia and secondary aldosteronism associated with severe azotemia and renal rickets-Bartter's Syndrome or disease?. *Pediatrics* 46: 344-360, 1970
42. Su I.H., Frank R., Gauthier B., Et. Al. Bartter syndrome and focal segmental glomerulosclerosis : a possible link between two diseases. *Pediatr Nephrol.* 14: 970-972, 2000
43. Gascón A., Cobeta-García J. C., Iglesias E., Et. Al. Hipomagnesemia and chondrocalcinosis in Gitelman syndrome. *Am. J. Med.* 107: 301, 1999
44. Rodríguez Soriano J. Bartter's syndrome comes of age. *Pediatr.* 103: 663-664, 1999
45. Reinalter S., Devlieger H., Proesmans W. Neonatal Bartter syndrome: spontaneous resolution of all sings an symptoms. *Pediatr Nephrol.* 12: 186-188, 1998

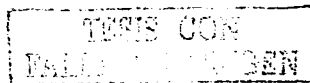


Fig. 1 SEXO DE LOS PACIENTES

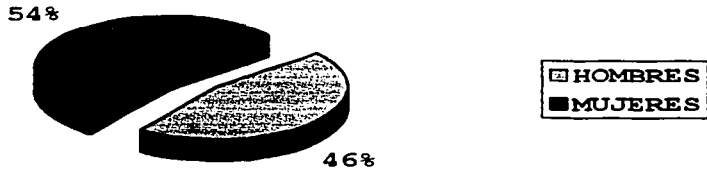
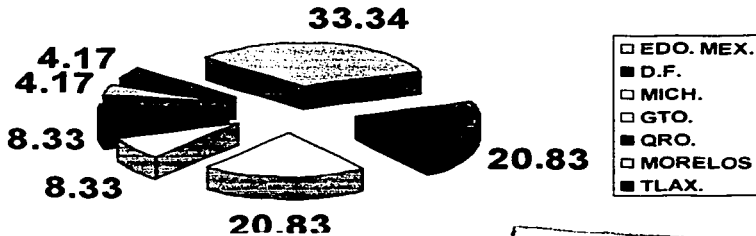


Fig 2. PROCEDENCIA



TESIS CON
FALLA DE LENGUAJE

LISTA DE
CONTENIDO

Fig. 3. SERVICIO CAPTANTE

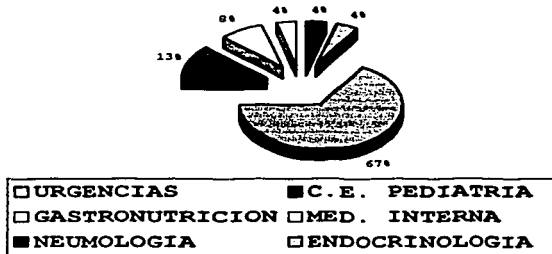
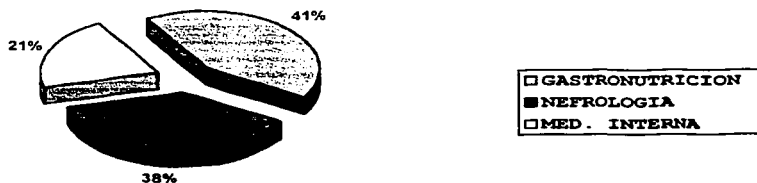


Fig. 4. SERVICIO TRATANTE



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig. 5. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

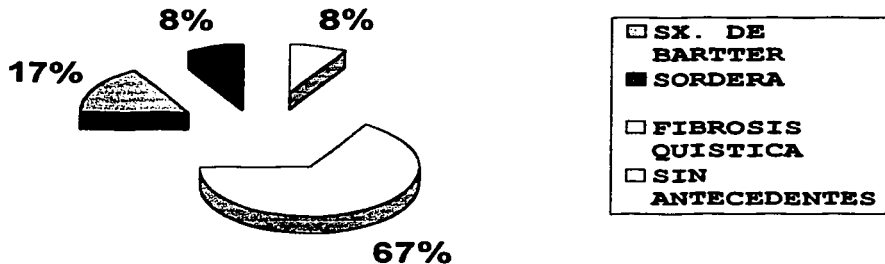
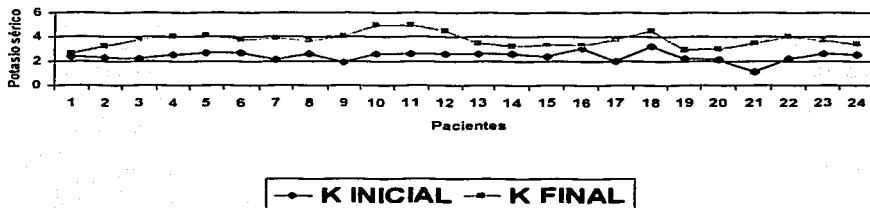


Fig. 6 CIFRAS DE POTASIO



ENFERMOS CON
FALLOS DE ORIGEN

Fig. 7 GRADOS DE DESNUTRICION INICIAL



Fig. 8 GRADOS DE DESNUTRICION POSTERIOR AL TRATAMIENTO

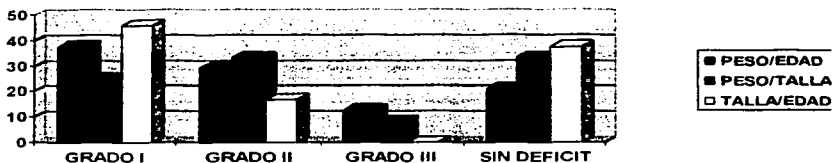
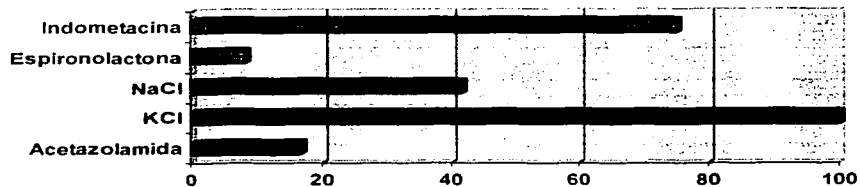


Fig. 9. TRATAMIENTO



TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Tipos de síndrome de Bartter.

Síndrome	Herencia	Localización	Locus	Producto
Sx. neonatal (tipo I)	Bartter AR	15q15-21	SLC12A1	Cotransportador Na-K2Cl (BSC1 o NKCC2)
Sx. neonatal (tipo II)	Bartter AR	11q24-25	KCNJ1	Canal renal de K (ROMK)
Sx. Bartter clásico (tipo III)	AR	1p36	CLCNKB	Canal renal de Cl (ClC-Kb)
Sx. de Gitelman	AR	16q13	SLC12A3	Cotransportador Na-Cl (TSC, NCC, NCCT o ENCC1)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y bioquímicas del Sx. de Bartter

	Síndrome Bartter Neonatal	Síndrome Bartter Clásico	Síndrome Gitelman
Edad presentación	Neonatal	Lactancia a preescolar	Escolar a adultos
Polihidrámios / Prematurez	Presente	Frecuentemente	Ausente
Polidipsia / poliuria	Presente	Presente	Ausente
Avidez por la sal	Presente	Presente	Ausente
Retraso de crecimiento	Presente	Presente	Ausente o ocasional
Deshidratación	Presente	Frecuentemente	Ausente
Debilidad muscular / tetania	Ausente	Ocasionalmente	Presente
Nefrocalcinosis	Presente	Ausente	Ausente
Sordera	Ocasionalmente	Ausente	Ausente
Alcalosis metabólica	Presente	Presente	Presente
Hipokalemia	Presente	Presente	Presente
Hipomagnesemia	Ausente	Ocasionalmente ?	Presente
	o excepcional		
Excreción urinaria NaCl	Muy alta	Alta	Normal o alta
Excreción urinaria Ca	Muy alta	Normal o alta	Baja
Habilidad para concentrar Orina	Deteriorada	Deteriorada	Normal
Hiperreninemia / hiperaldosteronismo	Presente	Presente	Presente
Hiperprostaglandinismo	Presente	Presente	Ausente
Hipertrofia aparato yuxtaglomerular	Presente	Presente	Ocasionalmente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Motivo de consulta de primera vez

SINTOMA	No. CASOS	PORCENTAJE
Vómito y diarrea agudos	14	58.33 %
Talla y peso bajos	3	12.5 %
Crisis convulsivas	3	12.5 %
Diarrea crónica	2	8.33 %
Desnutrición	1	4.17 %
Tos	1	4.17 %

Tabla 4. Signos y síntomas más frecuentes

Signo o sintoma	Porcentaje
Bajo peso	95.8%
Polidipsia	79.1%
Deshidratación	70.8%
Vómito	66.6%
Facies características	54.1%
Fiebre	45.8%
Diarrea	45.8%
Tos	33.3%
Hiporexia o rechazo al alimento	29.1%
Retrazo psicomotor	29.1%
Irritabilidad	25%
Crisis convulsivas	12.5%
Polipnea	16.6%
Poliuria	8.3%

Tabla 5. Manifestaciones bioquímicas de ingreso

Manifestación	Valores (promedio)
K sérico	1.1 - 3.25 (2.41) mEq/L
pH sérico	7.47 - 7.78 (7.56)
HCO ₃ sérico	20 - 52 (35.5) mEq/L
Na sérico	113 - 143 (131) mEq/L
Cl sérico	58 - 117 (80.4) mEq/L
Ca sérico	9.1 - 12.7 (10.2) mEq/L
PO ₄ sérico	1.9 - 5.5 (4.4) mEq/L
Mg sérico	1.4 - 2.5 (1.9) mEq/L
Ácido úrico	2.6 - 9.7 (5.88) mg/dl
Creatinina	0.30 - 1.5 (0.58) mg/dl
Depuración de Creatinina	30.9 - 102.6 (70.89)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN