

- societies. *J Crit Care*. 2022;68:157-62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.11.006> [Epub 23.11.21; PMID: 34836749].
3. Ravioli S, Rupp A, Exadaktylos AK, Lindner G. Gender distribution in emergency medicine journals: editorial board memberships in top-ranked academic journals. *Eur J Emerg Med*. 2021;28:380-5, <http://dx.doi.org/10.1097/MEJ> [PMID: 34115712].
 4. Ryser B, Rudenko A, Haidinger M, Exadaktylos AK, Ravioli S, Lindner G. Gender distribution in speakers at emergency medicine conferences. *Am J Emerg Med*. 2022;53:161-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.023> [Epub 15.01.22; PMID: 35065523].
 5. Ravioli S, Lindner G, Haidinger M. Gender distribution in presidents and board members of European nephrology societies. *Clin Kidney J*. 2021;15:1017-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab259> [PMID: 35498892; PMCID: PMC9050545].
 6. Martín-Gómez MA, García Agudo R, Arenas Jiménez MD. The role of women throughout the history of Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39:15-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.08.006> [in English, Spanish; Epub 22.11.18; PMID: 30471776].
 7. Haidinger M, Ravioli S, Lindner G. Equality in recipients of nephrology awards from international societies. *Kidney Med*. 2022;4:100505, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100505> [PMID: 36061367; PMCID: PMC9437596].
 8. Abraham RR, Adisa O, Owen ME, et al. Evaluation of gender trends in first authorship in nephrology publications in four major US journals in the last decade. *J Nephrol*. 2023;36:1395-1400. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01557-w>
 9. Prunty M, Rhodes S, Sun H, Miller A, Calaway A, Kutikov A, et al. A Seat at the Table: The Correlation Between Female Authorship and Urology Journal Editorial Board Membership. *Eur Urol Focus*. 2022;8:1751-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2022.04.009>.
 10. Santucci C, López-Valcarcel BG, Avendaño-Solá C, Bautista MC, Pino CG, García LL, et al. Gender inequity in the medical profession: the women doctors in Spain (WOMEDS) study. *Hum Resour Health*. 2023;21:77, <http://dx.doi.org/10.1186/s12960-023-00860-2> [PMID: 37730610; PMCID: PMC10512601].

Michael Haidinger^{a,*}, Svenja Ravioli^b, Gregor Lindner^{c,d}

^a Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

^b Department of Emergency Medicine, King's College Hospital, London, United Kingdom

^c Department of Emergency Medicine, Inselspital, University Hospital Bern, Switzerland

^d Department of Emergency Medicine, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Austria

* Corresponding author.

E-mail address: haidinger@hin.ch (M. Haidinger).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.02.004>

40 años de experiencia en síndrome de Bartter

40 Years experience in Bartter's syndrome



Sr. Director,

El síndrome de Bartter (SB) es una enfermedad rara con una incidencia aproximada de 1/1.000.000 habitantes. En la actualidad el SB se clasifica en 5 tipos según la variante genética encontrada (tabla 1)¹⁻⁴. Existen pocos trabajos que describan la evolución a largo plazo de estos pacientes.

Realizamos un estudio retrospectivo de 19 casos con diagnóstico clínico de SB (desde 1969 a 2021), 10 con confirmación genética (5 mutación en *KCNJ1* y 5 en *CLCNKB*). La mediana de edad en la última visita fue de 17 años (RIQ: 6,93).

Doce se diagnosticaron en el primer año de vida y 7 entre 1 y 4 años (5 nacidos antes de 1975). El polihidramnios estaba registrado en 12 casos, y 9 fueron prematuros.

El motivo de consulta fue estancamiento ponderoestatural y/o síntomas gastrointestinales en 12, alteraciones hidroelectrolíticas en 5 y el hallazgo de nefrocalcinosis en 2.

Todos recibieron tratamiento de manera continua con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), indometacina (dosis máxima $2,04 \pm -0,68$ mg/kg/día) o Tolmetina (dosis máxima $31,2 \pm 14$ mg/kg/día), sin efectos adversos importantes que hayan requerido la interrupción del mismo. Las guías del 2021 recomiendan su empleo con precaución y con posibles interrupciones en la edad escolar para evitar su uso prolongado³. Plantean monitorizar los niveles de renina para disminuir la dosis de AINE hasta conseguir unos niveles de renina dentro de lo normal⁵. Nosotros no hemos hecho esta monitorización y hemos mantenido la mínima dosis necesaria para conseguir un buen control clínico y metabólico. Además, recibieron de manera profiláctica inhibidores de la bomba de protones.

Los suplementos de potasio oral fueron variables, con una dosis máxima entre 0,5 y 15 mEq/kg/día (mediana: 4,4). El 36% precisaron aportes de magnesio

Tabla 1 – Tipos de síndrome de Bartter

Tipo	Gen	Proteína relacionada	Clínica
SB tipo 1	SLC12A1	NKCC2	Debut precoz. Prematuridad.
SB tipo 2	KCNJ1 (11q24-25)	ROMK	Polihidramnios. Nefrocalcinosis Debut precoz. Prematuridad. Poliuria.
SB tipo 3	CLCNKB	CLCNKB	Nefrocalcinosis. Hiperkalemia transitoria Debut más tardío. Fallo de crecimiento. Hipomagnesemia
SB tipo 4:			
4 a	BSND	BSND (Bartina)	Inicio precoz Nefrocalcinosis. Sordera neurosensorial
4 b	CLCNKB + CLCNKA	CLC-Ka + CLC-Kb	
SB tipo 5	MAGED2	MAGE-D2	Polihidramnios severo. Prematuridad. Hipercalciuria. Resolución espontánea

Tabla 2 – Hallazgos más relevantes en los 10 pacientes con estudio genético

	KCNJ1 (n = 5)	CLCNKB (n = 5)
Polihidramnios	4/5	4/4
Edad al diagnóstico (meses)	1,6 ± 2,6	10 ± 14
Motivo de consulta	Hiperkalemia neonatal Alcalosis metabólica Hipercalciuria	Síntomas gastrointestinales Estancamiento ponderoestatural
Nefrocalcinosis	5/5	1/5
Aporte máximo de K oral (mEq/kg)	3,5 ± 3,4	8,8 ± 3,8
Talla inicial (DE)	-3,49 ± 1,23	-1,53 ± 1,1
Talla final (DE)	-1,4 ± 0,94	-0,84 ± 1,5
FGE final (ml/min/1,73 m ²)	86 ± 8,8	127 ± 27
FGE final <90 ml/min/1,73 m ²	3/5	0/5

La talla media inicial fue de $-2,1 \pm 1,65$ DE, mediana $-1,58$ (RIQ: 2,77). La evolución de la talla ha sido satisfactoria con un incremento medio de $+1,07 \pm 1,08$ DE. Se han involucrado varios factores en el retraso del crecimiento: por un lado, las alteraciones metabólicas (alcalosis, hipokalemia crónica, depleción de sal), pero también la posibilidad de un déficit parcial o completo de hormona de crecimiento (GH)^{3,6}. En nuestro estudio solo un único caso con SB tipo 3 en la última visita tiene una talla inferior a -2 DE; estando todavía esta paciente en estudio e iniciando la pubertad, aunque ha mejorado la DE de la talla desde el diagnóstico y tiene muy buen cumplimiento terapéutico, es la paciente con cifras de K⁺ más bajas, por debajo de 3 mEq/l, y se ha descartado déficit de GH.

En el estudio inicial 13 tenían un índice Ca/Cr urinario elevado para la edad y 11 (58%) presentaban nefrocalcinosis ecográfica, incidencia más elevada que la que recoge la literatura, que varía entre el 25%⁷ y el 53,8%⁸. Sin embargo, solo el 20% de los SB tipo 3 presentaron nefrocalcinosis, similar a lo descrito en otras series⁹. En el último control, 3 mantienen índice Ca/Cr urinario elevado.

Los pacientes con SB tienen múltiples factores para desarrollar enfermedad renal crónica (ERC): prematuridad, bajo peso al nacimiento, episodios de deshidratación grave, nefrocalcinosis, proteinuria secundaria a hiperfiltración y tratamiento con AINE^{1,2}. La incidencia en las distintas series es muy variable, muchas no son homogéneas en cuanto a la edad porque alguna incluyen pacientes adultos y por la diferencia de la genética, ya que sabemos que la ERC es mucho más frecuente en los SB tipo 1 y tipo 4^{1,8,10}. En nuestra serie solo 3 pacientes presentaron ERC estadio II, todos ellos SB tipo 2, con nefrocalcinosis severa y grandes prematuros.

Uno de los elementos importantes a la hora del seguimiento de estos pacientes es el conocimiento de los signos de alarma para acudir a urgencias. A estos pacientes se les instruye para acudir a urgencias sobre todo cuando presentan vómitos con mala tolerancia oral; en estos casos, una suero-terapia durante unas horas puede evitarles un ingreso. Aunque no hemos encontrado datos publicados acerca del número de ingresos después del diagnóstico de estos pacientes, en nuestro estudio el 63% tuvieron alguna hospitalización, la mitad de ellos un solo ingreso y en la mayoría de ellos por cuadros gastrointestinales. Solo 2 casos tuvieron múltiples ingresos por descompensaciones o ajustes de medicación por mala adherencia terapéutica.

En los 10 pacientes de los que disponemos del estudio genético, 5 presentaban mutación en KCNJ1 y 5, mutación en CLCNKB. Los hallazgos más significativos de estos casos se describen en la [tabla 2](#).

La limitación fundamental de nuestro estudio es que solo hemos recogido los pacientes seguidos en nuestra unidad, por lo que no disponemos del estudio genético en 9 de los casos, todos ellos trasladados a Unidades de adultos antes de 1998. A diferencia de otros estudios publicados, en los que se describe una prevalencia de SB tipo 1 del 22,8%, nosotros en los 10 pacientes con estudio genético solo hemos encontrado mutaciones compatibles con SB tipo 2 y tipo 3.

BIBLIOGRAFÍA

- Palazzo V, Raglianti V, Landini S, Cirillo L, Errichiello C, Buti E, et al. Clinical and genetic characterization of patients with

- Bartter and Gitelman syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23:5641, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23105641>.
2. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Genetic heterogeneity in Bartter syndrome: Clinical and practical importance. *Front Pediatr.* 2022;10:908655, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.908655>.
 3. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, et al., Diagnosis and management of Bartter syndrome: Executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021;99:324-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>.
 4. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, Iancu D, Jenkins L, Bienias M, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J.* 2018;11:302-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfx118>.
 5. Gasongo G, Greenbaum LA, Niel O, Kwon T, Macher MA, Maisin A, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:679-84, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4135-8>.
 6. Buyukcelik M, Keskin M, Kilic BD, Kor Y, Balat A. Bartter syndrome and growth hormone deficiency: Three cases. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2145-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2212-y>.
 7. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: Benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:858-63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1527-8>.
 8. Rodrigues JHP, Menezes Silva LAW, Soares SBM, Cruz RRO, Mrad FCDC, Simoes E, et al. Clinical course of patients with Bartter syndrome. *Iran J Kidney Dis.* 2022;16:162-70.
 9. Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand PY, Simian C, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2540-52, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016101057>.
 10. Mrad FCC, Soares SBM, de Menezes Silva LAW, dos Anjos Menezes PV, Simões-e-Silva AC. Bartter's syndrome: Clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. *World J Pediatr.* 2021;17:31-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00370-4>.
- Laura García Espinosa *, Alejandro Zarauza Santoveña, Juan Bravo Feito, Marta Melgosa Hijosa, Carlota Fernández Cambor, Angel Alonso Melgar y Laura Espinosa Roman
- Hospital Materno-Infantil La Paz, Madrid, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lgespinosa@salud.madrid.org
(L. García Espinosa).
- 0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.11.004>