



Carta al Director

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 ± 0,68 mg/kg/día) o Tolmetina (dosis máxima 31,2 ± 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

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 lite-

Tabla 1 – Tipos de síndrome de Bartter

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

ratura, 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>.
- Florea L, Caba L, Gorduzza EV. Genetic heterogeneity in Bartter syndrome: Clinical and practical importance. *Front Pediatr.* 2022;10:908655, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.908655>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Rodriges JHP, Menezes Silva LAW, Soares SBM, Cruz RRO, Mrad FCC, Simoes E, et al. Clinical course of patients with Bartter syndrome. *Iran J Kidney Dis.* 2022;16:162–70.
- 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>.
- 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>