

## Tubulopatías. Curso precongreso XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica (3)

### Síndrome de Bartter

M. MONGE ZAMORANO

*Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.*

#### INTRODUCCIÓN

En abril de 1962, Camacho y Blizzard<sup>(1)</sup> publicaron un artículo en la revista *American Journal Disease of Children* en el que describían una nueva entidad en dos pacientes emparentados (primos), con retraso de crecimiento, alcalosis metabólica, hipopotasemia congénita y excreción urinaria de aldosterona elevada. Los autores lo atribuían a un defecto metabólico de probable origen renal. Unos meses después, en diciembre del mismo año 1962, probablemente sin tener conocimiento del artículo anterior, Bartter<sup>(2)</sup> y sus colaboradores publicaron un artículo en la revista *American Journal of Medicine* en el que describían un nuevo síndrome que habían detectado en dos pacientes varones de 5 y 25 años respectivamente y que se caracterizaba clínicamente por retraso del crecimiento y analíticamente por hiperaldosteronismo con tensión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica y defecto de concentración renal resistente a la acción de la pituitrina. 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. Desde el punto de vista histológico estos pacientes presentaban hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Curiosamente, la enfermedad fue bautizada con el nombre de síndrome de Bartter.

Con los años se establecieron dos patrones clínicos, una forma grave de presentación antenatal (enfermedad de Bartter neonatal) y una forma de aparición más tardía, durante los primeros años de la vida (enfermedad de Bartter clá-

sica). Los síntomas clínicos son los que corresponden a la hipopotasemia (debilidad muscular que puede llegar a tetraparesia flácida, junto con poliuria, apetencia por la sal, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo intelectual.

#### EL SÍNDROME DE BARTTER DESDE LA ÓPTICA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Los estudios de biología molecular y de genética realizados a partir de 1996 nos han permitido saber que el síndrome de Bartter es un trastorno heterogéneo producido por un defecto de reabsorción tubular combinado de sodio, potasio y cloro. Teniendo en cuenta que en condiciones fisiológicas la reabsorción de estos iones en la rama ascendente del asa de Henle es muy compleja, se comprende que un error en la función de cualquiera de las proteínas implicadas puede dar origen a esta tubulopatía.

En 1996, el grupo de Lifton demostró que algunos pacientes con síndrome de Bartter eran portadores de mutaciones en el gen SLC12A1 localizado en el cromosoma 15q15-21 que codifica el cotransportador sensible a bumetanida y furosemida Na-K-2Cl (BSC1 o NKCC2)<sup>(3)</sup>. A esta variante de síndrome de Bartter se la conoce como Bartter tipo I (OMIM #601678) (Fig. 1).

En el mismo año 1996, el mismo grupo describió otros pacientes con un cuadro clínico similar, que tenían mutaciones en el gen KCNJ1 localizado en el cromosoma 11q24-25, que codifica el canal de potasio ATP-sensible que recicla el potasio hacia la luz tubular (ROMK)<sup>(4,5-7)</sup>. A esta variante

*Correspondencia:* M. Monge Zamorano. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

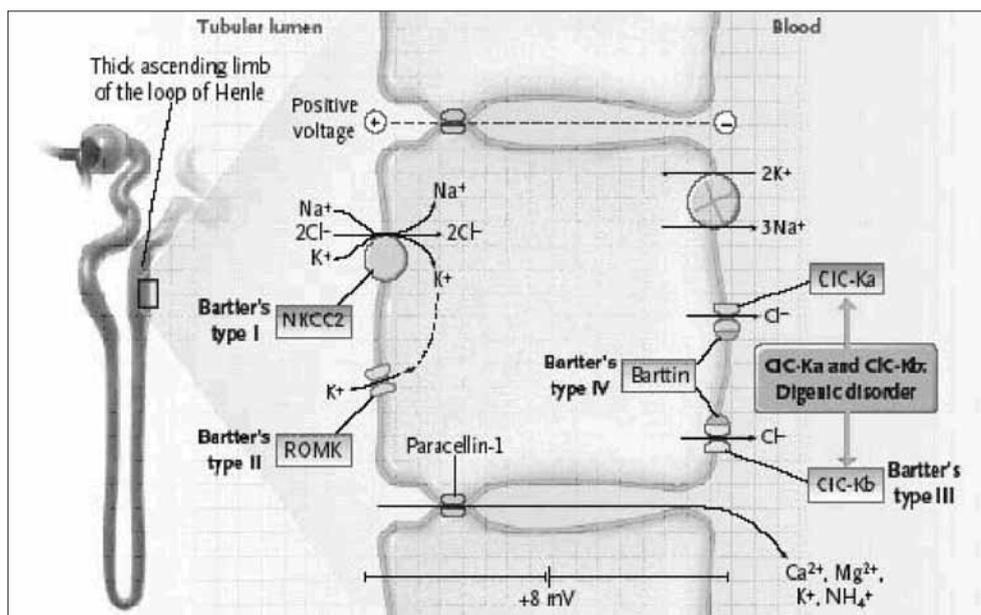


Figura 1. Representación esquemática de la reabsorción de Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup> en una célula de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Diversos errores en este complejo mecanismo son los causantes de los diversos subtipos del síndrome de Bartter.

de síndrome de Bartter se la conoce como Bartter tipo II (OMIM #241200) (Fig. 1). Ambos tipos, el I y el II, producen un cuadro clínico muy precoz, intrauterino, que se ha denominado síndrome de Bartter neonatal.

Un año después, en 1997, el mismo grupo encontró la causa del síndrome de Bartter denominado clásico o tipo III (OMIM #607364) al detectar mutaciones en el gen CLCNKB, localizado en 1p36, que es el encargado de codificar un canal renal de cloro y que, a diferencia de las dos proteínas anteriores, está localizado en la membrana basolateral de las células del asa de Henle (CIC-Kb)<sup>(8)</sup> (Fig. 1).

También en 1996 y el mismo grupo, estableció que el síndrome de Gitelman, o síndrome de hipopotasemia hipomagnesemia familiar, se producía por la existencia de mutaciones en el gen SCL12A3 que codifica el cotransportador de ClNa sensible a tiazidas (TSC, *thiazide sensitive cotransporter*, NCC, NCCT o ENCC1) que se localiza en el túbulo contorneado distal<sup>(9)</sup>. Este síndrome, durante mucho tiempo se había confundido con el síndrome de Bartter porque su clínica es muy similar con la excepción de que en el síndrome de Gitelman hay hipocalciuria, capacidad de concentración normal y biopsia también normal.

Por otra parte en 1995, el grupo liderado por Landau describió la enfermedad de 5 niños de una extensa familia consanguínea beduina, y que presentaban un síndrome de Bartter asociado a sordera neurosensorial y que denominaron síndrome de Bartter tipo IV (BSND) (OMIM #602522)<sup>(10)</sup>. Un análisis de ligamiento en el genoma de esta familia demostró ligamiento con el cromosoma 1p31<sup>(11)</sup>.

En el año 2002, Birkenhager et al. describieron siete mutaciones diferentes en diez familias con esta enfermedad, del gen recientemente identificado y denominado BSND<sup>(12)</sup>. Este gen BSND codifica una proteína denominada "Barttina", cuya estructura consiste en dos dominios alfa-hélice transmembrana y cuyas porciones terminales tanto amino como carboxi se encuentran localizadas intracelularmente<sup>(12)</sup>. La Barttina se encuentra localizada tanto en el riñón a nivel de los túbulos renales y ramas ascendentes delgada y gruesa del asa de Henle, en las membranas basolaterales junto con los canales CIC-Ka y CIC-Kb; como también en el oído interno en las células de la stria vascularis<sup>(13)</sup>. La Barttina es la primera subunidad -β que se ha descrito en un canal de cloro y que actúa como una subunidad esencial en los canales CIC-Ka y CIC-Kb<sup>(12,13)</sup>. Los experimentos de co-inmunoprecipitación han revelado una interacción directa proteína-proteína de la Barttina con canales CIC-Kb<sup>(14,15)</sup>. La Barttina funciona como un activador de los canales de cloro CIC-K y es necesaria para una adecuada reabsorción tubular de sal. Se ha demostrado en oocitos de *Xenopus* que la expresión de la Barttina junto a canales CIC-K, hace que esos canales incrementen la amplitud de la actividad, cambien sus propiedades biofísicas y aumenten su concentración en la membrana basolateral. La consecuencia de la existencia de mutaciones homocigotas en el gen BSND es que el cloro no puede salir de la célula y no puede ser reabsorbido en la médula interna. La explicación de por qué los pacientes con Bartter tipo III, que también tienen mutaciones en el

gen *CICNKb*, no presentan sordera está en que en el oído interno también se expresa el canal de cloro *CIC-Ka* que compensaría la ausencia de actividad del canal *CIC-Kb*. No obstante, la heterogeneidad genética de los pacientes con sordera es grande y hay algunos que no presentan mutaciones en el gen *BSND*, en los que la Barttina estaría indemne y sin embargo presentan sordera, como el caso descrito por Schlingmann<sup>(16)</sup> en el que la pérdida de sal y la sordera se debían a una delección homocigota del gen *CICNKB* y una mutación "missense" homocigota en el gen *CICNKA*, sin presentar mutaciones en el gen *BSND*. Además la expresividad genética es variable. Así, los ocho pacientes descritos por Jeck et al.<sup>(17)</sup>, originarios de Turquía y el Líbano, mostraban una presentación clínica homogénea incluyendo: parto prematuro, polihidramnios, pérdida salina renal importante, hipopotasemia, rechazo de crecimiento y retraso del desarrollo motor, al igual que los pacientes con síndrome de Bartter neonatal. Todos ellos tenían insuficiencia renal crónica al final del primer año de vida (aclaramiento de creatinina entre 16-43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y dos de ellos llegaron a insuficiencia renal terminal a los 4 y los 14 años respectivamente. En cambio, los 13 pacientes pertenecientes a las primeras familias descritas de síndrome de Bartter tipo IV, originarias del Sur de Israel, no tenían un cuadro clínico tan agresivo<sup>(18)</sup>. El aclaramiento de creatinina calculado en el subgrupo de más edad (n=8; edad media: 8,8 ± 1,4 años) era de 95 ± 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En ese trabajo, Shalev et al. ya indicaban que era posible una predisposición diferente para desarrollar daño renal de acuerdo a las distintas mutaciones encontradas en el gen *BSND*<sup>(18)</sup>.

En Tenerife, García-Nieto y Claverie diagnosticaron 2 familias originarias del noroeste de la Isla, que reunían 5 miembros afectados de Síndrome de Bartter con sordera. Aunque no había evidencia de parentesco entre ambas familias, históricamente esta zona de la Isla tiene una alta tasa de consanguinidad. Se secuenciaron los cuatro exones del gen *BSND* tanto en individuos afectados como no afectados y se detectó un cambio de C a T en el nucleótido 139 en la región codificante del exon 1, común a ambas familias<sup>(19)</sup>. Esta mutación produce un cambio de glicina a arginina en la posición 47(G47R). Esta mutación fue identificada por primera vez por Estévez et al.<sup>(13)</sup>, quienes demostraron que la mutación ocasiona una abolición de la función del canal *CIC-Kb*. La evaluación de esta mutación en un sistema de coexpresión de la barttina y *CLC-K* demuestra una drástica reducción de la actividad del canal. Estos estudios demuestran que la mutación G47R produce un deterioro del transporte transepitelial que causa la

enfermedad en individuos homocigotos. Desde el punto de vista clínico, los pacientes tinerfeños son más similares a los descritos por Shalev et al.<sup>(18)</sup>, ya que, aunque de comienzo prenatal, ninguno de ellos ha desarrollado insuficiencia renal (edad: 2-21 años), no hay signos de deterioro intelectual y, al menos, los varones tienen una talla completamente normal.

Recientemente, se ha sugerido la existencia del tipo V de síndrome de Bartter, producido por mutaciones "de ganancia de función" en el gen *CASR* que codifica el receptor sensible al calcio. Este raro cuadro cursa con hipocalcemia, déficit de secreción de hormona paratiroidea, hipopotasemia, hipomagnesemia y nefrocalcinosis<sup>(20,21)</sup>. La activación del receptor sensible al calcio por ese tipo de mutación, similar a lo que ocurre en la hipercalcemia, inhibe la actividad del canal *ROMK* y, secundariamente, reduce la reabsorción de *ClNa* en la rama ascendente del asa de Henle con la consecuencia de pérdida salina, hiperaldosteronismo secundario e hipopotasemia (Fig. 1).

El complejo mecanismo de reabsorción de *ClNa* en la rama ascendente del asa de Henle, a la luz de los conocimientos actuales se puede resumir de la siguiente forma: la *Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa* introduce *K<sup>+</sup>* en la célula y extrae *Na<sup>+</sup>* de la misma, utilizando la energía aportada por la hidrólisis del ATP. El gradiente de concentración resultante permite la acción de otro transportador iónico, *NKCC2* que introduce *Na<sup>+</sup>*, *K<sup>+</sup>* y *Cl<sup>-</sup>* desde la luz tubular al interior de la célula (mutaciones en el gen que codifica *NKCC2* son las causantes del síndrome de Bartter tipo I). Para que *NKCC2* sea más eficaz, se precisa que la luz tubular sea positiva por lo que sale *K<sup>+</sup>* de la célula (se recicla) mediante la acción del canal *ROMK* (mutaciones en el gen *KCNJ1* que codifica este canal son las causantes del síndrome de Bartter tipo II). El *Cl<sup>-</sup>* sale de la célula gracias a la mediación de los canales *CIC-Ka* y *CIC-Kb* (mutaciones en el gen *CLCNKB* que codifica el canal *CIC-Kb* son las causantes del síndrome de Bartter tipo III). Para que *CIC-Ka* y *CIC-Kb* actúen, se precisa la actividad de una subunidad -β denominada Barttina (mutaciones en el gen que codifica esta subunidad son las causantes del síndrome de Bartter tipo IV, que cursa con sordera; este tipo se puede producir, asimismo, si existen mutaciones homocigotas en los genes *CLCNKA* y *CLCNKB*). La activación del receptor sensible al calcio por elevadas concentraciones de calcio extracelular inhibe la actividad del canal *ROMK*. En consecuencia, mutaciones activadoras o de "ganancia de función" del gen que codifica ese receptor son las causantes del denominado síndrome de Bartter tipo V.

## ANTIGUAS TEORÍAS PATOGENICAS

Tras la descripción de los primeros casos, aparecieron numerosas hipótesis patogénicas que posteriormente se han confirmado o no, a la luz de la biología molecular y la genética. En un principio, Bartter et al. postularon que el defecto primario de estos pacientes debía ser la existencia de una resistencia vascular primaria a la acción presora de la angiotensina<sup>(2)</sup>. Poco después se supo que existían otras circunstancias que cursaban con pérdida corporal de sal (cirrosis<sup>(22)</sup>, nefrosis<sup>(23)</sup> y enfermedad de Addison<sup>(24)</sup>) en las que también podía existir reducción de la respuesta presora a la angiotensina. También, desde los primeros estudios, se constató la presencia, en estos pacientes, de una eliminación urinaria incrementada de aldosterona por lo que se ensayó la adrenalectomía, que no tuvo resultados; al no encontrar resultados positivos, los autores correspondientes se convencieron de que la hipopotasemia no era debida, sino parcialmente, al hiperaldosteronismo<sup>(2,25)</sup>.

La presencia de anomalías morfológicas de las células de la mácula densa<sup>(26)</sup> hizo sospechar que alteraciones en estas células aumentarían la producción de renina y, como consecuencia, la secreción de aldosterona<sup>(27)</sup>.

Gall et al. comprobaron una permeabilidad excesiva de la membrana eritrocitaria al sodio con aumento de la concentración de ese ión en los eritrocitos<sup>(28)</sup>. A nivel del organismo, esta permeabilidad celular exagerada para el sodio podría producir hipovolemia crónica y ser el origen de la hiperreninemia y del aumento de la secreción de aldosterona<sup>(28)</sup>.

En 1968, ya se podían determinar los niveles de renina. Cannon, Laragh et al. propusieron que la enfermedad podría ser secundaria a “una nefritis pierde-sal con hiperreninemia e hiperactividad compensatoria de la secreción renal de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> bajo la influencia de un exceso de aldosterona”<sup>(26)</sup>. En este sentido, en 1972, White comprobó que, tras una infusión intravenosa salina “rápida”, se revertía la insensibilidad a la angiotensina y los niveles elevados de renina volvían a la normalidad, sugiriendo que la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona era secundaria a una depleción de volumen<sup>(29)</sup>. Además, apreció que la pérdida urinaria de sodio era mucho “más intensa” en los pacientes que en los controles, lo que sugería una pérdida renal obligada de sal. Este autor comprobó, asimismo, que los pacientes tenían una pérdida de potasio que, en parte, era independiente de los efectos de la aldosterona<sup>(29)</sup>. Un año después, Chaimowitz et al., utilizando métodos de aclaramiento, realizaron una sobrecarga hiposalina a un paciente de 5 años con síndrome de Bartter y comprobaron que la pérdida sali-

na era secundaria a un defecto de reabsorción distal de ClNa, al tiempo que existía una pérdida renal de potasio (independiente de la aldosterona, que estaba inhibida por la expansión)<sup>(30)</sup>. Veinticuatro años después, las técnicas de biología molecular darían la razón a White y a Chaimowitz y sus colaboradores y, de paso, validaron los resultados que se obtienen con métodos de aclaramiento tras una sobrecarga hiposalina encaminados a estudiar el manejo tubular renal del cloro y del sodio.

No obstante, en las décadas de los 70 y los 80, fueron publicándose nuevas teorías patogénicas de la enfermedad, tales como una pérdida primaria renal de potasio<sup>(31)</sup>, una hiperproducción del péptido natriurético atrial<sup>(32)</sup> o una hiperactividad del sistema kaliceína-kinina. En un artículo de 1978 firmado por Vinci y otros autores, pero también por el propio Bartter<sup>(33)</sup>, se sugería que los elevados niveles de bradikinina observados en sujetos afectados podían ser la causa de la hipo-respuesta presora a la angiotensina II descrita, como hemos indicado, en el artículo original<sup>(2)</sup>.

A pesar de todo, aún faltaba por formularse otra hipótesis. En 1985, Seyberth et al. propusieron que la hipopotasemia congénita con hipercalciuria que se observaba en niños nacidos antes de término con polihidramnios, no se debía a un síndrome de Bartter (forma neonatal), sino a un exceso primario de la síntesis renal y sistémica de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y lo denominaron síndrome de hiperprostaglandinismo E<sup>(34)</sup>. Los autores observaron que la supresión crónica de la actividad de PGE<sub>2</sub> tras la administración de indometacina corregía la mayoría de las anomalías y, por el contrario, se producía una descompensación inmediata de la enfermedad al retirar dicho fármaco. Un dato curioso es que, años después, cuando se demostró que los pacientes diagnosticados de síndrome de hiperprostaglandinismo E eran portadores de mutaciones génicas causantes de un defecto de reabsorción tubular de ClNa (generalmente, en el gen que codifica el canal ROMK), los autores que lo describieron han insistido tenazmente en conservar el nombre propuesto por ellos<sup>(5-7)</sup>.

Sea como fuere, hasta conocerse las causas de la enfermedad, hace ahora nueve años, podían leerse artículos que declaraban que el síndrome de Bartter era “un dilema de causas y efectos”<sup>(35)</sup> o el “puzzle no resuelto”<sup>(36)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

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: 535-555.

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: 811-828.
3. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* 1996; 13: 183-188.
4. Simon DB, Karet FE, Rodríguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, ROMK1. *Nat Genet.* 1996; 14: 152-156.
5. Derst C, Wischmeyer E, Preisig-Muller R, Spauschus A, Konrad M, Hensen P, Jeck N, Seyberth HW, Daut J, Karschin A. A hyperprostaglandin E syndrome mutation in Kir1.1 (renal outer medullary potassium) channels reveals a crucial residue for channel function in Kir1.3 channels. *J Biol Chem.* 1998; 273: 23884-23891.
6. Jeck N, Derst C, Wischmeyer E, Ott H, Weber S, Rudin C, Seyberth HW, Daut J, Karschin A, Konrad M. Functional heterogeneity of ROMK mutations linked to hyperprostaglandin E syndrome. *Kidney Int.* 2001; 59: 1803-1811.
7. Peters M, Ermert S, Jeck N, Derst C, Pechmann U, Weber S, Schlingmann KP, Seyberth HW, Waldegger S, Konrad M. Classification and rescue of ROMK mutations underlying hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int.* 2003; 64: 923-932.
8. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakkaloglu A, Rodríguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet.* 1997; 17: 171-178.
9. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996; 12: 24-30.
10. Landau D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness: A new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet.* 1995; 59: 454-459.
11. Brennan TMH, Landau D, Shalev H, Lamb F, Schutte BC, Walder RY, Mark AL, Carmi R, Sheffield VC. Linkage of infantile Bartter syndrome with sensorineural deafness to chromosome 1p. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 355-361.
12. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf E-M, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad D, Landau D, Knoers NVAM, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nature Genet.* 2001; 29: 310-314.
13. Estévez R, Boettger T, Stein V, Birkenhäger R, Otto E, Hildebrandt F, Jentsch TJ. Barttin is a Cl<sup>-</sup> channel  $\beta$ -subunit crucial for renal Cl<sup>-</sup> reabsorption and inner ear K<sup>+</sup> secretion. *Nature.* 2001; 414: 558-561.
14. Waldegger S, Jeck N, Barth P, Peters M, Vitzthum H, Wolf K, Kurtz A, Konrad M, Seyberth HW. Barttin increases surface expression and changes current properties of ClC-K channels. *Pflugers Arch.* 2002; 444: 411-418.
15. Hayama A, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Molecular mechanisms of Bartter syndrome caused by mutations in the BSND gene. *Histochem Cell Biol.* 2003; 119: 485-493.
16. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, Waldegger P, Reinalter SC, Holder M, Seyberth HW, Waldegger S. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1314-1319.
17. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann R, Pasel K, Vollmer M, Klaus G, Leonhardt A, Seyberth HW, Konrad M. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics.* 2001; 108: E5.
18. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function. *Pediatrics.* 2003; 112: 628-633.
19. Flores C, Luis Yanes MI, Gallego Mora-Esperanza E, García-Nieto V, Claverie-Martín F. Molecular study of two families with Bartter's syndrome with neurosensorial deafness. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: C14.
20. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002; 360: 692-694.
21. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Dechaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2259-2666.
22. Laragh JH, Cannon PJ, Ames RP. Interaction between aldosterone secretion, sodium and potassium balance, and angiotensin activity in man: studies in hypertension and cirrhosis. *Can Med Assoc J.* 1964; 90: 248-256.
23. Johnston CI, Jose AD. Reduced vascular response to angiotensin II in secondary hyperaldosteronism. *J Clin Invest.* 1963; 42: 1411-1420.
24. Küchel, Horky K, Pazourek M, Gregorova I. Pressor hyporeactivity to angiotensin Addison's disease. *Lancet.* 1964; 2: 1316-1317.
25. Trygstad CW, Mangos JA, Bloodworth JM Jr, Lobeck CC. A sibship with Bartter's syndrome: failure of total adrenalectomy to correct the potassium wasting. *Pediatrics.* 1969; 44: 234-242.
26. Cannon PJ, Leeming JM, Sommers SC, Winters RW, Laragh JH. Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a re-evaluation of the pathophysiology. *Medicine (Baltimore).* 1968; 47: 107-131.
27. Royer P. Síndrome de Bartter. En: Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. *Nefrología Pediátrica (ed. esp.)*. Barcelona: Ed. Toray; 1975. p. 40-43.
28. Gall G, Vaitukaitis J, Haddow JE, Klein R. Erythrocyte Na flux in a patient with Bartter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 32: 562-567.

29. White MG. Bartter's syndrome. A manifestation of renal tubular defects. *Arch Intern Med.* 1972; 129: 41-47.
30. Chaimovitz C, Levi J, Better OS, Oslander L, Benderli A. Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome. *Pediatr Res.* 1973; 7: 89-94.
31. Costello J, Bourke E. Bartter's syndrome. The case for a primary potassium-losing tubulopathy: discussion paper. *J R Soc Med.* 1983; 76: 53-56.
32. Tunny TJ, Higgins BA, Gordon RD. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in man in primary aldosteronism, in Gordon's syndrome and in Bartter's syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986; 13: 341-345.
33. Vinci JM, Gill JR Jr, Bowden RE, Pisano JJ, Izzo JL Jr, Radfar N, Taylor AA, Zusman RM, Bartter FC, Keiser HR. The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J Clin Invest.* 1978; 61: 1671-1782.
34. Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, Kuhl PG, Mehls O, Scharer K. Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr.* 1985; 107: 694-701.
35. Bourke E, Delaney V. Bartter's syndrome – a dilemma of cause and effect. *Nephron.* 1981; 27: 177-186.
36. Clive DM. Bartter's syndrome: the unsolved puzzle. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 813-823.