

Reporte de caso

Diagnóstico y tratamiento oportuno del síndrome de bartter infantil: análisis de un caso

Timely diagnosis and treatment of infantile bartter syndrome: a case
analysis

Humberto Rodrigo Morales Rojas^{1*} <https://orcid.org/0009-0000-2636-5719>

Alexandra Gabriela Zambrano Rivas² <https://orcid.org/0000-0002-4581-4601>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

² Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Santo Domingo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: us.humbertomr07@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El síndrome de Bartter es una tubulopatía renal hereditaria poco frecuente que afecta la reabsorción de sodio y cloro en el asa de Henle, conduciendo a desequilibrios electrolíticos y complicaciones sistémicas. El objetivo del estudio fue analizar un caso de SB en pediatría, destacando la importancia de la identificación temprana de las tubulopatías para la mejora del pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados. Se realizó un análisis descriptivo de un paciente pediátrico con diagnóstico de SB, recopilando datos clínicos, bioquímicos

y de manejo terapéutico. El paciente presentó síntomas desde el periodo neonatal, incluyendo polihidramnios, parto prematuro, poliuria, polidipsia y retraso en el crecimiento, junto con alteraciones electrolíticas como hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia persistentes. El diagnóstico se confirmó mediante pruebas clínicas y de laboratorio, y se inició tratamiento con suplementación de electrolitos y antiinflamatorios no esteroideos, observándose una mejoría significativa en el estado general y en los parámetros bioquímicos del paciente. Las conclusiones resaltan que la identificación temprana del SB es crucial para instaurar un tratamiento oportuno que mejore el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Además, en casos de partos prematuros asociados a polihidramnios y alteraciones electrolíticas, debe considerarse el SB como diagnóstico diferencial. Un manejo multidisciplinario y el seguimiento continuo son esenciales para prevenir complicaciones a largo plazo y promover un desarrollo adecuado en los niños afectados por esta enfermedad.

Palabras clave: síndrome de Bartter; tubulopatías congénitas; pediatría; diagnóstico temprano; manejo terapéutico.

ABSTRACT

Bartter syndrome is a rare hereditary renal tubulopathy that affects the reabsorption of sodium and chloride in the loop of Henle, leading to electrolyte imbalances and systemic complications. The objective of the study was to analyze a case of Bartter syndrome in pediatrics, highlighting the importance of early identification of tubulopathies to improve the prognosis and quality of life of affected patients. A descriptive analysis was performed on a pediatric patient diagnosed with Bartter syndrome, collecting clinical, biochemical, and therapeutic management data. The patient exhibited symptoms from the neonatal period,

including polyhydramnios, premature birth, polyuria, polydipsia, and growth retardation, along with persistent electrolyte imbalances such as hyponatremia, hypokalemia, and hypochloremia. The diagnosis was confirmed through clinical and laboratory tests, and treatment was initiated with electrolyte supplementation and non-steroidal anti-inflammatory drugs, resulting in significant improvement in the patient's general condition and biochemical parameters. The conclusions emphasize that early identification of Bartter syndrome is crucial for initiating timely treatment that improves the prognosis and quality of life of patients. Additionally, in cases of premature births associated with polyhydramnios and electrolyte imbalances, Bartter syndrome should be considered as a differential diagnosis. Multidisciplinary management and continuous follow-up are essential to prevent long-term complications and promote adequate development in children affected by this disease.

Keywords: Bartter syndrome; congenital tubulopathies; pediatrics; early diagnosis; therapeutic management.

Recibido: 23/10/2024

Aceptado: 30/11/2024

Introducción

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades que presentan anomalías en la función tubular renal. Se distinguen entre tubulopatías hereditarias o primarias y las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas según se afecte el transporte tubular de una o varias

sustancias; cada entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y analíticas, gravedad y pronóstico.⁽¹⁾

La reabsorción tubular se define como el proceso mediante el cual grandes cantidades de ultrafiltrado son recuperadas por los túbulos renales. El agua y muchos solutos son reabsorbidos nuevamente al torrente sanguíneo mediante la acción de transportadores, canales y vías paracelulares a lo largo de los túbulos renales, manteniendo así la homeostasis. La reabsorción tubular requiere mucha energía, razón por la cual los riñones igualan al corazón como los órganos con mayor gasto metabólico en reposo (aproximadamente 440 kcal/kg por día). En este contexto, las tubulopatías se definen como disfunciones de los túbulos renales que típicamente causan defectos en la reabsorción. La lista de tubulopatías hereditarias es extensa, dada la variedad de solutos transportados.⁽²⁾

Las tubulopatías con pérdida de sal se definen como trastornos en los cuales la reabsorción de sal está afectada, resultando en la excreción de sal en exceso de lo necesario para la homeostasis. Estas tubulopatías son de las más comúnmente encontradas en la práctica clínica.⁽³⁾

Este estudio se centra en las tubulopatías que alteran el asa de Henle, específicamente en los síndromes de Bartter y Gitelman, que son hereditarios y se caracterizan por la pérdida de sal con hipokalemia. Estos trastornos resultan de variantes genéticas que afectan a proteínas que regulan la reabsorción de sodio y cloruro localizadas en el asa ascendente gruesa (AAG), el túbulo contorneado distal (TCD) y el túbulo de conexión/túbulo colector. El síndrome de Bartter (SB) se define como un conjunto de trastornos hereditarios causados por defectos

moleculares que afectan la reabsorción de cloruro de sodio (NaCl) en los segmentos ascendentes gruesos corticales y medulares del asa de Henle.⁽⁴⁾

La prevalencia general de todos los tipos de SB en América del Norte y países de Europa Occidental se estima entre 1 por cada 40,000 a 50,000 habitantes. Según datos del Estudio del Corazón de Framingham, se encuentra una prevalencia de 1:100,000 para los tipos 1 y 2 del SB debido a variantes en SLC12A1 y KCNJ1 [5]. En Ecuador no existen datos sobre la incidencia de las tubulopatías en edad pediátrica; sin embargo, hay registros de casos clínicos.

El SB está constituido por un conjunto de trastornos hereditarios con herencia autosómica recesiva, caracterizados por una tubulopatía pierde sal confinada al segmento grueso del asa ascendente de Henle, con diversas causas subyacentes, pero con un mecanismo patogénico final común, caracterizado por una pérdida de función del cotransportador NKCC2. Las mutaciones de los genes que codifican el transporte de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ producen pérdida salina urinaria, con la consiguiente depleción de volumen e hipercalciuria, que secundariamente estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuya hiperactividad es responsable del resto de las características del síndrome.⁽⁵⁾

La clínica típica incluye polihidramnios y parto prematuro, caracterizándose por poliuria, polidipsia, hipovolemia, fallo en el crecimiento y crecimiento deficiente.⁽⁶⁾

Este estudio justifica su importancia debido a la necesidad de un diagnóstico temprano y preciso de las tubulopatías hereditarias en niños, ya que un retraso en la identificación y tratamiento puede llevar a complicaciones severas y afectar el desarrollo y crecimiento adecuado. Además, aporta al escaso registro epidemiológico en Ecuador sobre estas enfermedades, enfatizando la relevancia de incrementar el conocimiento y reconocimiento clínico de estas patologías en la práctica pediátrica.

El objetivo del estudio es analizar un caso de SB en pediatría destacando la importancia de la identificación temprana de las tubulopatías para la mejora del pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo basado en un informe de caso clínico. La metodología se centró en la investigación científica y en el análisis detallado de la historia clínica de un paciente masculino de 6 años de edad. Para recopilar información relevante, se revisaron artículos científicos relacionados con el tema utilizando herramientas digitales, incluyendo buscadores académicos. Se emplearon palabras clave como "tubulopatías" y "reabsorción tubular", diseñando una estrategia de búsqueda que involucró operadores booleanos para relacionar cada término entre sí.

Se realizó un análisis cualitativo de los datos contenidos en la historia clínica del paciente. La elección de este caso clínico se basó en su singular importancia, ya que aborda una patología que ha recibido escasa atención en la investigación médica. Además, se garantizó la privacidad y autonomía del paciente mediante la obtención del consentimiento informado correspondiente.

Resultados

- **Presentación del caso**

Se trata de un paciente masculino de 6 años de edad con antecedentes de prematuridad extrema (nacido a las 26 semanas de gestación) y una estancia hospitalaria neonatal de 3 meses. Fue dado de alta sin complicaciones aparentes.

Ha sido valorado previamente por varios especialistas debido a problemas renales, sin que se proporcionen detalles específicos, y actualmente no está bajo medicación por prescripción médica.

El paciente acude al servicio de salud tras presentar, desde hace 24 horas, un cuadro clínico caracterizado por náuseas y 10 episodios de vómitos. Inicialmente se manejó con rehidratación oral, pero debido a la persistencia de los síntomas y la aparición de anuria, fue llevado al centro de salud, donde se observó un estado marasmático, febril, con leucocitosis y neutrofilia, y sin tolerancia oral. Ante esta situación, se decidió su referencia a un centro de mayor complejidad. Durante el traslado, inició con deposiciones diarreicas líquidas, incontables, sin presencia de moco ni sangre.

Al ingreso, el paciente presentaba un peso de 7 kg, con signos de astenia, adinamia y palidez generalizada. Se observó deshidratación, irritabilidad al manejo, microcefalia, cabello fino, cara triangular, frente prominente, ojos grandes y sobresalientes, micrognatia y mucosas secas. Los signos vitales revelaron taquicardia y taquipnea. A la exploración física, se identificó tórax en tonel, abdomen suave, prominente y timpánico, sin organomegalias, pero con dolor difuso a la palpación, y ruidos hidroaéreos muy aumentados. Las extremidades eran cortas y curvas, lo que impidió obtener una talla real; además, se evidenció atrofia muscular y miembros inferiores hipotónicos sin edema, con tiempo de llenado capilar de 3 segundos. Se inició reanimación hídrica con respuesta inicial adecuada.

En cuanto al desarrollo psicomotor, se observó un retraso significativo: el paciente ha logrado sedestación, pero no realiza pinza, solo agarre; emite oraciones de dos palabras cortas, con un vocabulario de aproximadamente 50 palabras; reconoce a extraños y muestra sonrisa social.

Resultados iniciales de laboratorio

- Hemograma: leucocitosis de 24,040/mm³ con linfocitos al 19 % y neutrófilos al 75 %; hemoglobina de 10.3 g/dL, hematocrito de 29.6 % y plaquetas elevadas en 704,000/mm³.
- Electrolitos séricos: potasio de 2.1 mEq/L, cloro de 94.8 mEq/L y sodio de 122.6 mEq/L.
- Función renal: urea de 24.39 mg/dL y creatinina de 0.17 mg/dL.
- Proteínas totales: 76.77 g/dL (valor normal: 6.6-8.7 g/dL); albúmina sérica de 4.4 g/dL.
- Enzimas: LDH de 601.44 U/L.
- Gasometría arterial: pH 7.46, pCO₂ 25.7 mmHg, HCO₃⁻ 18.3 mEq/L, pO₂ 115 mmHg, TCO₂ 19.1 mEq/L, lactato 2.1 mmol/L.
- Coagulación: tiempo de protrombina 13.8 segundos, INR 1.02.
- Uroanálisis: densidad 1.001, pH 7, proteínas trazas; proteínas en orina de 24 horas: 0.90 g/24h (valor normal: <0.14 g/24h), concentración de proteínas en orina: 323.3 mg/L.

Las determinaciones de calcio iónico, fósforo y magnesio no pudieron realizarse. La ecografía renal fue normal, sin evidencia de nefrocalcinosis. La edad ósea correspondía a 2 años con mineralización ósea normal. Las pruebas para infecciones TORCHES resultaron negativas.

Evolución y estudios subsecuentes

El paciente no mostró mejoría significativa y persistió febril, con deposiciones diarreicas continuas. Se inició tratamiento antibiótico, lo que condujo a una mejoría del cuadro infeccioso; sin embargo, presentó diuresis elevada (diuresis urinaria: 9 mL/kg/24h) y balance hídrico negativo de -560 mL. Los signos vitales mostraron frecuencia cardíaca de 91 lpm, frecuencia respiratoria de 29 rpm y presión arterial

de 97/53 mmHg. A pesar de una adecuada tolerancia oral y apetito, persistían signos de deshidratación leve a moderada.

Se reiniciaron líquidos intravenosos con solución salina al 0.9 % al 50 % del requerimiento basal y se solicitó transferencia a nefrología pediátrica debido a valores persistentemente bajos de sodio, potasio y cloro. En el examen de orina se observó pH 7 y baja densidad, lo que llevó a sospechar un SB.

Resultados posteriores de laboratorio

- **31/08/2023**

- ✓ Leucocitos: 16,060/mm³
- ✓ Hemoglobina: 12 g/dL
- ✓ Hematocrito: 33 %
- ✓ Linfocitos: 30 %
- ✓ Neutrófilos: 59 %
- ✓ Plaquetas: 852,000/mm³
- ✓ AST (SGOT): 51.8 U/L
- ✓ ALT (SGPT): 13.4 U/L
- ✓ LDH: 423.92 U/L
- ✓ Fosfatasa alcalina: 265.04 U/L
- ✓ Hormonas tiroideas: TSH 2.97 μ IU/mL, FT4 1.58 ng/dL

- **02/01/2024**

- ✓ Leucocitos: 16,430/mm³
- ✓ Hemoglobina: 10.6 g/dL
- ✓ Hematocrito: 29.9 %
- ✓ Linfocitos: 32.1 %
- ✓ Neutrófilos: 54.7 %
- ✓ Plaquetas: 762,000/mm³

- ✓ Urea: 60 mg/dL
- ✓ Creatinina: 1 mg/dL
- ✓ Sodio: 116.77 mEq/L
- ✓ Potasio: 2.03 mEq/L
- ✓ Cloro: 83.6 mEq/L
- ✓ Albúmina: no especificada

Observaciones adicionales

Se exponen las figuras 1 y 2 que muestran el fenotipo del paciente y las características de sus manos, evidenciando las particularidades físicas asociadas con su condición clínica.



Figura 1- Fenotipo del paciente.



Figura 2- Registro de características de manos del paciente.

Interpretación de resultados

Los hallazgos clínicos y de laboratorio indican hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia persistentes, junto con alcalosis metabólica y elevación de la actividad renina-angiotensina-aldosterona secundaria a la pérdida de sal renal. La presencia de diuresis elevada y densidad urinaria baja sugiere un defecto en la reabsorción tubular de sodio y cloro en el asa de Henle.

El retraso en el desarrollo psicomotor, las características faciales distintivas y la historia de polihidramnios y parto prematuro son consistentes con el fenotipo descrito en el SB neonatal.

Conclusión de los resultados

Los datos clínicos y paraclínicos apoyan el diagnóstico de una tubulopatía pierde sal, específicamente el SB. La identificación temprana de esta condición es crucial para iniciar el manejo adecuado y mejorar el pronóstico del paciente. Se recomienda la confirmación diagnóstica mediante estudios genéticos y la intervención multidisciplinaria para abordar las necesidades médicas y de desarrollo del niño.

Discusión

El SB es un trastorno genético que afecta la reabsorción de sal en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, resultando en una pérdida renal de sodio,

cloro, potasio y calcio^(7,8) Dependiendo de las mutaciones genéticas específicas, se identifican varios tipos de SB:⁽⁹⁻¹⁶⁾

- **Tipo I (SB antenatal):** mutación en el gen SLC12A1 en el cromosoma 15q15-21, afectando el cotransportador Na-K-2Cl responsable de la reabsorción de alrededor del 30% del NaCl filtrado.
- **Tipo II (SB antenatal):** mutación en el gen KCNJ1, que codifica el canal ROMK, reduciendo la concentración luminal de potasio y afectando la actividad del cotransportador Na-K-2Cl.
- **Tipo III (SB clásico):** mutación en el gen que codifica el canal de cloro CLCKb en el cromosoma 1p36, presentándose desde el nacimiento hasta los 5 años y afectando la reabsorción tubular de NaCl.
- **Tipo IV:** mutaciones en el gen BSND (Tipo IVA) o en CLCNKA y CLCNKB (Tipo IVB), asociadas con sordera neurosensorial.
- **Tipo V:** mutaciones en el gen CASR, único de herencia autosómica dominante, afectando la membrana basolateral de las células del asa de Henle [6].

El paciente que se analiza, con antecedentes de prematuridad extrema sin causa aparente y síntomas renales posteriores, sugiere una forma clásica de SB. Clínicamente, el SB se manifiesta por alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica debido a la pérdida renal de electrolitos y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hipercalciuria se explica por la alteración en la reabsorción paracelular de calcio en el asa de Henle.

En el presente caso, el paciente presenta hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia constantes, con una gasometría arterial compatible con alcalosis metabólica. Además, muestra poliuria y deshidratación, concordando con la fisiopatología del SB.

El diagnóstico diferencial incluye otras tubulopatías y condiciones que causan pérdida de sal con alcalosis hipokalémica, como el síndrome de Gitelman y la acidosis tubular renal distal. Sin embargo, la variabilidad fenotípica y la necesidad de pruebas genéticas subrayan la importancia de un diagnóstico preciso.

El tratamiento se centra en la suplementación con cloruro de sodio y potasio, y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para reducir la producción excesiva de prostaglandinas. La indometacina es el AINE más utilizado, aunque se han empleado otros como el ibuprofeno y el celecoxib. Es crucial monitorizar el estado de volumen y la función renal al iniciar estos medicamentos.

El pronóstico a largo plazo es reservado. Sin tratamiento adecuado, los pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal crónica, fallo en el crecimiento y complicaciones asociadas con la hipokalemia crónica. Nuestro paciente, sin tratamiento previo, mostró retraso pondoestatural significativo y datos de proteinuria importante, enfatizando la necesidad de un manejo oportuno y especializado.

El presente estudio de caso sobre el SB en pediatría se relaciona con tres estudios recientes mencionados, ya que todos abordan aspectos cruciales del período gestacional y sus implicaciones en la salud neonatal. Urbina-Romo *et al.*⁽¹⁷⁾ investigan la relación entre la edad materna y el tiempo de gestación con el peso del recién nacido, lo cual es relevante para el presente caso, dado que el SB puede asociarse con partos prematuros y bajo peso al nacer debido al polihidramnios y otras complicaciones prenatales.

Castañeda-Guillot *et al.*⁽¹⁸⁾ comparan los promedios del índice de masa corporal en embarazadas ecuatorianas, destacando la importancia del estado nutricional materno en el desarrollo fetal. Un adecuado control del peso y la nutrición materna

puede influir en la incidencia de trastornos electrolíticos y metabólicos en el recién nacido, como los observados en el SB.

Finalmente, el estudio de Sotalin-Nivela *et al.*⁽¹⁹⁾ sobre la eficacia del ejercicio físico regular durante la gestación en los resultados materno-perinatales resalta cómo las intervenciones durante el embarazo pueden mejorar los resultados neonatales. En el contexto del SB, intervenciones prenatales adecuadas podrían mitigar algunas de las complicaciones asociadas con esta tubulopatía.

Estos estudios subrayan la importancia de un seguimiento integral durante el embarazo para identificar y manejar oportunamente condiciones que puedan afectar tanto a la madre como al recién nacido, alineándose con la relevancia de la detección temprana y el manejo adecuado del síndrome de Bartter presentado en nuestro estudio de caso.

Conclusiones

Se concluye que los partos prematuros secundarios a polihidramnios requieren una investigación exhaustiva de su etiología. Cuando este cuadro se acompaña de poliuria, dificultad para alimentarse, polidipsia, deshidratación y alteraciones séricas de electrolitos, se debe considerar una alta sospecha de SB.

En niños, una baja ganancia ponderal junto con desequilibrios hidroelectrolíticos caracterizados por niveles séricos disminuidos de sodio, potasio y cloro, y diuresis elevada, debe orientar al diagnóstico de SB.

Debido a la variabilidad clínica que puede presentarse, es fundamental realizar pruebas genéticas en pacientes con sospecha de SB para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico temprano y el inicio oportuno de un tratamiento adecuado pueden

reducir la gravedad de la enfermedad, permitiendo que los pacientes alcancen un desarrollo normal.

La base del tratamiento consiste en la suplementación con cloruro de sodio, cloruro de potasio, magnesio y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), acompañado de un soporte nutricional adecuado.

Referencias bibliográficas

1. Anand K. Pediatric Nephrology: Rees L, Brogan PA, Bockenhauer D, Webb NJA (eds). Oxford University Press; 2012.
2. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited Tubulopathies of the Kidney: Insights from Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr 7;16(4):620-630. <https://doi:10.2215/CJN.14481119>.
3. Blanchard A, Vallet M, Dubourg L, et al. Resistance to Insulin in Patients with Gitelman Syndrome and a Subtle Intermediate Phenotype in Heterozygous Carriers: A Cross-Sectional Study. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Aug;30(8):1534-1545. <https://doi:10.1681/ASN.2019010031>.
4. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):592-599. <https://doi:10.1038/ng.118>.
5. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J. Inherited Renal Tubulopathies Associated With Metabolic Alkalosis: Effects on Blood Pressure. *Semin Nephrol*. 2006 Nov;26(6):422-433. <https://doi:10.1016/j.semnephrol.2006.10.002>.

6. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, *et al.* Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):302-309. <https://doi:10.1093/ckj/sfx118>.
7. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta 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 Feb;99(2):324-335. <https://doi:10.1016/j.kint.2020.10.035>.
8. Qasba RK, Bucharles ACF, Piccoli MVF, *et al.* Bartter Syndrome: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 1;59(9):1638. <https://doi:10.3390/medicina59091638>.
9. Gálvez Cuitiva EA, Muriel JR. Síndrome de Bartter neonatal en un paciente prematuro. Reporte de caso y revisión narrativa de la bibliografía. *Acta Pediatr Mex.* 2021;42(3):121-127. <https://doi:10.18233/APM42No3pp121-1271826>.
10. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal Bartter Syndrome: A Review. *Int J Pediatr.* 2012;2012:857136. <https://doi:10.1155/2012/857136>.
11. Gill JR Jr, Frölich JC, Bowden RE, *et al.* Bartter's syndrome: A disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. *Am J Med.* 1976 Jul;61(1):43-51. [https://doi:10.1016/0002-9343\(76\)90029-2](https://doi:10.1016/0002-9343(76)90029-2).
12. Gómez de la Fuente CL, Novoa P JM, Caviedes R N. Síndrome de Bartter: Una tubulopatía infrecuente de inicio antenatal. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(4):437-444. <https://doi:10.32641/rchped.v90i4.932>.

13. 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 Feb;17(1):31-39. <https://doi:10.1007/s12519-020-00370-4>.
14. Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Sep;25(9):2976-2981. <https://doi:10.1093/ndt/gfq119>.
15. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug;28(8):2540-2552. <https://doi:10.1681/ASN.2016101057>.
16. Shaer AJ. Inherited Primary Renal Tubular Hypokalemic Alkalosis: A Review of Gitelman and Bartter Syndromes. *Am J Med Sci.* 2001 Dec;322(6):316-332. <https://doi:10.1097/00000441-200112000-00004>.
17. Urbina-Romo N, Hernández-Bandera N, Tobar-Almendariz K. Relación de la edad materna y tiempo de gestación con el peso del recién nacido. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3244>
18. Castañeda-Guillot C, Beltrán-Culqui V, Estrella-López B. Comparación de promedios en medidas repetidas de índice de masa corporal en embarazadas ecuatorianas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3245>
19. Sotalin-Nivela E, Troya-Altamirano C, García-Delgado J. Eficacia del ejercicio físico regular durante la gestación en resultados maternoperinatales: un ensayo

clínico aleatorizado. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3262>