



ENFERMEDAD DE GITELMAN

Debido a los avances en genética y medicina molecular, hoy en día la enfermedad de Giltelman es una enfermedad minoritaria muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida



Pedro Arango Sancho

Servicio de Nefrología y
Trasplante Renal Infantil
Hospital Sant Joan de Déu
Esplugues de Llobregat. Barcelona

Introducción

La enfermedad de Gitelman (EG) –prevalencia 1:40.000– (OMIM #263800) ha sido considerada, desde su descripción por Gitelman en 1966, la “hermana pequeña” del síndrome de Bartter debido a su teórico buen pronóstico y al carácter habitualmente leve de su sintomatología. Debido a los avances en genética y medicina molecular, hoy en día la EG es una entidad muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida, con características clínicas y analíticas diferenciales y una amplia variabilidad en sus formas de presentación, existiendo casos que pueden repercutir llamativamente en la calidad de vida de los pacientes [1]. Además, actualmente es la tubulopatía hereditaria más frecuentemente detectada en adultos.

El diagnóstico de la EG se basará en las manifestaciones clínicas, las alteraciones analíticas clásicas (alcalosis metabólica con niveles de potasio bajo en sangre –hipopotasémica– y niveles de calcio bajos en orina –hipocalciúrica–, habitualmente junto con niveles bajos de magnesio en sangre –hipomagnesemia–) y el estudio genético

(que debe incluir técnicas como MLPA y análisis de mutaciones intrónicas). También hay que recordar que, dada la amplia variabilidad de presentación de la enfermedad, podemos encontrar desde pacientes sin síntomas (hallazgo analítico incidental) hasta aquellos con sintomatología grave, siendo la forma más frecuente de debut síntomas musculares leves, habitualmente como hormigueos (paresias) en la cara.

La primera publicación de Gitelman, Graham y Welt en 1966 mencionaba una enfermedad familiar (3 adultos, 2 de ellos hermanos) en la que los pacientes presentaban alcalosis en la sangre junto a niveles bajos de potasio y una peculiar susceptibilidad a espasmos musculares (espasmos carpopedales) incluso con contracciones musculares sostenidas generalizadas (tetania) debido a niveles de magnesio en sangre persistentemente disminuidos de forma subyacente [2]. Durante más de 20 años sólo se le consideró una variante del síndrome de Bartter (una enfermedad renal tubular con pérdida de sal y potasio, en la que en ciertos casos puede acompañarse de niveles bajos de magnesio), creencia apoyada, entre otros hallazgos, por la presencia de las alteraciones descritas, junto con el hallazgo de niveles elevados de renina y aldosterona, común en ambas entidades. El primer dato

claramente diferencial entre ambas, que inició el concepto de EG como entidad diferenciada, fue aportado por el grupo de Rodríguez-Soriano en 1987 (y confirmado posteriormente) al destacar que los pacientes con EG presentaban niveles de calcio bajos mantenidos en orina (hipocalciuria) a diferencia del síndrome de Bartter, en el que estos eran elevados (hipercalciuria) [3]. Esto, unido a estudios que demostraron la ausencia de respuesta ante ciertos fármacos (tiazidas) en estos pacientes a diferencia del Sd. Bartter [4], ayudó a caracterizar la enfermedad como la entidad completamente independiente que conocemos hoy.

No fue hasta 1996 cuando Simon et al. descubrieron que las mutaciones de pérdida de función en el gen *SLC12A3* (localizado en el cromosoma 16 y que se encarga de formar el cotransportador sodio-cloro sensible a las tiazidas –NCC– del túbulo distal) eran la causa de la EG [5], reduciendo el transporte de sal a este nivel.

Principales manifestaciones clínicas

Partiendo de la base de que la EG es una entidad que presenta una importante variabilidad en su presentación clínica, las principales manifestaciones asociadas (por orden de frecuencia) se muestran en la siguiente figura [6].

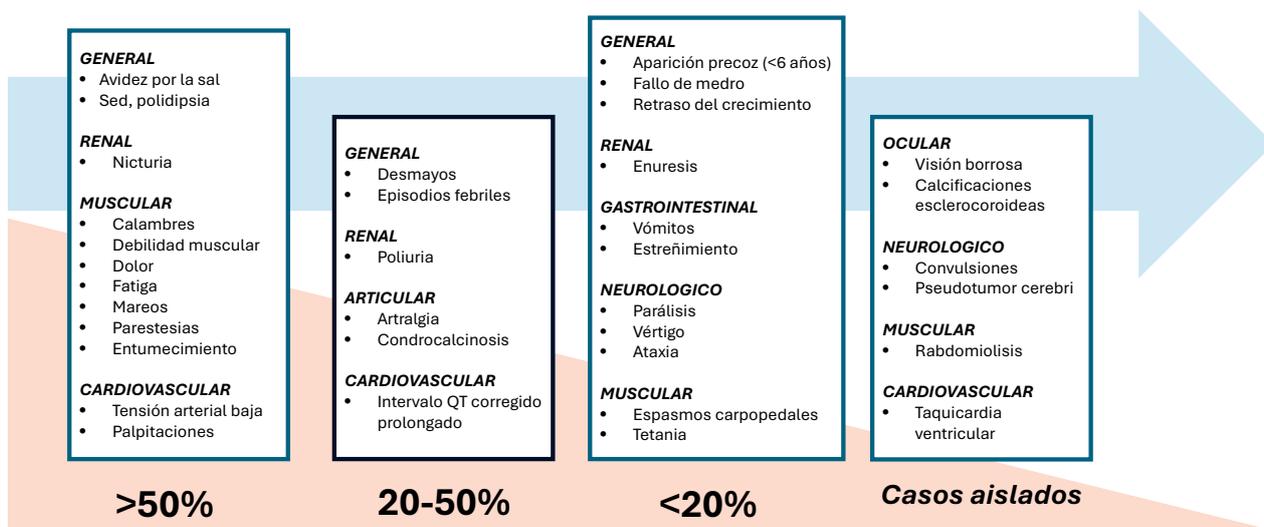


Figura 1. Principales manifestaciones clínicas de la EG. Modificada de referencia⁶

El antecedente de aumento del líquido amniótico durante el embarazo (polihidramnios) es muy raro (ocasionalmente incluso se ha descrito lo contrario: oligohidramnios [7]), apareciendo rara vez (20%) en esta enfermedad los síntomas en la primera infancia, detectándose estos habitualmente durante la adolescencia o la edad adulta como síntomas neuromusculares leves como hormigueos (paresias), especialmente en la cara. En algunos casos, y debido a los síntomas leves que puede presentar, su detección es incidental en analíticas realizadas por otro motivo, a menudo detectándose niveles bajos de potasio (hipopotasemia) y/o magnesio (hipomagnesemia). La presencia y gravedad de los síntomas se ha relacionado con la intensidad de la hipomagnesemia [8].

Otros síntomas frecuentes son la avidez por la sal, síntomas musculares (fatiga, debilidad, dolor, calambres, hormigueos o entumecimiento), palpitaciones, sed (polidipsia) y presencia de hipotensión arterial. Aunque menos frecuente, la posible aparición en la edad adulta de calcificaciones en los cartílagos (condrocalcinosis), predominantemente en las rodillas (el importante papel del magnesio en el aumento de la solubilidad de los cristales de pirofosfato cálcico y como facilitador de la actividad de las pirofosfatasas hace que el déficit habitual de este ion en la EG conduzca a la posibilidad de depósito de estos cristales en las articulaciones, así como en la esclerótica en el ojo –calcificaciones esclerocoroideas–) [9]. Aunque la reducción de la presión arterial es constante al inicio de la enfermedad (se ha demostrado que las mutaciones en *SLC12A3* protegen contra el desarrollo de hipertensión [10]), con la progresión de esta puede desarrollarse hipertensión en algunos casos [11], probablemente en relación con la activación crónica del sistema hormonal encargado (sistema renina-angiotensina-aldosterona –SRAA–) de intentar minimizar la pérdida de sal [12].

El retraso del crecimiento y la talla baja no son frecuentes, aunque se han descrito en algunos pacientes, relacionándose con hipopotasemia, hipomagnesemia y, en algunos casos, con una posible

alteración del eje de la hormona del crecimiento [13]. Finalmente, debido a la disminución del calcio en la orina y a su relativa mayor disponibilidad en sangre, se produce una mayor densidad mineral y una menor tasa de remodelado del hueso [14].

Debido a los avances en genética y medicina molecular, hoy en día la EG es una entidad muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida

Otra manifestación menos frecuente pero que debe considerarse y buscarse activamente en estos pacientes por su potencial gravedad son las alteraciones de la conductividad “eléctrica” cardíaca (alargamiento del intervalo QT corregido), con la posibilidad de desarrollar arritmias potencialmente mortales [15] debido a los cambios

“eléctricos” en las células musculares cardíacas secundarios a la hipomagnesemia e hipopotasemia prolongadas. Se han descrito casos aislados de convulsiones en pacientes con EG (tanto en situaciones de hipomagnesemia como de normomagnesemia) [16] y varios estudios han descrito la relación con anomalías a largo plazo en el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina [17] con el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad renal crónica [18] en algunos pacientes. También se han descrito episodios de daño muscular agudo (rabdomiólisis) [19] asociado o no a daño renal, en casos de hipopotasemia grave.

Punto aparte merece la infrecuente asociación entre EG y otras patologías renales (patología glomerular) detectada por la presencia de niveles elevados de proteínas en la orina (proteinuria, incluso grave –rango nefrótico–) en algunos casos [20], [21], [22]. Un análisis retrospectivo realizado en 36 pacientes con EG reveló la presencia de proteinuria con función renal conservada en el 16,6% [23].

¿Hay algún problema adicional durante el embarazo?

Durante el embarazo, las pérdidas de magnesio y potasio aumentan en estas pacientes [24], no siendo infrecuente encontrar mayor dificultad para su control con la suplementación habitual y aumentándose la sintomatología, habiéndose descrito buenos resultados con el uso de amilorida [25]. Esta corrección no será estrictamente necesaria para un embarazo exitoso, cursando la

mayoría de ellas sin complicaciones. Sin embargo, se han descrito pérdidas fetales en el tercer trimestre en estas pacientes.

El por qué las pacientes embarazadas con EG tienen mayores pérdidas tubulares de magnesio y potasio ha sido objeto de debate. El empeoramiento de la hipopotasemia en este periodo podría explicarse quizá por el aumento de la actividad del eje hormonal previamente descrito (SRAA) durante el embarazo, entre otros.

¿Y siempre se presenta igual en la analítica?

No. Los niveles de potasio bajos en la sangre y los de calcio bajos en la orina son las alteraciones más constantemente descritas. A pesar de que los bajos niveles de magnesio son una de las características más habituales de la enfermedad, la presencia de niveles normales no es infrecuente. Sí que se ha relacionado, por parte de algunos grupos, la intensidad de la hipomagnesemia con la gravedad de

los síntomas. Además, la hipomagnesemia puede desarrollarse progresivamente durante la infancia, por lo que su ausencia al inicio de los síntomas no excluye la enfermedad.

Por otro lado, raras veces han sido descritos pacientes con hipocalcemia. Se ha intentado explicar este hallazgo [26] asociándolo con algunas mutaciones específicas (mutaciones frameshift en homocigosis de *SLC12A3*), aunque la teoría más aceptada actualmente es que podría estar relacionada con una disminución de la síntesis y liberación de hormona paratiroidea (20%) como consecuencia de una disminución de la actividad del receptor sensible al calcio secundario a la hipomagnesemia [27] y/o al propio balance positivo de calcio. A diferencia del síndrome de Bartter, la pérdida de sal y agua es menos marcada en la EG porque la capacidad de concentración de la orina suele estar preservada, aunque debemos considerar el efecto directo negativo de la hipopotasemia sobre esta.

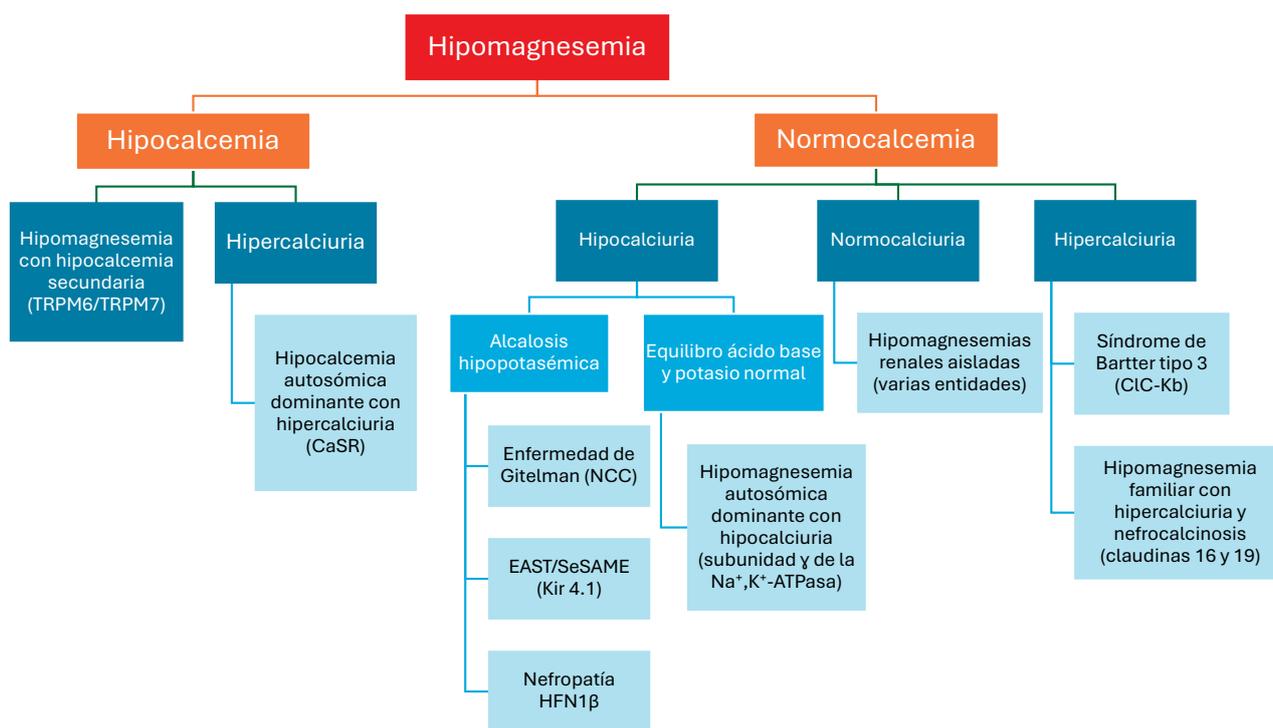


Figura 2. Diagnóstico diferencial de las principales hipomagnesemias de causa renal.

¿Es más frecuente la enfermedad de Gitelman en ciertas poblaciones?

Cabe destacar que, a nivel genético, existen mutaciones que parecen ser específicas de diferentes grupos poblacionales, como es el caso de las mu-

taciones Arg642Cys o Thr180Lys en la población japonesa [28]. Mención especial merece la etnia gitana, comunidad especialmente expuesta a esta enfermedad, especialmente en nuestro país. Aunque es difícil estimar el grado de endogamia en las

comunidades gitanas, se han descubierto más de nueve mutaciones que parecen ser específicas de sus miembros [29]. De hecho, la mutación c.1180 + 1G>T (sustitución de guanina por timina en la posición 1) del intrón 9 del gen *SLC12A3*, es una mutación única y exclusiva de la etnia gitana y ha sido estudiada por el grupo de nefrología pediátrica y el laboratorio de biología molecular del Hospital Universitario Central de Asturias (Dres. Coto y Santos), sugiriéndose que constituiría una mutación de origen antiguo extendida por toda Europa en esta etnia [30]. Recientemente, este mismo grupo ha identificado una segunda mutación fundadora del gen *SLC12A3*, c.1939 G>A, en pacientes gitanos que no presentan la variante anterior (siendo esta un cambio de valina por metionina en el residuo 647 de la proteína NCC) [31].

Pronóstico y tratamiento

Los pacientes con EG habitualmente se han descrito clásicamente con un pronóstico aceptable, aunque la astenia y la debilidad muscular son manifestaciones cotidianas frecuentes que, como ya hemos comentado, deterioran la calidad de vida de los pacientes y ponen en duda el carácter leve que clásicamente se ha asignado a esta enfermedad. Como ya se ha mencionado, la presencia de alteraciones del ritmo cardiaco o la asociación a largo plazo de hipertensión, diabetes mellitus tipo II y enfermedad renal crónica deben tenerse en cuenta y buscarse activamente en su evolución.

A pesar de los avances en genética clínica y biología molecular y de un conocimiento cada vez más exhaustivo de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento específico para la EG. El manejo se basa principalmente en mejorar los efectos de la depleción de volumen corporal y la corrección de los productos séricos alterados (potasio, magnesio, sal) mediante pautas dietéticas y/o suplementos orales. Se recomienda claramente una dieta rica en sodio, potasio y magnesio, independientemente de la necesidad posterior de suplementos, aunque las necesidades serán muy variables. Dado que el magnesio tiene un efecto inhibidor sobre la secreción de potasio en el riñón, en caso de deficiencia de magnesio se pierde más potasio en la orina, lo que dará lugar a niveles bajos de potasio en sangre [32]. Esto explica la necesidad, en el caso de pacientes con ambos trastornos (hipomagnesemia e hipopotasemia), de inten-

tar corregir primero la hipomagnesemia. Se prefieren para ello los preparados de liberación lenta de magnesio y potasio en formulaciones a base de cloruro (para favorecer la pérdida de cloruro en la orina), y las directrices actuales recomiendan niveles objetivo de potasio >3 mmol/L y de magne-

A pesar de los avances en genética clínica y biología molecular y de un conocimiento cada vez más exhaustivo de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento específico para la EG

sio superiores a 0,6 mmol/L, aunque estos deben individualizarse en función de las necesidades de cada paciente, y debe tenerse en cuenta que actualmente no existe un consenso claro. Niveles de potasio en sangre <2 mmol/L podrían justificar la necesidad de reposición intravenosa. No existe evidencia actual que apoye el tratamiento con magnesio en pacientes niveles normales en sangre o la suplementación oral de sodio, aunque esta última podría ser conveniente debido al mecanismo de la enfermedad.

A pesar de los esfuerzos por corregir estas anomalías con los tratamientos, el aumento de los niveles en sangre de magnesio y potasio tras la suplementación oral provoca un aumento de la filtración renal y, por tanto, un aumento de las pérdidas, lo que lleva a que en muchos pacientes sea prácticamente imposible normalizar los niveles.

El cloruro potásico y el citrato, aspartato o lactato de magnesio son las fórmulas más recomendadas y con mejor biodisponibilidad [33]. También pueden utilizarse fórmulas de cloruro de magnesio, todas ellas tomadas con las comidas. La dosis inicial recomendada es ≥ 12 mmol/día de magnesio y ≥ 40 mmol/día de potasio separados en varias tomas. Se harán ajustes en función de los síntomas, los hallazgos bioquímicos y los efectos secundarios.

Un punto clave del tratamiento es la precaución que debemos tener en caso de un régimen alto de magnesio, ya que un efecto secundario muy frecuente es la diarrea osmótica [34]. Dado que esta situación disminuirá la absorción, en esta situación “menos es más” y se debe tener la precaución de ajustarse a la dosis máxima de magnesio que no provoque diarrea. Del mismo modo, hay que tener en cuenta que los procesos infecciosos que impidan una adecuada ingesta o absorción de la medicación (habitualmente vómitos y/o diarreas), así como su interrupción, podrían exacerbar la hipopotasemia y/o hipomagnesemia, desencadenando síntomas clínicos a diferentes niveles.

La dificultad para la investigación y la falta de financiación para estudios de la enfermedad han hecho que solo exista hasta la fecha un único ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado. En este, se comparó la eficacia de tres fármacos (amilorida, indometacina y eplerenona), mostrando cómo la hipopotasemia moderada a grave se corregía a corto plazo, pero sólo parcialmente (20%-25%), con 75 mg/día de indometacina de liberación lenta, 20 mg/día de amilorida o 150 mg/día de eplerenona administrados durante 6 semanas en combinación con suplementos orales constantes de potasio y magnesio. La indometacina fue más eficaz que la amilorida o la eplerenona, que tuvieron una eficacia similar, y el 73% de los pacientes que toleraron los tres respondieron al menos a uno de ellos. Los efectos de todos ellos sobre los niveles de magnesio fueron insignificantes o nulos [35].

La tasa de filtración glomerular disminuyó significativamente con la indometacina y menos con la amilorida, pero no varió con la eplerenona. Ambas disminuciones fueron reversibles al suspender los fármacos. La tolerabilidad clínica de los fármacos fue inversamente proporcional a su eficacia, siendo la indometacina el fármaco menos tolerado debido a la intolerancia gastrointestinal que llevó a la interrupción precoz en 6 de 30 (20%) pacientes, a pesar de la co-prescripción de un inhibidor de la

bomba de protones. Este resultado sugiere un papel de la PGE2 renal en la patogénesis de la EG. Este efecto beneficioso puede deberse a un aumento de la reabsorción de sal en el asa de Henle, que a su vez conduce a una disminución del aporte de NaCl al TCD [36] y a la inhibición de la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular, como se ha observado en ratas tratadas con hidroclorotiazida [37].

Estos tratamientos siguen siendo el último recurso en pacientes con EG que siguen presentando anomalías hidroelectrolíticas graves o sintomáticas a pesar de la administración de suplementos iónicos. Se ha recomendado el uso de indometacina sólo en pacientes con dolor articular debido a condrocalcinosis (puede anticiparse con una buena gestión del magnesio). Los IECA/ARA II pueden mejorar

el control del potasio, pero sólo se han utilizado como una de las últimas opciones si han fracasado otros tratamientos, con limitación del aumento de dosis debido al desarrollo de hipotensión o daño renal. Se han descrito los efectos beneficiosos del uso de la hormona del crecimiento (GH) en pacientes con EG. En un interesante trabajo, Gasongo et al [38] sugieren la individualización del tratamiento en la EG mediante la monitorización

de la concentración de renina hasta alcanzar la dosis mínima en la que es posible observar un efecto beneficioso, lo que abre una puerta al futuro de la medicina personalizada en este tipo de pacientes.

Actualmente estamos desarrollando un estudio multicéntrico observacional prospectivo de 1 año de duración, promovido y desarrollado desde el Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat (Barcelona) en colaboración con HipoFam (Asociación de pacientes con Hipomagnesemias Familiares de España), la plataforma Share4Rare y RenalTube (plataforma de fomento del conocimiento clínico y molecular en tubulopatías primarias) en el que se pretende estudiar el pronóstico y la afectación de la calidad de vida en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico genético de confirmación de Enfermedad de Gitelman.

La dificultad para la investigación y la falta de financiación para estudios de la enfermedad han hecho que solo exista hasta la fecha un único ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado

Bibliografía

1. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB; Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001; 59:710-7.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79: 221-35.
3. Rodríguez-Soriano J, Vallo A and García-Fuentes M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465-472.
4. Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study: report of two cases. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(4):637-41.
5. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cuzhner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996; 12:24-30.
6. Devuyst O, Belge H, Konrad M, Jeunemaitre X, Zennaro MC. Renal Tubular Disorders of Electrolyte Regulation in Children. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology.* 7th edition. Springer. 2016: 1205-1274.
7. Ducarme G, Davitian C, Uzan M, Belenfant X, Poncelet C. Pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report and review of literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007; 36(3): 310-313.
8. Jiang L, Chen C, Yuan T, Qin Y, Hu M, Li X et al. Clinical Severity of Gitelman Syndrome Determined by Serum Magnesium. *Am J Nephrol.* 2015; 39:357-366.
9. García Nieto V, Cantabrana A, Müller D, Claverie-Martin F. Condrocalcinosis e hipomagnesemia en un paciente portador de una nueva mutación en el gen del cotransportador de ClNa sensible a tiazidas. *Nefrología.* 2003; 23(6): 504-509.
10. Ham Y, Mack H, Colville D, Harraka P, Savige J. Gitelman syndrome and ectopic calcification in the retina and joints. *Clinical Kidney Journal.* 2021; 14(9): 2023-2028.
11. Devuyst O. Salt wasting and blood pressure. *Nat Genet.* 2008; 40(5): 495-496.
12. Berry MR, Robinson C, Karte Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1533-1542.
13. Godefroid N, Riveira-Munoz E, Saint-Martin C, Nassogne MC, Dahan K, Devuyst O. A novel splicing mutation in SLC12A3 associated with Gitelman syndrome and idiopathic intracranial hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(5): e73-79.
14. Nicolet-Barousse L, Blanchard A, Roux C, Pietri L, Bloch-Faure M, Kolta S et al. Inactivation of the Na-Cl cotransporter (NCC) gene is associated with high BMD through both renal and bone mechanisms: analysis of patients with Gitelman syndrome and Ncc null mice. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(5): 799-808.
15. Pachulski RT, Lopez F, Sharaf R. Gitelman's not so benign syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 850-851.
16. Shahzad MA, Mukhtar M, Ahmed A, Ullah W, Saeed, Hamid M. Gitelman Syndrome: A Rare Cause of Seizure Disorder and a Systematic Review. *Case Rep Med.* 2019; 4204907.
17. Ren H, Qin L, Wang W MJ, Zhang W, Shen PY, Shi H, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome. *Am J Nephrol.* 2013; 37(2): 152-157.
18. Azak A, Huddam B, Koçak G, Ortabozkoyum L, Uzel M, Duranay M. Gitelman syndrome complicated with dysglycemia. *Acta Diabetol.* 2011; 48: 249-50.
19. Von Vigier RO, Ortisi MT, La Manna A, Bianchetti MG, Bettinelli A. Hypokalemic rhabdomyolysis in congenital tubular disorders: a case series and a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:861-866.
20. Bulucu F, Vural A, Yenicesu M, Caglar K. Association of Gitelman's syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron.* 1998; 79: 244.
21. Hanevold C, Mian A, Dalton R. C1q nephropathy in association with Gitelman syndrome: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(12): 1904-1908.
22. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Unverdi H, Kurultak I, Yilmaz R et al. Focal segmental glomerulosclerosis in association with Gitelman Syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43:905-7.
23. Berry MR, Robinson C, Karte Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1533-1542.
24. Baylis C, Davison JM. The normal renal physiological changes which occur in pregnancy. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* Oxford: Oxford University Press, 1998:2297-2315.
25. O'Sullivan E, Monga M, Graves W. Bartter's Syndrome in Pregnancy: A Case Report and Review. *Am J Perinatol* 1997; 14: 55-57.
26. Yang W, Zhao S, Xie Y, Mo Z. A novel SLC12A3 homozygous c2039delG mutation in Gitelman Syndrome with hypocalcemia. *BMC Nephrology.* 2018; 19: 362.
27. Zhang C, Zhang T, Zou J, et al. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist. *Sci Adv.* 2016; 2(5): e1600241.
28. Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K, Hayashi M, Saruta T. Novel mutations in Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter Gene of Patients with Gitelman's Syndrome. *Am Soc Nephrol.* 2000; 11(1): 65-70.

29. Rutherford A. Breve historia de todos los que han vivido. El relato de nuestros genes, ed. esp. Barcelona: Pasado y presente. 2017.
30. Coto E, Rodriguez J, Jeck N, Álvarez V, Stone R, Loris C, et al. A new *SLC12A3* founder mutation (p. Val647Met) in Gitelman's syndrome patients of Roma ancestry. *Kidney Int.* 2004; 65: 25-29.
31. Gil-Peña H, Coto E, Santos F, Espino M, Cea Crespo JM, Chantzopoulos G et al, Renaltube Group. *Nefrología.* 2017; 37: 423-428.
32. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2649-2652.
33. Robinson CM, Karet Frankl FE. Magnesium lactate in the treatment of Gitelman syndrome: patient-reported outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32: 508-512.
34. Mathen S, Venning M, Gillham J. Outpatient management of Gitelman's syndrome in pregnancy. *BMJ Case Reports.* 2013: bcr2012007927.
35. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(2): 468-475.
36. Kirchner KA, Brandon S, Mueller RA, Smith MJ, Bower JD. Mechanism of attenuated hydrochlorothiazide response during indomethacin administration. *Kidney Int.* 1987; 31: 1097-1103.
37. Kammerl MC, Nüsing RM, Richthammer W, Krämer BK, Kurtz A: Inhibition of COX-2 counteracts the effects of diuretics in rats. *Kidney Int.* 2001; 60: 1684-1691.
38. 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: 679-684.