



ORIGINALES

Estudio de la capacidad de acidificación renal en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática

V. García Nieto, M. Monge, L. Hernández Hernández*, A. Callejón, M. I. Luis Yanes y V. E. García Rodríguez

Unidad de Nefrología Pediátrica. *Enfermera de la Unidad de Pruebas Funcionales Renales. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la capacidad de acidificación renal en un grupo de niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 36 niños, a los que se les determinó la $p\text{CO}_2$ (UpCO_2) urinaria máxima con dos estímulos diferentes, acetazolamida y bicarbonato sódico (CO_3HNa). A 33 de ellos, se les realizó una prueba de acidificación con estímulo de furosemida. Se estudiaron 13 controles tanto para la primera como la segunda pruebas y otros 14 para la prueba de acidificación con furosemida.

Resultados: En la pruebas realizadas tanto con CO_3HNa como con acetazolamida, no se comprobaron diferencias en los valores de UpCO_2 ni en la concentración urinaria de CO_3H (UCO_3H) con respecto al grupo control. No obstante, la UpCO_2 y la concentración de UCO_3H en los pacientes fueron significativamente inferiores con acetazolamida con respecto al estímulo de CO_3HNa . En la prueba de acidificación con furosemida, se alcanzaron valores significativamente inferiores de acidez titulable y de amonio en relación al grupo control.

Conclusiones: En niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática, la capacidad de secreción de H^+ es normal lo que se evidencia, especialmente, al estudiar la UpCO_2 máxima con estímulo de CO_3HNa . Cuando se utilizan diuréticos como estímulos, existen más resultados negativos, que pueden deberse a una cierta resistencia parcial a la acción de los mismos o a que son menos potentes para inducir la secreción de H^+ .

Palabras clave: Litiasis renal. Hipercalciuria idiopática. Capacidad de acidificación renal. $p\text{CO}_2$ urinaria.

Recibido: 14-X-2002.

En versión definitiva: 10-III-2003.

Aceptado: 10-III-2003.

Correspondencia: Dr. Víctor García Nieto
Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital Ntra. Sra. de Candelaria
Ctra. del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife

STUDY OF RENAL ACIDIFICATION CAPACITY IN CHILDREN DIAGNOSED OF IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA

SUMMARY

Objective: To study the capacity of renal acidification in a group of children diagnosed of idiopathic hypercalciuria.

Patient and Methods: 36 children were studied, to those that were determined the $p\text{CO}_2$ (UpCO_2) maximum urinary with two different stimuli, acetazolamide and sodium bicarbonate (NaHCO_3). At 33 of them, was performed an acidification test with frusemide stimulus. We studied a control group of 13 healthy children so much for the first one as the second tests and other 14 healthy children for the acidification test with frusemide.

Results: In the tests performed with NaHCO_3 and acetazolamide stimulus, they were not proven differences in the values of UpCO_2 neither in the urinary concentration of HCO_3^- (UHCO_3^-) than control children. Nevertheless, the UpCO_2 and the concentration of UHCO_3^- in the patients were significantly lower with acetazolamide with regard to the NaHCO_3 stimulus. In the acidification test with frusemide, significantly lower values of titratable acid and ammonium were obtained than control children.

Conclusions: In children with idiopathic hypercalciuria, the capacity of secretion of H^+ is normal, what is evidenced, especially, when studying the maximum UpCO_2 after stimulus with NaHCO_3 . When diuretics are used as stimuli, exists more negative results that can be due to a certain partial resistance to the action of the same ones or to that are less potent to induce the secretion of H^+ .

Key words: **Urolithiasis. Idiopathic hypercalciuria. Renal acidification capacity. Urinary $p\text{CO}_2$.**

INTRODUCCIÓN

En 1959, Wrong y Davies publicaron en tres pacientes con nefrocalcinosis, la existencia de un defecto de la capacidad de acidificación renal, en ausencia de acidosis metabólica, consistente en incapacidad para reducir el pH urinario por debajo de 5,4 y disminución de la excreción de acidez titulable, aunque con eliminación urinaria de amonio normal. Este nuevo trastorno se denominó acidosis tubular distal incompleta (ATDi)¹. La asociación de esta entidad con litiasis renal en sentido estricto, fue comunicada en 1968 por Buckalew y cols.² y por Cochran y cols.³. Desde entonces, numerosos trabajos han relacionado la presencia de ATDi y litiasis, de tal modo que se ha establecido la prevalencia de defecto de acidificación, entre el 5,8%⁴ y el 19%⁵ de los pacientes con litiasis recidivante. Se ha comunicado que la alteración de la capacidad de acidificación tubular distal y/o proximal renal, en la litiasis, puede ser secundaria a los episodios de obstrucción⁶, o bien, ser de origen primario^{5,7,8}.

Por otra parte se ha notificado que en determinados pacientes afectos de hipercalciuria idiopática, ésta puede preceder al desarrollo de una ATDi^{9,10} e, incluso, que ésta última puede evolucionar hacia una ATD completa^{2,11}.

En la práctica clínica actual, es cada vez más frecuente el estudio de niños con clínica diversa a los que se les descubre, al estudiar la composición urinaria, alguna anomalía metabólica causante de litiasis, especialmente, hipercalciuria idiopática¹². Son escasos los estudios en la edad pediátrica acerca de la capacidad de acidificación en niños diagnosticados de esa anomalía metabólica¹³.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes y definiciones

Se estudiaron 36 niños (12V, 24M) diagnosticados de hipercalciuria idiopática, con una edad de $10,66 \pm 3,4$ años (rango: 4-17). La clínica de pre-

sentación fue diversa: Hematuria macro o microscópica, infección de vías urinarias, dolor abdominal, sintomatología miccional u orinas turbias. A todos ellos, se les determinó la pCO₂ urinaria máxima (UpCO₂) con dos estímulos diferentes, acetazolamida y bicarbonato sódico (CO₃HNa). A 33 de ellos, se les realizó, asimismo, una prueba de acidificación con estímulo de furosemida. Se definió la hipercalciuria idiopática cuando, en dos determinaciones sucesivas, la calciuria fue superior a 4 mg/kg/día¹⁴ y/o el cociente calcio/creatinina, en muestra de orina aislada, fue superior a 0,20 mg/mg, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria^{15,16}. Los pacientes estaban libres de síntomas en el momento del estudio y, del mismo modo, se había descartado la presencia de obstrucción urinaria.

Controles

Para determinar la UpCO₂ máxima con acetazolamida, se estudiaron 13 controles sanos (8V, 5M) con una edad de 7,38 ± 2,76 años (rango: 4-12) y para la misma prueba con estímulo de CO₃HNa, los controles fueron 13 niños sanos (8V, 5M) con una edad de 7,95 ± 3,19 años (rango: 4-13,5). La prueba de acidificación con furosemida se realizó a 14 niños sanos (8V, 6M) con una edad de 10,33 ± 3,63 años (rango: 5,2-15,5).

Determinación de la UpCO₂ máxima

Los pacientes vaciaron la vejiga al inicio de la prueba. Las dosis utilizadas, por vía oral, fueron 4 mEq/kg de CO₃HNa¹⁷⁻¹⁹ ó 1.000 mg/1,73 m² de acetazolamida^{20,21}. Una hora más tarde, se vació la vejiga y se desechó la orina. Treinta minutos después, se recogió otra muestra de orina que se aspiró con una jeringa sellada en condiciones anaeróbicas, en la que se determinaron, inmediatamente después de la recogida, pH, pCO₂ y CO₃H⁻. Cuando no se alcanzó una concentración urinaria de CO₃H⁻ (UCO₃H⁻) igual o superior a 80 mEq/l^{22,23} o el valor de la UpCO₂ fue inferior a 70 mmHg^{24,25}, se repitió el estudio en la siguiente orina. Las determinaciones urinarias se realizaron en un gasómetro IL-1660. Para que la prueba fuera considerada normal la UpCO₂ debía ser superior a 70 mmHg^{24,25} y para que fuera considerada válida, la concentración de UCO₃H⁻ debía ser superior a 80 mEq/l^{22,23}. Además, se anotaron los efectos secundarios observados con ambos estímulos.

Prueba de acidificación con furosemida

La dosis de furosemida que se administró, por vía oral, fue 1 mg/kg. Además del pH urinario mínimo, en las dos orinas de menor pH, se determinaron la eliminación urinaria de acidez titulable y de amonio, mediante una metodología previamente publicada²⁶. En esta prueba, se considera que, en situación de normalidad, la amoniuria debe ser superior a 30 µEq/min/1,73 m² y los valores de pH deben descender por debajo de 5,35²¹.

Métodos estadísticos

La comparación de medias de las variables cuantitativas se realizó mediante el test no paramétrico de la «U» de Mann-Whitney o mediante el de la «t» para datos pareados, según conviniera. Se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para medir el grado de asociación entre las variables cuantitativas. Valores de probabilidad menores de 0,05 fueron considerados como significativos.

RESULTADOS

Prueba con estímulo de acetazolamida. Únicamente, en 21 de los 36 pacientes (58,3%), la prueba fue normal. En otros 8, la prueba fue anormal (UpCO₂ < 70 mmHg) y en los 7 restantes, la prueba no fue válida (UCO₃H⁻ < 80 mEq/l). No se observaron diferencias de los parámetros estudiados en relación al grupo control, si bien el valor de UpCO₂ se encontraba en el límite de la significación (tabla I).

Prueba con estímulo de CO₃HNa. En 32 pacientes (88,9%) se obtuvo una pCO₂ urinaria máxima normal. En otros tres, la UpCO₂ fue menor de 70 mmHg, aunque la prueba con acetazolamida fue normal. En el paciente restante, la prueba con CO₃HNa fue la única no válida, pero con acetazolamida la

Tabla I. Resultados de la prueba de la PCO₂ urinaria máxima realizada con estímulo de acetazolamida a los niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática, en relación con el grupo control

	Grupo control (n = 13)	Pacientes (n = 36)	p
UpH	7,73 ± 0,09	7,72 ± 0,13	ns
UCO ₃ H ⁻ (mEq/l)	111,27 ± 39,97	109,99 ± 40,35	ns
UpCO ₂ (mmHg)	81,98 ± 14,42	73,12 ± 19,49	0,056

UpCO₂, también, alcanzó valores normales. No existieron diferencias en el valor de UpCO₂ ni en el de UCO₃H⁻ con respecto al grupo control (tabla II).

En los pacientes, al comparar los resultados obtenidos en ambas pruebas, los valores de UpH, UpCO₂ y UCO₃H⁻ fueron significativamente más elevados con estímulo de CO₃HNa que los obtenidos con acetazolamida (tablas I y II). En cambio, en el grupo control, aunque los valores de UpH y UCO₃H⁻ eran estadísticamente inferiores en la prueba realizada con acetazolamida, no se comprobaron diferencias en la UpCO₂ (tablas I y II).

Prueba de acidificación con furosemida. En esta prueba, 24 de los pacientes (72,7%) descendieron el pH urinario por debajo de 5,35. Asimismo, 23 de los niños (69,7%) mostraron una eliminación urinaria de amonio normal, superior a 30 µEq/min/1,73 m².

Los pacientes mostraron valores significativamente inferiores tanto de la eliminación urinaria de acidez titulable como de la de amonio con respecto al grupo control (tabla III).

Otros resultados. Distribuidos los pacientes en función de que acidificaran adecuadamente o no en la prueba de furosemida, se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la acidez titulable, pero no en la eliminación urinaria de amonio ni en los valores de UpCO₂ (tabla IV).

Tabla II. Resultados de la prueba de la pCO₂ urinaria máxima realizada con estímulo de CO₃HNa a los niños diagnosticados de hipercalcemia idiopática, en relación con el grupo control

	Grupo control (n = 13)	Pacientes (n = 36)	p
UpH	7,95 ± 0,13	7,87 ± 0,13	< 0,01
UCO ₃ H ⁻ (mEq/l)	185,72 ± 44,66	181,78 ± 50,13	ns
UpCO ₂ (mmHg)	82,47 ± 8,47	87,97 ± 18,14	ns

Tabla III. Resultados de la prueba de acidificación realizada con estímulo de furosemida a los niños diagnosticados de hipercalcemia idiopática, en relación con el grupo control

	Grupo control (n = 14)	Pacientes (n = 33)	p
UpH	4,70 ± 0,45	4,97 ± 0,81	ns
UAT (µEq/min/1,73 m ²)	25,83 ± 14,25	16,72 ± 11,07	< 0,05
UNH ₄ ⁺ (µEq/min/1,73 m ²)	56,24 ± 23,66	43,08 ± 19,79	< 0,05

UAT y UNH₄⁺: Eliminación urinaria de acidez titulable y de amonio, respectivamente.

Tabla IV. Variables obtenidas en las distintas pruebas encaminadas a estudiar la capacidad de acidificación renal, distribuyendo los pacientes con hipercalcemia idiopática en función que descendieran adecuadamente o no el pH urinaria (< 5,35) tras estímulo con furosemida

	Acidifica con furosemida (n = 24)	No acidifica con furosemida (n = 9)	p
Edad (años)	10,83 ± 3,29	10,78 ± 3,89	ns
UpCO ₂ (mmHg) con acetazolamida	73,87 ± 18,18	72,12 ± 24,59	ns
UpCO ₂ (mmHg) con NaHCO ₃	90,20 ± 18,38	82,02 ± 19,10	ns
UpH con furosemida	4,58 ± 0,46	6,03 ± 0,57	< 0,001
UAT (µEq/min/1,73 m ²)	18,70 ± 11,61	11,45 ± 7,69	< 0,05
UNH ₄ ⁺ (µEq/min/1,73 m ²)	45,74 ± 17,52	36,00 ± 24,66	ns

Efectos secundarios tales como vómitos (3) o cefaleas (1) aparecieron en cuatro pruebas realizadas con CO₃HNa (11,1%). En las efectuadas con acetazolamida, dos de los niños tuvieron vómitos y/o cefaleas (5,5%).

En los pacientes, se observó una correlación directa entre los valores urinarios de UpCO₂ y UCO₃H⁻ tanto en la prueba realizada con acetazolamida (r: 0,57; p < 0,001) como en la realizada con CO₃HNa (r: 0,39; p < 0,05). La excreción de acidez titulable se relacionó tanto con el valor de UpH (r: -0,47; p < 0,01) como con la eliminación urinaria de amonio (r: 0,53; p < 0,01).

DISCUSIÓN

Las pruebas que estudian la capacidad de acidificación en orina alcalina, se basan en la capacidad de conseguir un aumento del aporte de bicarbonato que llega al túbulo colector con el fin de estimular la secreción de hidrogeniones (H⁺). En situación de normalidad, en presencia de orinas alcalinas, los H⁺ reaccionan con el CO₃H⁻ luminal para formar ácido carbónico (CO₃H₂). Puesto que no existe anhidrasa carbónica en la porción luminal de las células de las porciones distales de la nefrona, el CO₃H₂ se deshidrata lentamente en el ducto colector medular para formar CO₂, que es atrapado en este área del riñón. La deshidratación del CO₃H₂ es también lenta en la pelvis renal y en la vejiga, debido a una relación desfavorable superficie/volumen²³. Clásicamente, se ha utilizado la determinación del gradiente de la pCO₂ entre la orina y la sangre para expresar el resultado de esta prueba. Puesto que, en ausencia de acidosis metabólica, la

pCO₂ sanguínea es constante, en los últimos años se ha recomendado medir, únicamente, la UpCO₂ máxima como expresión de la capacidad de acidificación tubular distal^{24,25}. De este modo, la prueba es más accesible, principalmente en niños, al ser innecesaria la determinación sanguínea, especialmente, si previamente se ha demostrado que no existe acidosis metabólica o si los niveles plasmáticos de cloro son normales. Por tanto, la determinación de la diferencia de gradiente entre la UpCO₂ y la sanguínea estaría indicada, únicamente, en los casos de acidosis metabólica demostrada.

Por tanto, en condiciones normales, la medición de la presión parcial de UpCO₂ mediante un gasómetro estándar, es reflejo de la secreción de H⁺, de tal modo que su valor debe ser superior a 70 mmHg^{24,25,27}. En la acidosis tubular distal por defecto primario de la secreción de H⁺, la UpCO₂ es siempre menor de 70 mmHg o el gradiente de la pCO₂ entre la orina y la sangre es inferior a 30 mmHg^{28,29}, aunque estos valores son normales cuando la acidosis tubular se debe a un defecto de permeabilidad^{27,30} o a un defecto dependiente de voltaje^{31,32}.

Nuestros resultados muestran en la prueba realizada con estímulo de CO₃HNa, como en los niños con hipercalciuria idiopática existe una capacidad adecuada para elevar la UpCO₂, sin diferencias en este valor ni en el de la concentración de UCO₃H⁻ con respecto al grupo control (tabla II). Hemos apreciado, asimismo, como en la prueba realizada con acetazolamida, la concentración de UCO₃H⁻ que se alcanzó en los pacientes fue muy inferior a la que se obtuvo con el primer estímulo, aunque fue similar a la del grupo control (tablas I y II). A partir de estos resultados, pueden hacerse varios comentarios. En primer lugar, la prueba realizada con acetazolamida, a pesar de lo que se ha publicado³³, es menos propicia con respecto a la que se realiza con CO₃HNa, seguramente, por ser un estímulo menos potente (la bicarbonaturia también fue menor, en los controles, con el uso del diurético). Por tanto, con el uso de acetazolamida, existen más opciones para obtener resultados falsos negativos (n = 8; 22,2%) o pruebas no válidas (n = 7; 19,4%). En segundo lugar, aparte de la intensidad del estímulo, se puede sugerir que esta alta tasa de falsos negativos o de pruebas no válidas podría estar relacionada, en los pacientes, con una cierta resistencia parcial tubular proximal a la acción bicarbonatúrica de la acetazolamida, similar a lo que hace más de 20 años describieron Sutton y Walker en pacientes adultos con litiasis renal, en cuanto al efecto que sobre la reabsorción de Na⁺ y Cl⁻ ejerce el diurético³⁴.

En la literatura, existen pocos trabajos en los que se haya determinado la UpCO₂ máxima en niños con hipercalciuria idiopática. Bonilla-Félix y cols. estudiaron a 20 niños con esta anomalía metabólica y, en cuatro de ellos, tras estímulo con acetazolamida, la UpCO₂ fue inferior a 70 mmHg, aunque esas pruebas fueron no válidas, por obtenerse bicarbonurias menores de 80 mEq/l³⁵.

Tradicionalmente, el pH urinario mínimo y la eliminación urinaria de acidez titulable y de amonio se han evaluado tras la administración de cloruro amónico³⁶. Dada la mala tolerancia de esa sustancia, especialmente en niños, se empezó a utilizar el estímulo con furosemida oral. Al inhibir el cotransportador Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, la furosemida aumenta la secreción de H⁺ y K⁺ en el túbulo colector cortical al incrementar el aporte distal de Na⁺ y Cl⁻ y generar una elevada electronegatividad luminal³⁷.

Nuestros pacientes con hipercalciuria mostraron valores significativamente inferiores de acidez titulable y de amonio con respecto al grupo control (tabla III). Obviamente, estos resultados deben estar en relación, bien con una menor capacidad de secretar H⁺, no confirmada al determinar la UpCO₂ máxima con estímulo con CO₃HNa, o bien, como se ha indicado en el caso de la acetazolamida, con una probable resistencia parcial tubular a la acción de la furosemida debido a un defecto funcional en el asa de Henle. Al menos, en pacientes con síndrome de Bartter, se ha comunicado la existencia de este fenómeno de resistencia al diurético³⁸. No obstante, en pacientes adultos con litiasis, se ha descrito una menor capacidad de secreción de H⁺ tras la administración de un estímulo más potente como el cloruro amónico²⁶, por lo que parece que en la litiasis renal la capacidad de secreción de H⁺ se reduce con el paso del tiempo y, de ahí, la posibilidad descrita de poder evolucionar hacia una ATDi^{9,10} y, posteriormente, a una forma completa^{2,11}. En efecto, al distribuir a los pacientes según la capacidad de descender adecuadamente o no el UpH en la prueba efectuada con furosemida, los segundos se distinguían de los primeros, únicamente, además de por el UpH, por una menor excreción de acidez titulable (tabla IV), que es una condición característica de la ATDi^{1,2,4}. En cambio, no se observaron diferencias, entre esos dos subgrupos, en la eliminación urinaria de amonio que es el componente más importante de la secreción de H⁺³⁹.

En un trabajo ya mencionado, se observó que el 25% de los niños con hipercalciuria idiopática eran incapaces de descender el pH urinario por debajo de 5,35³⁵, porcentaje igual al observado por nosotros.

En resumen, en niños con hipercalciuria idiopática, la capacidad de secreción de H⁺ es normal, lo

que se evidencia al estudiar la $UpCO_2$ máxima tras la administración de CO_3HNa . Cuando se utilizan diuréticos como estímulos, existen más resultados negativos, que pueden deberse a una cierta resistencia parcial a la acción de los mismos o, quizá, mejor, a que son estímulos menos potentes para inducir la secreción de H^+ .

BIBLIOGRAFÍA

- Wrong O, Davies HEF: The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 28: 259-313, 1959.
- Buckalew Jr VM, McCurdy DK, Ludwig GD, Chaykin LB, El-kinton JR: Incomplete renal tubular acidosis. Physiologic studies in three patients with a defect in lowering urine pH. *Am J Med* 45: 32-42, 1968.
- Cochran M, Peacock M, Smith DA, Nordin BEC: Renal tubular acidosis of pyelonephritis with renal stone disease. *Br Med J* 2: 721-729, 1968.
- Tannen RL, Falls Jr WF, Brackett Jr NC: Incomplete renal tubular acidosis: some clinical and physiological features. *Nephron* 15: 111-123, 1975.
- Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S, Wikström B: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron* 25: 96-101, 1980.
- Jaeger P, Portmann L, Ginalski JM, Jacquet AF, Temler E, Burckhardt P: Tubulopathy in nephrolithiasis: consequence rather than cause. *Kidney Int* 29: 563-571, 1986.
- Mégavand M, Favre H: Distal renal tubular dysfunction: a common feature in calcium stone formers. *Eur J Clin Invest* 14: 456-461, 1984.
- Osther PJ, Hansen AB, Rohl HF: Renal acidification defects in patients with their first renal stone episode. *Scand J Urol Nephrol* 110: 275-278, 1988.
- Buckalew VM Jr, Purvis ML, Schulman MG, Herndon CN, Rudman D: Hereditary renal tubular acidosis. Report of a 64 member kindred with variable expression including idiopathic hypercalciuria. *Medicine (Baltimore)* 53: 229-254, 1974.
- Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH: Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med* 67: 385-391, 1979.
- Wrong O: Urinary hydrogen ion excretion. *J Clin Pathol* 18: 520-526, 1965.
- García Nieto V, Rodrigo Jiménez MD: Hipercalciuria idiopática: ¿Cómo se sale del laberinto? *An Esp Pediatr* 47: 568-574, 1997.
- García Nieto V, Hernández L, Chahin Hadad J, García Pérez J, Ramos P: Experiencia de una Unidad de Pruebas Funcionales Renales. *Nefrología* 20: 54-58, 2000.
- Coe FL, Parks JH, Asplin Jr: The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327: 1141-1152, 1992.
- Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G, Roy S: Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 69: 594-597, 1982.
- Melián JS, García-Nieto V, Sosa AM: Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología*; 20: 510-516, 2000.
- Santos F, García Nieto V: Exploración basal de la función renal. En: García Nieto V, Santos F, eds. *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; pp. 3-14, 2000.
- Rodríguez Soriano J, Quintero MJ, Oliveros R, Castillo G, Vallo A: Determinación de la pCO_2 urinaria en el estudio de la capacidad de acidificación distal. *Libro del X Congreso Español de Nefrología*, San Sebastián, p. 32, 1977.
- Tulassay T, Miltényi M, Dobos M: Alterations of urinary carbon dioxide tension, electrolyte handling and low molecular weight protein excretion in acute pyelonephritis. *Acta Paediatr Scand* 75: 414-419, 1986.
- García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, De Sequera M, Rodrigo MD: Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 11: 578-583, 1997.
- García Nieto V, Torres Ramírez A: Pruebas de función tubular. Tubulopatías. En: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC, eds. *Manual de Nefrología*, 2ª ed. Madrid: Elsevier Science; pp. 83-94, 2002.
- Laski ME, Kurtzman NA: Evaluation of acid-base disorders from the urine. En: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The regulation of acid-base balance*. New York: Raven Press; pp. 265-283, 1989.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A: Renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 4: 268-275, 1990.
- Kozeny GA, Barr W, Bansal VK, Vertuno LL, Fresco R, Robinson J, Hano JE: Occurrence of renal tubular dysfunction in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 147: 891-895, 1987.
- Peces R, Arrieta J, Batlle DC: Mecanismos y clasificación de la acidosis tubular renal. *Nefrología* 13: 217-223, 1991.
- Chahin J, García Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, Quintero M, García Pérez J: Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 13: 556-560, 1993.
- Zawadzki J: Permeability defect with bicarbonate leak as a mechanism of immune-related distal renal tubular acidosis. *Am J Kidney Dis* 31: 527-532, 1998.
- Pak Poy RK, Wrong O: The urinary pCO_2 in renal disease. *Clin Sci* 19: 631-639, 1960.
- Halperin ML, Goldstein MB, Haig A, Johnson MD, Stinebaugh BJ: Studies on the pathogenesis of type I (distal) renal tubular acidosis as revealed by the urinary pCO_2 tensions. *J Clin Invest* 53: 669-677, 1974.
- Julka NK, Arruda JAL, Kurtzman NA: The mechanisms of amphotericin-induced distal acidification defects in rats. *Clin Sci* 56: 555-562, 1979.
- Batlle D, Grupp M, Gaviria M, Kurtzman NA: Distal renal tubular acidosis with intact capacity to lower urinary pH. *Am J Med* 72: 751-758, 1982.
- Batlle D, Gaviria M, Grupp M, Arruda JAL, Wynn J, Kurtzman NA: Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int* 21: 477-485, 1982.
- Alon U, Hellerstein S, Warady BA: Oral acetazolamide in the assessment of (urine-blood) PCO_2 . *Pediatr Nephrol* 5: 307-311, 1991.
- Sutton RAL, Walker VR: Responses to hydrochlorothiazide and acetazolamide in patients with calcium stones. Evidence suggesting a defect in renal tubular function. *N Engl J Med* 302: 709-713, 1980.
- Bonilla-Félix M, Villegas-Medina O, Vehaskari VM: Renal acidification in children with idiopathic hypercalciuria. *J Pediatr* 124: 529-534, 1994.
- Edelmann Jr CM, Boichis H, Rodríguez Soriano J, Stark H: The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. *Pediatr Res* 1: 452-460, 1967.
- Rastogi SP, Crawford C, Wheeler R, Flanigan W, Arruda JAL: Effect of furosemide on urinary acidification in distal renal tubular acidosis. *J Lab Clin Med* 104: 271-282, 1984.
- Köckerling A, Reinalter SC, Seyberth HW: Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. *J Pediatr* 129: 519-528, 1996.
- Halperin ML, Richardson RMA, Bear RA, Magner PO, Kamel K, Ethier J: Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 50: 1-4, 1988.