

La acidosis tubular renal distal y la litiasis. Nuevo enfoque diagnóstico - terapéutico

DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS AND UROLITHIASIS. NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

Sergio Merino Salas, Miguel Ángel Arrabal Polo, Miguel Arrabal Martín, Víctor Manuel López León, Clara Lahoz García, Jose Luis Miján Ortiz, Armando Zuluaga Gómez

Servicio de Urología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. España

Resumen

La Acidosis Tubular Renal es un conjunto de enfermedades caracterizadas por imposibilidad de control del pH con origen en la nefrona. De los tres tipos, el tipo I o distal es el que afecta al urólogo con más frecuencia debido a que la formación de litiasis y de nefrocalcinosis es constante en caso de no tratamiento de la enfermedad. Se ha realizado un exhaustivo trabajo de investigación bibliográfica con el fin de resumir y concentrar la mayor parte de la información disponible, tanto básica como especializada.

La acidosis tubular renal distal es una enfermedad poco prevalente, con origen primario o secundario a tratamientos o enfermedades sistémicas. Cuando el origen es primario, puede ser esporádico o hereditario, asociado o no a hipoacusia. El avance en conocimiento del genoma nos ayuda a conocer los genes implicados de forma directa en la enfermedad, y su asociación con otras enfermedades como la ovalocitosis. El trastorno electrolítico se caracteriza por una acidemia con orinas alcalinas de forma permanente. El anión GAP tanto en sangre como en orina ayudan al diagnóstico. La hipokaliemia es frecuente en estudios sanguíneos y la hiper calciuria y la hipocitraturia suelen ser frecuentes hallazgos en la orina.

El diagnóstico de la forma completa se realiza en la infancia, porque el trastorno electrolítico provoca una falta de desarrollo y el crecimiento. El diagnóstico de la forma incompleta se realiza en la edad adulta por litiasis de repetición o nefrocalcinosis. El diagnóstico es complejo, ya que existen varios test diagnósticos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes.

El tratamiento, fundamentalmente con álcalis, debe monitorizarse de forma estrecha en niños. No debemos olvidar las medidas higiénico dietéticas. La ATRd es una enfermedad multifactorial, que precisará una atención multidisciplinar, pero donde la actitud del urólogo es fundamental tanto en el tratamiento de sus complicaciones como en el diagnóstico y seguimiento.

Palabras clave: acidosis tubular renal, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Renal Tubular Acidosis (RTA) is a group of diseases characterized by inability to control the pH, originated in the nephron. There are the three types, type I or distal is managed by the urologist more often because stone formation and nephrocalcinosis is constant in absence of treatment.

Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a rare disease, with primary or secondary origin. dTRA can be due to treatments or systemic diseases. When it has a primary origin, can be sporadic or inherited, with or without hearing loss. Progress in understanding the genome will help us to understand the genes directly involved in the disease and its association with other diseases such as ovalocytosis. The electrolyte disorder is characterized by acidemia and permanently alkaline urine. The anion gap in blood and urine help the diagnosis. Hypokalemia is commonly in blood and hypercalciuria and hypocitraturia are typical findings in the urine.

The diagnosis of complete form is done in childhood, because the electrolyte disorder causes a lack of development and growth. The diagnosis of incomplete is made in adulthood by recurrent lithiasis or nephrocalcinosis. The diagnosis is complex, always rested on the clinical and laboratory values. There are several diagnostic tests, each with advantages and disadvantages. Of these, the easiest and most complete is to measure the pCO₂ gradient between urine and blood, after overloading 10 g of bicarbonate and 500 mg of acetazolamide.

Treatment, mainly with alkali, should be closely monitored in children. In adults we have to take special care with high blood pressure, hyperkalemia and hypercalciuria when the correct choice of treatment. We must not forget dietary measures.

Key words: Renal Tubular Acidosis, diagnosis and treatment.

1. Introducción

La acidosis tubular renal (ATR) engloba un conjunto de entidades consistentes en una incapacidad para controlar el pH sanguíneo de forma adecuada, generalmente por alteraciones con origen renal, aunque existen muy diversas causas (1). Esto desemboca en una acidosis metabólica o bien en un estado de pH normal tendente a la acidosis en cualquier descompensación leve. Se acompaña de un pH urinario alcalino y una acidosis metabólica concomitante. Se clasifica en tres tipos:

- ATR distal o tipo I.
- ATR proximal o tipo II.
- ATR hiperkaliémica o tipo IV.

Existe una ATR mixta entre la tipo I y la tipo II, clásicamente llamada tipo III, pero que actualmente no se considera como un tipo individual. Aparece, por ejemplo, secundariamente a la toma de fármacos como el topiramato.

La ATR tipo I o distal se caracteriza por la incapacidad de secretar hidrogeniones en el túbulo renal distal.

La ATR tipo II consiste en una alteración en la reabsorción de bicarbonato en la porción proximal del túbulo renal caracterizada por la disminución del umbral de excreción urinaria de bicarbonato. Se suele diagnosticar en la edad pediátrica por vómitos reiterados y acidosis metabólica, que produce una alteración en el crecimiento normal del niño. Puede formar parte del síndrome de Fanconi.

La ATR tipo IV es más frecuente y tiene un rango de edad mucho más amplio. Se asocia a alteraciones en el transporte del ion hidrógeno y también del sodio, mediado por la aldosterona.

Estos dos últimos tipos no van asociados a litiasis ni nefrocalcinosis cuando son primarios, por lo que no son objetivo en nuestro estudio actual.

La ATR tipo I o ATR distal (ATRd) es una enfermedad poco prevalente: menor de 5 por cada 10000 habitantes. Se considera "enfermedad rara" y en algunos aspectos poco estudiada (2).

Su dominio exhaustivo por parte del urólogo es fundamental para la prevención de los eventos litiasicos, nefrocalcinosis y para

evitar el empeoramiento de la función renal que se pueden asociar a dicha enfermedad.

Soriano y Edelmann describieron, en los años 60, la ATR distal tipo I y tipo II. Sus artículos describen una enfermedad asociada a una hipervitaminosis D, que provocaba hipercalciuria, nefrocalcinosis y secundariamente una ATRd. Su origen estaba en el exceso de dicha vitamina en el comienzo de las leches desnatadas enriquecidas sin conocer la dosis exacta (1,3,4).

La ATRd consiste en una acidosis metabólica sanguínea, asociada a una hipopotasemia y a hipercloremia. Esta última característica hace que el anión GAP sea negativo (5,6).

En la orina hallamos un pH constante mayor a 6, junto con hiperfosfaturia, hipercalciuria e hipocitraturia.

2. Etiología

La principal alteración se encuentra en la nefrona distal, que es incapaz de mantener el gradiente de protones entre la luz tubular y la sangre. El defecto se presenta en la permeabilidad de la membrana, impidiendo la secreción de protones por la bomba (H⁺-ATPasa), defecto voltaje-dependiente (2,4,7). Puede ser primaria o bien presentarse de forma secundaria a trastornos sistémicos y renales. La ATRd primaria suele ser de aparición esporádica, aunque hay una forma hereditaria autosómica dominante y otra autosómica recesiva.

La forma autosómica dominante se debe a una mutación en el gen SLC4A1, que codifica el intercambiador de aniones bicarbonato/cloro (AE1, banda3) situado en las células intercaladas α del túbulo distal (8,9). Continuamente se están describiendo nuevas mutaciones de este gen, como las propuestas por Rungroj y cols en 2004 y por Chu y cols en 2010.

Este tipo de mutación es también el que se encuentra en ciertas enfermedades hematológicas como la ovalocitosis y la esferocitosis (10,11).

Dentro de la forma autosómica recesiva (AR), existen dos formas:

- ATRd AR asociada a sordera neurosensorial, debida a una mutación del gen ATP6V1B1, que

codifica la subunidad Beta-1 de la H⁺-ATPasa expresada en células del túbulo distal y en la cóclea (5,12).

- ATRd AR no asociada a sordera; se debe a la mutación del gen ATP6V0A4, que codifica la subunidad Alfa-4 de la H⁺-ATPasa (5,13).

Se habla incluso de una ATR endémica, en la región noreste de Tailandia, con una incidencia del 6.4%, de forma ATRd incompleta (14,15).

La ATR tipo I secundaria puede presentarse a cualquier edad y es más frecuente en pacientes con pielonefritis, uropatía obstructiva, neuropatía algésica, sarcoidosis, hipercalcemia idiopática, hiperparatiroidismo primario, enfermedades autoinmunes y sistémicas (Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Sjögren, Tiroiditis Hashimoto, glucogenosis) o fármacos como el topiramato, anfotericina, ciclosporina, etc (16,17).

3. Clínica

La ATRd tiene dos formas: completa e incompleta. Su diferencia fundamental estriba en la alteración del pH sanguíneo, siendo en la forma incompleta normal en un estudio al azar (18). Clínicamente es más leve, provocando alteraciones del pH de forma intermitente, por lo que en ciertas situaciones de estrés puede producirse acidosis metabólica. El diagnóstico se hace en la mayoría de las ocasiones en la edad adulta, habitualmente en forma de litiasis de repetición o nefrocalcinosis, por lo que es en la cual el urólogo debe prestar especial atención.

La ARTd completa se suele manifestar en la infancia, en forma de vómitos, estreñimiento, retraso en el crecimiento, crisis de poliuria y deshidratación, sobre todo cuando existe alguna descompensación electrolítica (5,6,18,19).

Todos los trastornos giran alrededor de un eje: la acidosis metabólica hiperclorémica, consecuencia de la incapacidad para excretar iones hidrógeno con elevación compensatoria de los niveles de cloro.

Eso hace que haya un anión GAP normal: $\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] = 12 \pm 2 \text{ mEq/l}$.

Las consecuencias inmediatas de la acidosis se reflejan en el metabolismo fosfocálcico, el

transporte de potasio, la formación de colágeno y la secreción de somatotropina. Para neutralizar el exceso de hidrógeno extracelular se promueve la salida de calcio del hueso (aumento de la reabsorción ósea e inhibición de los osteoblastos), con los consiguientes trastornos de mineralización. Las consecuencias pueden ser raquitismo en el niño u osteomalacia en la edad adulta (20). La resorción ósea se acompaña de hipercalcemia e hipercalcemia, que se incrementa por disminución de la reabsorción tubular de calcio.

Debido a que no se puede intercambiar sodio por hidrógeno en el túbulo distal, para evitar la pérdida de sodio, se debe intercambiar por potasio, que se pierde por la orina. La hipopotasemia se manifiesta como debilidad muscular o parestias (21), alteraciones electrocardiográficas, íleo parálitico y estreñimiento.

La acidosis provoca además una disminución del pico máximo de estimulación de la somatotropina. El factor determinante es la concentración de bicarbonato plasmático que está disminuido.

Las alteraciones urinarias suelen consistir en:

- pH mayor de 6.
- Hipercalcemia: por la hipercalcemia.
- Aumento de la fosfaturia debido a que se usa como tampón (22).
- Disminución de la citraturia: la acidosis provoca una alteración del ciclo de Krebs intracelular, disminuyendo su formación y excreción en las células del túbulo renal. También aumenta su reabsorción a nivel tubular (23).
- Aumento del GAP urinario: $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$.

En presencia de una acidosis metabólica hiperclorémica con anión GAP normal, hay que hacer un diagnóstico diferencial entre pérdida gastrointestinal y ATR. Cuando existe una incapacidad para aumentar la excreción de hidrogeniones, no se formara amonio y los iones Cl⁻ no se incrementarán en la orina, por lo que el anión GAP urinario no se verá afectado y será normal (positivo o cero). A esto también favorece el aumento de la natriuresis y kaliuresis.

4. Litogénesis

Las litiasis que se forman en esta enfermedad son generalmente de fosfato cálcico, y el

riesgo fundamental se debe a la hipocitraturia, el pH alcalino urinario, la hipercalciuria y la hiperfosfaturia, aunque a veces puede existir sobreañadido una hiperuricosuía (24).

La hipocitraturia se debe a un descenso de la secreción y aumento en la reabsorción del citrato en la vía urinaria, por alteración de su síntesis, como ya hemos comentado, debido a un pH anómalo en el tubo proximal. Dicho defecto desaparece con el aporte de bicarbonato. La hipercalciuria se debe en parte a la acidosis que aumenta la resorción ósea y al aumento de la concentración de sodio en la orina, activando el intercambio sodio-calcio. La nefrocalcinosis (fig1 y 2, en esta última apreciamos una urografía intravenosa), que incluso puede observarse en estudios histológicos, se debe a las concentraciones en túbulos renales de fosfato y de calcio, que precipitan en los tejidos adyacentes.

Las principales alteraciones que se observan son la obstrucción de conductos colectores medulares y los conductos de Bellini, con depósitos de fosfato de calcio en forma de apatita y la marcada lesión y pérdida de las células epiteliales, rodeándose de fibrosis intersticial.

Esto no se demuestra en pacientes formadores de litiasis idiopática de oxalato de calcio (25).



Figura 2

La nefrocalcinosis, una vez instaurada suele ser irreversible, pero la reposición de bicarbonato y/o de citrato produce la estabilización del cuadro y la prevención de eventos litiásicos (26,27).



Figura 1



Figura 3

Sin embargo, debido a que el origen de la litiasis urinaria es multifactorial, la prevención no se puede basar en un tratamiento médico, debe asociarse a una adecuada hidratación e intentar corregir todas las causas que influyan en la formación de cálculos.

La prevención de los eventos litiásicos no siempre es fácil, sobre todo cuando existe una nefrocalcinosis instaurada.

En este caso, el riesgo de que dichos eventos litiásicos precisen tratamiento instrumental es muy alto (fig 3 con litiasis múltiple en uréter izquierdo en paciente con nefrocalcinosis bilateral).

5. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la forma completa, se necesita comprobar una acidosis metabólica hiperclorémica -anión GAP normal- (28), con pH urinario alcalino (mayor de 6) e hipocitruuria, junto con la historia clínica del paciente. Ante la duda del origen de la acidosis se puede usar el GAP urinario.

La forma incompleta cursa con pH sanguíneo normal, aunque están presentes los valores urinarios.

Para la confirmación diagnóstica, se pueden usar varios test diagnósticos:

- Cloruro amónico: Se administran 100 mg/kg peso, y posteriormente se valora el pH urinario (si no está por debajo de 5,5 es ATRd). Debemos hacer varias determinaciones en las 8 horas siguientes a la administración (29).

- Furosemida: Se administra 1mg/kg peso. Dicho diurético facilita la acidificación urinaria por aumento del sodio intraluminal. Si existe alteración en la eliminación de protones, no se produce acidificación urinaria.

Este test puede resultar útil para diferenciar entre ATRd completa (el pH no desciende por debajo de 5,5) e incompleta (el pH urinario es igual o mayor a 5,4) con pH sanguíneo 7,32 y bicarbonato sangre 18 mEq/L (30).

Existe una variante a este test, menos usada, donde se añade fludrocortisona (29).

- Bicarbonato: Administramos 4 mEq/Kg peso de Bicarbonato sódico o bien 2 meq/kg + 500

mg de acetazolamida.

Generalmente se administran 10 g de Bicarbonato (1g=12 mEq) + 500 mg de acetazolamida. A los 30 minutos se mide el bicarbonato urinario y si es superior o igual a 80 meq/L (con pH mayor a 7,4) podemos medir la pCO₂ urinaria que deberá ser mayor de 70 mmHg. Si es inferior a 70 nos da el diagnóstico de ATRd (31).

- Gradiente pCO₂ orina-sangre: se puede realizar con o sin sobrecarga alcalina. Si la diferencia es menor de 20 mmHg en presencia de una orina alcalina se diagnostica de ATRd (32). Este último test con sobrecarga alcalina es sencillo y con buena tolerancia por el paciente.

6. Tratamiento

Las medidas higiénico dietéticas son fundamentales en pacientes con litiasis de repetición, por lo que más aún en este tipo de enfermos. La abundante ingesta hídrica y el consumo adecuado de fruta son imprescindibles para el aporte de citratos naturales y evitar eventos litiásicos. Además, en caso de ejercicio físico, infecciones, deshidratación... debe regularse el tratamiento farmacológico y la ingesta hídrica.

El tratamiento farmacológico consiste en la reposición de álcalis para compensar la acidosis metabólica, mejorando de este modo la hipokaliemia, la hipercalcemia y la hipocitruuria. El fin último es mejorar la anorexia, normalizar el crecimiento, frenar o evitar la nefrocalcinosis e impedir que se desarrolle un fallo renal crónico. Por este motivo, el tratamiento debe ser de por vida (5,6).

Todo ello se consigue proporcionando al enfermo una cantidad adecuada de bicarbonato, para lo cual es necesario hacer un estudio exhaustivo de la dosis exacta en la edad pediátrica, siendo frecuente se precisen cantidades de base de hasta 15 mEq/kg/día

En pacientes adultos, la administración de una pequeña cantidad de álcali, entre 0,8 a 2,0 mEq/kg/día, es suficiente para tamponar la producción endógena de ácido. Sin embargo, es necesario individualizar la dosis requerida para mantener una bicarbonatemia de entre 22-24 mEq/l, ya que dosis menores y dosis excesivas favorecerán la expansión del

volumen extracelular y, secundariamente, la pérdida urinaria adicional de bicarbonato.

Además, el bicarbonato sódico posee otros dos inconvenientes. El primero de ellos es que el aumento de la ingesta de sodio puede estar contraindicada en pacientes hipertensos e insuficientes renales, que son dos situaciones fácilmente asociables a la ATRd.

Otro inconveniente es que el aumento del sodio en la dieta aumenta la calciuria, por lo que, acompañado al pH urinario alcalino, pueden asociarse litiasis cálcicas.

En la acidosis incompleta y en los casos anteriores expuestos, se usan suplementos de citrato potásico (con o sin ácido cítrico) para compensar la pérdida de estos dos elementos (26,27,33). Un tanto por ciento elevado del citrato ingerido se convierte en bicarbonato al pasar al torrente sanguíneo, por lo que su actuación es similar al bicarbonato sódico.

Además aportamos citrato extra que, como hemos comentado, está disminuido en la orina. No debemos olvidar que al contener una dosis importante de potasio debemos vigilar dicho ion en pacientes que tengan tendencia a la hiperpotasemia, como aquellos con insuficiencia renal crónica o tomadores de diuréticos ahorradores de potasio. Añadimos dos problemas fundamentales en dicho tratamiento, su dosificación (34) y otros factores que influyen en la formación de litiasis (35).

Referencias

1. Soriano JR, Boichis H, Edelmann CM Jr. Bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in children with renal tubular acidosis. *J Pediatr*. 1967;71(6):802-13.

2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DK, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Eds. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 17 ed. Madrid: Interamericana; 1994.

3. Edelmann CM Jr, Boichis H, Soriano JR, Stark H. The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. *Pediatr Res*. 1967;1(6):452-60.

4. Edelmann CM, Soriano JR, Boichis H, et al. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *J Clin Invest*. 1967;46(8):1309-17.

5. Bouzidi H, Daudon M, Najjar MF. [Primary distal renal tubular acidosis]. *Ann Biol Clin*. 2009 Mar-Apr;67:135-40.

6. Chemli J, Missaoui N, Selmi H, Miled H, Doggi M, Essoussi AS, Harbi A. [Complete primary distal renal tubular acidosis in children: 11 cases]. *TunisMed*. 2008 Jul;86(7):629-35.

7. Sakamoto H, Tomizawa T, Tamura T, Fujita K, Sato K, Tamura J. Bilateral nephrocalcinosis associated with distal renal tubular acidosis. *Intern Med*. 2005 Jan;44(1):81-2.

8. Rungroj N, Devonald MA, Cuthbert AW, Reimann F, Akkarapatumwong V, Yenchitsomanus PT, Bennett WM, Karet FE. A novel missense mutation in AE1 causing autosomal dominant distal renal tubular acidosis retains normal transport function but is mistargeted in polarized epithelial cells. *J Biol Chem*. 2004 Apr 2;279(14):13833-8.

9. Cheidde L, Vieira TC, Lima PR, Saad ST, Heilberg IP. A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1361-7.

10. Chu C, Woods N, Sawasdee N, Guizouarn H, Pellissier B, Borgese F, Yenchitsomanus PT, Gowrishankar M, Cordat E. Band 3 Edmonton I, a novel mutant of the anion exchanger 1 causing spherocytosis and distal renal tubular acidosis. *Biochem J*. 2010 Feb 24;426(3):379-88.

11. Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H, Gomes C, Texier P, Lemos C, Mimoso G, Morlé L, Bey-Cabet F, Rudigoz RC, Delaunay J, Tamagnini G. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1602-4.

12. Saito T, Hayashi D, Shibata S, Jogamoto M, Kamoda T. Novel compound heterozygous ATP6V0A4 mutations in an infant with distal renal tubular acidosis. *Eur J Pediatr*. 2010 Oct;169(10):1271-3.

13. Andreucci E, Bianchi B, Carboni I, Lavoratti G, Mortilla M, Fonda C, Bigozzi M, Genuardi M, Giglio S, Pela I. Inner ear abnormalities in four patients with dRTA and SNHL: clinical and genetic heterogeneity. *Pediatr Nephrol*. 2009 Nov;24(11):2147-53.

14. Pongchaiyakul C, Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Chailurkit LO, Rajatanavin R. Incomplete renal tubular acidosis and bone mineral density: a population survey in an area of endemic renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Dec;19(12):3029-33.

15. Nakagawa Y, Carvalho M, Malasit P, Nimmannit S, Sritippaywan S, Vasuvattakul S, Chutipongtanate S, Chaowagul V, Nilwarangkun S. Kidney stone inhibitors in patients with renal stones and endemic renal tubular acidosis in northeast Thailand. *Urol Res*. 2004;32(2):112-6.

16. Brindzjuk M, Krupp G, Kettritz U, Luft FC. Physician-induced hypocalcaemia, nephrocalcinosis, and incomplete distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Aug;15(8):1248-50.

17. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-1120.

18. Sharma AP, Sharma RK, Kapoor R, Kornecki A, Sural S, Filler G. Incomplete distal renal tubular

acidosis affects growth in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):2879-85.

19. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis. *Indian Pediatr*. 2005 Apr;42(4):321-8.

20. Wrong O, Henderson JE, Kaye M. Distal renal tubular acidosis: alkali heals osteomalacia and increases net production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephron Physiol*. 2005;101(3):p72-6.

21. Zaki SA, Chavan V, Nagotkar L, Shanbag P. Familial distal renal tubular acidosis presenting as acute quadripareisis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010 Jul;21(4):752-3.

22. Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch*. 2009 May;458(1):39-52.

23. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009 Summer;11(3):134-44.

24. Evan AP, Lingeman J, Coe F, Shao Y, Miller N, Matlaga B, Phillips C, Sommer A, Worcester E. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2007 Apr;71:795-801.

25. Buckalew VM Jr. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol*. 1989 Mar;141(3 Pt 2):731-7.

26. Jiménez Verdejo A, Arrabal Martín M, Miján Ortiz JL, Hita Rosino E, Palao Yago F, Zuluaga Gómez A. [Effect of potassium citrate in the prophylaxis of urinary lithiasis]. *Arch Esp Urol*. 2001 Nov;54(9):1036-46.

27. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 1993 Dec;150(6):1761-4.

28. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med*. 1988 Mar 10;318(10):594-9.

29. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int*. 2007 Jun;71(12):1310-6.

30. Alvarado LC, Voyer LE, Bortolazzo G, Costa MA. [Urinary acidification by furosemide test]. *Medicina (B Aires)*. 1991;51(4):338-42.

31. Luiten I, Kellertas I, Voyer LE. [Evaluation of hydrogen excretion by the distal tubule using the alkaline overload test]. *Medicina (B Aires)*. 1979;39(5):639-44.

32. Kim S, Lee JW, Park J, Na KY, Joo KW, Ahn C, Kim S, Lee JS, Kim GH, Kim J, Han JS. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H(+)-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):761-7.

33. Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, Gambado G. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;5(9):1663-8.

34. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneya-olarn W, Radinahamed P. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2):383-91.

35. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Allegri F, Guerra A, Maggiore U, Novarini A. Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002 Dec;31(4):1051-64.