



Capítulo 8

Pruebas de función tubular. Tubulopatías

Víctor M. García Nieto, María Dolores Rodrigo Jiménez

1. ACIDOSIS TUBULAR RENAL. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE ACIDIFICACIÓN URINARIA

- 1.1. Hiato aniónico plasmático
- 1.2. Exploración funcional de la acidificación urinaria distal. Prueba de acidificación con estímulo de furosemida
- 1.3. Exploración funcional de la acidificación urinaria distal. Determinación de la $p\text{CO}_2$ urinaria máxima

2. MANEJO RENAL DE AGUA. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN URINARIA

- 2.1. Osmolalidad urinaria máxima
- 2.2. Volumen urinario correspondiente a 100 ml de filtrado glomerular (V/GFR)

3. FUNCIÓN RENAL. ESTUDIO DE LA ELIMINACIÓN URINARIA DE SOLUTOS

- 3.1. Cocientes o índices urinarios
- 3.2. Porcentajes de excreción fraccionada
- 3.3. Aplicación de los porcentajes de excreción fraccionada en el diagnóstico de las anomalías de la concentración plasmática de algunos solutos
- 3.4. Marcadores específicos de lesión tubular proximal

4. HALLAZGOS BIOQUÍMICOS DE LAS DIFERENTES TUBULOPATÍAS

5. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. ACIDOSIS TUBULAR RENAL. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE ACIDIFICACIÓN URINARIA

La acidosis tubular renal representa un síndrome clínico de acidosis metabólica hiperclorémica causado por un defecto en la reabsorción tubular renal de bicarbonato y/o en la excreción urinaria de H^+ . En general, puede sospecharse cuando la acidosis metabólica se acompaña de hipercloremia (> 110 mEq/l) y de un hiato aniónico (*anion gap*) plasmático normal. En la **figura 1** se presenta un algoritmo orientativo del enfoque diagnóstico de las acidosis metabólicas a partir de los niveles plasmáticos de cloro (*anion gap*).

1.1. Hiato aniónico plasmático (v. cap. 12)

El cálculo del hiato aniónico ayuda a estudiar el origen de la acidosis metabólica:

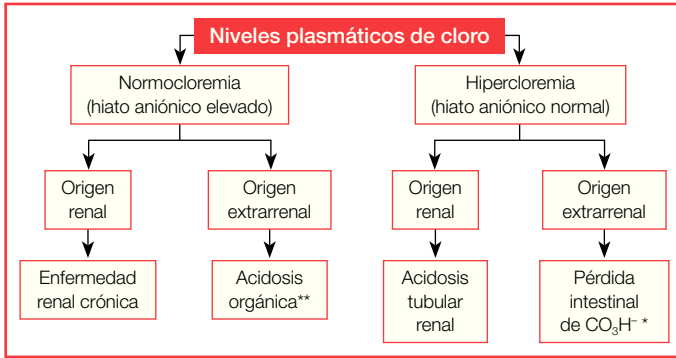
$$\text{Hiato aniónico} = [PNa^+] - ([PCl^-] + [PHCO_3^-])$$

Los valores normales oscilan entre 8 y 16 mEq/l. Así, un hiato aniónico plasmático situado entre esos valores refleja pérdida de bicarbonato del espacio extracelular, ya sea a través de la vía digestiva o debido a una acidosis tubular renal hiperclorémica. Los valores de dicho defecto están elevados en diversos trastornos que cursan con incremento en la producción de ácidos (cetoacidosis, acidosis láctica, insuficiencia renal, etc.) (**figura 1**).

1.2. Exploración funcional de la acidificación urinaria distal. Prueba de acidificación con estímulo de furosemida

La existencia de un defecto de acidificación distal debe sospecharse si la concentración plasmática de CO_3H^- está disminuida (< 20 mEq/l en el niño y < 18 mEq/l en el lactante) y el pH urinario es superior a 5,5. Por lo contrario, si el pH urinario es inferior a 5,3, la existencia de dicho defecto es poco probable. La prueba de acidificación realizada con estímulo de cloruro amónico es la ideal para estudiar la secreción distal de H^+ pero se tolera muy mal, por lo que se utiliza poco en la edad pediátrica.

La prueba realizada con estímulo de furosemida es sencilla. Su empleo es especialmente útil para descartar un defecto de la acidificación renal distal. Tras vaciar la vejiga, se administra 1 mg/kg de furosemida por vía oral. Se recogen por separado las orinas emitidas en las 4 horas siguientes, en las que se mide el pH y, preferiblemente, la acidez titulable y la excreción de NH_4^+ . El pH más bajo suele observarse en la tercera o la cuarta muestra. En

**Figura 1**

Orientación del diagnóstico de las acidosis metabólicas a partir de los niveles plasmáticos de cloro (hiato aniónico). *Diarrea, ureterosigmoidostomía, pérdidas pancreáticas o biliares, tratamiento con colestiramina. **Acidosis láctica, cetoacidosis diabética, cetoacidosis de inanición, y toxicidad por etilenglicol, metanol o salicilatos.

algunos casos, los pacientes pueden tener mareos por descenso de la presión arterial. Si el pH urinario es inferior a 5,35, prácticamente se descarta la existencia de una acidosis tubular distal, aunque se debería confirmar que la $p\text{CO}_2$ urinaria también es normal. La excreción de NH_4^+ debe ser superior a $30 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ para ser normal.

1.3. Exploración funcional de la acidificación urinaria distal (v. cap. 12). Determinación de la $p\text{CO}_2$ urinaria máxima

Entre todas las pruebas destinadas a estudiar la capacidad de acidificación tubular distal, la de la $p\text{CO}_2$ urinaria máxima es la más sensible y la más sencilla. Cuando la orina es muy alcalina, como ocurre después de la administración de CO_3HNa , la $p\text{CO}_2$ urinaria se eleva si existe una adecuada secreción distal de H^+ . Este ion reacciona con el CO_3H^- presente en la luz tubular distal, y da origen a la formación de ácido carbónico (CO_3H_2). Dado que en la nefrona distal no existe acción luminal de la enzima anhidrasa carbónica, el CO_3H_2 se disocia lentamente y la presión del CO_2 formado puede medirse en la orina con un aparato estándar de gasometrías. Se puede realizar la prueba administrando por vía oral CO_3HNa ($4 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2$) o un inhibidor de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida ($1 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2$). Puesto que con estas dosis pueden aparecer efectos secundarios, nosotros realizamos la prueba administrando al mismo tiempo ambas sustancias a la mitad de las dosis mencionadas. Un requisito

absolutamente necesario para que la prueba sea válida es que la concentración urinaria de CO_3H^- sea superior a 80 mEq/l, lo que suele coincidir con un pH urinario superior a 7,6. En los niños sanos puede establecerse un gradiente de pCO_2 entre orina y sangre de por lo menos 30 mmHg, es decir, la pCO_2 urinaria debe ser superior a 70 mmHg. Cuando este gradiente es bajo, los pacientes están afectados de acidosis tubular renal distal. Los pacientes con acidosis tubular renal proximal se distinguen porque presentan acidosis metabólica hiperclorémica, pero la prueba de la pCO_2 es normal.

2. MANEJO RENAL DE AGUA. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN URINARIA (v. cap. 9)

2.1. Osmolalidad urinaria máxima

La prueba más utilizada es la que se realiza con estímulo de desmopresina (DDAVP®, Minurin®). Previo vaciado de la vejiga, se administran 20 μg por vía nasal, un comprimido de 0,2 mg (200 μg) por vía oral o un comprimido de 0,12 mg (120 μg) de liofilizado oral (Minurin Flas 120 μg ®), que se disuelve casi instantáneamente en la boca. Se recogen las tres orinas siguientes separadas por intervalos de 90 min y se obtiene como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad entre las tres muestras estudiadas. Durante la prueba se pueden ingerir alimentos y una cantidad moderada de líquidos (no superior a la diuresis). En lactantes de menos de 1 año, la dosis de desmopresina es de 10 μg y se restringen las tomas a la mitad por el riesgo de intoxicación acuosa. Con estas precauciones se pueden realizar estas pruebas incluso en recién nacidos prematuros. En niños de más de 1 año de edad y en adultos, el límite inferior de la normalidad es 800 mOsm/kg. Los valores en controles sanos de nuestro hospital fueron de $1.034,2 \pm 115,9$ mOsm/kg. Los pacientes con enfermedad renal crónica muestran un defecto de concentración importante. A la inversa, una capacidad de concentración normal se acompaña, siempre, de tasas de filtrado glomerular normales.

2.2. Volumen urinario correspondiente a 100 ml de filtrado glomerular (V/GFR)

Representa los mililitros de orina que se forman por cada 100 ml de filtrado glomerular. Es una forma muy simple de sospechar poliuria cuando está elevado. Para su cálculo sólo se necesita conocer las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina (Cr). La fórmula es la siguiente: $\text{V/GFR} = ([\text{Cr}_\text{u}] \times 100) / [\text{Cr}_\text{s}]$. El valor normal en adultos es de $0,73 \pm 0,26\%$, y en niños mayores de 1 año, de $0,59 \pm 0,22\%$.

3. FUNCIÓN RENAL. ESTUDIO DE LA ELIMINACIÓN URINARIA DE SOLUTOS

3.1. Cocientes o índices urinarios

Los cocientes urinarios son la forma más sencilla de expresar la eliminación de solutos. Su cálculo se basa en que la eliminación de creatinina, en ausencia de insuficiencia renal, es constante.

Los cocientes urinarios expresan los miligramos o miliequivalentes de la sustancia en estudio que aparecen en la orina por cada miligramo de creatinina filtrada. Se calculan dividiendo la concentración de ambas, teniendo siempre en cuenta que la unidad de volumen sea la misma. Nordin, en 1959, ideó el primer cociente que se utilizó en clínica, el cual relaciona las concentraciones urinarias de calcio y de creatinina. Cuando se utilizan valores de referencia publicados previamente, deben conocerse las condiciones en que se recogió la orina. Así, para el caso del cociente calcio/creatinina pueden ser distintos los valores si las muestras se recogen en ayunas o tras la ingesta de lácteos. Los cocientes urinarios son de gran utilidad en el área pediátrica, dada la dificultad de recoger muestras de orina horarias y al no precisar extracción sanguínea concomitante. No obstante, es preciso recordar que los valores para un mismo parámetro pueden modificarse con la edad, de modo que suelen ser más elevados en lactantes y niños pequeños, seguramente por las bajas concentraciones de creatinina urinaria en esas edades. Otra utilidad de los cocientes es el cribado familiar de determinadas anomalías en el manejo renal de solutos. Finalmente, en la práctica diaria son muy útiles cuando la recogida de orina de 24 horas se supone que es errónea; así, por ejemplo, en un paciente con hipercalcemia, si falta alguna de las muestras recogidas durante un día, la calciuria, en valores absolutos, podría ser normal y, en cambio, el cociente permanecer elevado. En la **tabla 1** aparecen los valores de referencia más comúnmente usados en la práctica diaria.

3.2. Porcentajes de excreción fraccionada

Los porcentajes de excreción o reabsorción fraccionada (EF) son unos parámetros usados con frecuencia para valorar la reabsorción de solutos a lo largo del túbulo renal. La excreción fraccionada estudia mejor el manejo renal de la sustancia en estudio, al relacionar sus concentraciones urinarias con las plasmáticas. El porcentaje de EF expresa la proporción de la cantidad filtrada de sustancia que se elimina en la orina. Dicho de otro modo, la EF expresa el volumen de sangre (ml) que queda desprovisto de sustancia por cada 100 ml de filtrado glomerular. Equivale al cociente entre los aclaramientos de la sustancia y de la creatinina. Por eso los resultados aparecen como ml/100 ml de filtrado glomerular (aclaramiento) o, simplemente, como porcentaje (%) (EF). Al igual

Tabla 1
Valores de referencia más utilizados de los cocientes urinarios

	Adultos	Edad (niños)	Niños
Sodio/creatinina	3,00 ± 0,97 mg/mg	>2 años	0,20 ± 0,07 mEq/mg
Calcio/creatinina	<0,21 mg/mg	0-6 meses 7-12 meses 12-24 meses 2-4 años >4 años	<0,8 mg/mg <0,6 mg/mg <0,5 mg/mg <0,28 mg/mg <0,20 mg/mg
Magnesio/creatinina	0,07 ± 0,02 mg/mg	>1 año	0,21 ± 0,1 mg/mg
Ácido úrico/creatinina	0,34 ± 0,10 mg/mg	3-4 años 5-6 años 7-8 años 9-10 años 11-12 años 13-14 años	0,88 ± 0,22 mg/mg 0,71 ± 0,21 mg/mg 0,62 ± 0,18 mg/mg 0,56 ± 0,16 mg/mg 0,48 ± 0,13 mg/mg 0,39 ± 0,11 mg/mg
Fosfato/creatinina	0,15-0,76 mg/mg	0-2 años 2-15 años 15-18 años	0,8-2 mg/mg 0,2-1 mg/mg 0,2-0,6 mg/mg
Oxalato/creatinina*	3-39 mmol/mol	0-6 meses 7-24 meses 2-4,9 años 5 años 9 años 12 años 14 años	77-325 mmol/mol 38-132 mmol/mol 18-98 mmol/mol 22-70 mmol/mol 12-70 mmol/mol 16-53 mmol/mol 10-64 mmol/mol
Citrato/creatinina	>250 mg/g	>1 año	>400 mg/g
N-acetil-β-glucosaminidasa/creatinina	2,32 ± 1,24 U/g	0-3 meses 3-6 meses 6 meses-2 años 2-6 años >6 años	16 ± 15 U/g 8 ± 6 U/g 5 ± 3 U/g 4,4 ± 2,7 U/g 3,1 ± 1,6 U/g
β ₂ -microglobulina/creatinina	62,9 ± 30,3 µg/g	<2 años 2-6 años >2 años	280 ± 187 µg/g 156 ± 77 µg/g 126 ± 107 µg/g
Microalbúmina/creatinina**	0,4-1,4 µg/µmol	0-1 año >1 año	4,1 ± 0,9 µg/µmol 0,2-1,8 µg/µmol

*Para obtener el resultado en mmol/mol se usa la siguiente fórmula: $[(\text{oxalato})_u \text{ (mg/l)} \times 89,7] / [\text{Cr}]_u \text{ (mg/dl)}$.

**Para obtener el resultado en µg/µmol se usa la siguiente fórmula: $[(\text{microalbúmina})_u \text{ (mg/dl)} \times 1,000] / ([\text{Cr}]_u \text{ (mg/dl)} \times 8,84)$.

que los cocientes urinarios, el empleo de la EF obvia los errores que pudieran existir con la recogida de orina horaria. Para su cálculo, es necesario conocer las concentraciones plasmáticas y urinarias de la creatinina y de la sustancia (S). La fórmula es: $EF_S = ([S_u] \times [Cr_p] \times 100) / ([S_p] \times [Cr_u])$. Las concentraciones de la sustancia en sangre y orina deben figurar en la misma unidad (lo mismo para la creatinina). Tradicionalmente, para el fosfato (PO_4), el resultado suele expresarse en términos de fosfato reabsorbido o tasa de reabsorción de fosfato (TRP). Así, $TRP = 100 - EFPO_4$. Obviamente, la EF de cualquier otro soluto podría expresarse a la inversa, es decir, como tasa de reabsorción.

En la **tabla 2** se citan los valores de referencia más habituales en la práctica diaria. Obsérvese que no aparecen los valores de referencia de las EF de calcio y magnesio; la razón es que para su cálculo es preciso conocer los valores del calcio y magnesio iónicos, que son los que realmente aparecen en el ultrafiltrado glomerular. De una forma aproximada, si se quieren calcular las EF de ambos, podrían multiplicarse las concentraciones plasmáticas totales de calcio y de magnesio por 0,6 y 0,8, respectivamente. Los valores de EF se elevan exponencialmente a medida que disminuye la tasa de filtrado glomerular, por lo que la interpretación de sus valores es incierta en caso de insuficiencia renal.

3.3. Aplicación de los porcentajes de excreción fraccionada en el diagnóstico de las anomalías de la concentración plasmática de algunos solutos

Aunque es válido para otras sustancias, en las **tablas 3 y 4** se citan los ejemplos aplicados al metabolismo del ácido úrico y del fosfato.

Tabla 2 Valores de referencia de los aclaramientos o excreciones fraccionadas (EF) más utilizados			
	Adultos	Edad (niños)	Niños
EFNa (%)	0,73 ± 0,27		0,63 ± 0,21
EFK (%)	10,14 ± 3,36		8,43 ± 3,24
EFCI (%)	0,90 ± 0,34		0,84 ± 0,27
EFúrico (%)	7,25 ± 2,98	1-7 años >5 años	11-17 7,22 ± 2,77
TRP (%)	87,33 ± 4,33	0-3 meses 4-6 meses 6-12 meses 1-2 años 3-4 años >5 años	74,71 ± 6,72 80,84 ± 7,85 84,85 ± 2,44 85,63 ± 4,45 91,05 ± 4,71 92,56 ± 2,30

Tabla 3
Orientación diagnóstica de la hipouricemia y la hiperuricemia

	Excreción fraccionada de ácido úrico	Trastorno
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia tubular renal
Hipouricemia	Reducida	Xantinuria
Hiperuricemia	Elevada	Ingesta elevada de purinas
Hiperuricemia	Reducida	Gota. Enfermedad renal crónica

Tabla 4
Orientación diagnóstica de la hipofosfatemia y la hiperfosfatemia

	Excreción fraccionada. TRP	Trastorno
Hipofosfatemia	Elevada	Déficit de fosfato
Hipofosfatemia	Reducida	Tubulopatía con pérdida renal de fosfato Hiperparatiroidismo primario
Hiperfosfatemia	Elevada	Hipoparatiroidismo
Hiperfosfatemia	Reducida	Enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo secundario

TRP: tasa de reabsorción de fosfato ($100 - EFPO_d$).

3.4. Marcadores específicos de lesión tubular proximal

La *N*-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) es una enzima lisosomal del grupo de las hidrolasas que se metaboliza en el hígado y se considera un marcador sensible de lesión tubular renal proximal. La excreción urinaria de NAG corregida para la de creatinina en adultos sanos en nuestro laboratorio es de $2,32 \pm 1,24$ U/g; en los niños menores de 2 años es de $7,2 \pm 5,2$ U/g, en los de 2 a 6 años, de $4,4 \pm 2,7$ U/g, y en los mayores de 6 años, de $3,1 \pm 1,6$ U/g.

La excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular como la β_2 -microglobulina es también un buen marcador de lesión tubular proximal (defecto de reabsorción). La β_2 -microglobulina es un polipéptido de 11.800 dalton que se origina a partir del fragmento Fc del sistema antígeno leucocitario humano (HLA) y se excreta por vía renal. En el túbulo proximal se reabsorbe hasta el 99,9%. Los valores normales en el adulto en nuestro laboratorio son de $62,9 \pm 30,3$ μ g/g de creatinina.

4. HALLAZGOS BIOQUÍMICOS DE LAS DIFERENTES TUBULOPATÍAS

En la **tabla 5** se resumen los hallazgos bioquímicos en sangre y orina de las diferentes tubulopatías.

Tabla 5 <i>Principales alteraciones bioquímicas en las tubulopatías</i>			
Tubulopatía	Bioquímica en sangre	Bioquímica en orina	Otros
Acidosis tubular distal tipo 1	CO ₃ H ↓ Cl ↑ K ↓	Ca ↑ Na ↑ K ↑ V/GFR ↑ Citrato ↓	Defecto de concentración Pérdida distal de Na y Cl
Acidosis tubular proximal tipo 2	CO ₃ H ↓ Cl ↑	CO ₃ H ↑	Anomalías oculares
Acidosis tubular hiperpotasémica tipo 4	CO ₃ H ↓ K ↑	K ↓ Na ↑	Aldosterona ↓, ↑ Renina ↓, ↑
Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X	PO ₄ ↓ Ca normal	TRP ↓ Ca ↓	Calcitriol normal o ↓ PTH normal
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia	PO ₄ ↓ Ca normal	TRP ↓ Ca ↑	Calcitriol ↑ PTH ↓
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I	PO ₄ ↓ Ca ↓	TRP ↓ Ca ↓	Calcitriol ↓ o indetectable PTH ↑
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo II	PO ₄ ↓ Ca ↓	TRP ↓ Ca ↓	Calcitriol ↑ PTH ↑
Pseudohipoparatiroidismo	PO ₄ ↑ Ca ↓	TRP ↑ Ca normal o ↓	Calcitriol ↓ PTH ↑
Síndrome de Bartter	CO ₃ H ↑ K ↓ Cl ↓ Ácido úrico ↑	Ca normal o ↑ EFNa ↑ EFK ↑ EFCl ↑ V/GFR ↑ PGE ₂ ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑ Defecto de concentración Pérdida distal de Na y Cl

(Continúa)

Tabla 5
Principales alteraciones bioquímicas en las tubulopatías (cont.)

Tubulopatía	Bioquímica en sangre	Bioquímica en orina	Otros
Hipomagnesemia familiar con hipercalcuria y nefrocalcinosis	Mg ↓ Ácido úrico ↑	Mg ↑ Ca ↑	Anomalías oculares
Síndrome de Gitelman	CO ₃ H ↑ K ↓ Mg ↓	Ca ↓ Mg ↑ EFK ↑ PGE ₂ normal	Renina ↑ Aldosterona ↑ Defecto de concentración poco evidente
Síndrome de Liddle	CO ₃ H ↑ K ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Renina ↓ Aldosterona ↓ Hipertensión
Exceso aparente de mineralocorticoides	CO ₃ H ↑ K ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Hipertensión Aumento de la relación en orina de cortisol/cortisona
Pseudohipoaldosteronismo tipo I	CO ₃ H ↓ Na ↓ K ↑	EFNa ↑ EFK ↓ V/GFR ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑ Normotensión
Síndrome de hipertensión e hipopotasemia (pseudohipoaldosteronismo tipo II o síndrome de Gordon)	CO ₃ H ↓ K ↑ Cl ↑	EFNa ↓ EFK ↓ EFCl ↓ Ca normal o ↑	Renina ↓ Aldosterona ↓ Hipertensión
Diabetes insípida nefrogénica	Na normal o ↑	V/GFR ↑	Defecto de concentración importante
Glucosuria renal		Glucosuria Ca normal o ↑	Umbral o Tm de reabsorción de glucosa ↓
Hipouricemia de origen renal	Úrico ↓	EFúrico ↑ Ca normal o ↑	Estudiable con pirazinamida y probenecid
Cistinuria clásica		Cistina ↑ Ornitina ↑ Lisina ↑ Arginina ↑	

(Continúa)

Tabla 5
Principales alteraciones bioquímicas en las tubulopatías (cont.)

Tubulopatía	Bioquímica en sangre	Bioquímica en orina	Otros
Síndrome de de Toni-Debré-Fanconi (cistinosis, síndrome de Lowe)	PO ₄ ↓ CO ₃ H ↓ Ácido úrico ↓ K ↓	TRP ↓ Ca ↑ EFNa ↑ EFK ↑ EFúrico ↑ CO ₃ H ↑ V/GFR ↑ Glucosuria Aminoaciduria	Calcitriol normal o ↓
Enfermedad de Dent	Similar al síndrome de Fanconi pero con bicarbonatemia normal (expresión incompleta según los pacientes)	Ca ↑ Proteinuria de bajo peso molecular	Calcitriol ↑ PTH normal o ↑

PGE₂: prostaglandina E₂; PTH: parathormona; Tm: capacidad tubular máxima de reabsorción; TRP: tasa de reabsorción de fosfato; V/GFR: volumen urinario correspondiente a 100 ml de filtrado glomerular.

5. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alon U, Hellerstein S, Warady BA. Oral acetazolamide in the assessment of (urine blood) pCO₂. *Pediatr Nephrol* 1991;5:307-11.
- Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol* 2009;29:399-411.
- Dimke H, Hoenderop JG, Bindels RJ. Hereditary tubular transport disorders: implications for renal handling of Ca²⁺ and Mg²⁺. *Clin Sci (Lond)* 2009; 118:1-18.
- García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B. Pruebas funcionales renales. En García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, eds. *Nefrología pediátrica* (2.ª ed.). Madrid: Aula Médica; 2006. p. 51-62.
- Huang C, Miller RT. Regulation of renal ion transport by the calcium-sensing receptor: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:437-43.
- Kamel KS, Halperin ML. An improved approach to the patient with metabolic acidosis: a need for four amendments. *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S76-85.

- Kleitman R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006;104:73-80.
- Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-70.
- Stattin Norinder B, Sandberg T, Norrby R. Renal concentrating capacity in female outpatients with symptomatic urinary tract infection. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:483-7.