

Los diuréticos como método de estudio de la función renal

J. Rodríguez Soriano y A. Vallo

Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco, Bilbao.

Los diuréticos alteran la función tubular renal a través de una acción específica en un segmento particular de la nefrona¹. Así la acetazolamida inhibe la anhidrasa carbónica, enzima esencial para la reabsorción tubular del bicarbonato filtrado; los diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico, organomercuriales) inhiben el cotransporte Na-K-2 Cl en el asa ascendente de Henle; las tiacidas inhiben el cotransporte Na-Cl en la parte proximal del túbulo contorneado distal; el amiloride y el triamtereno bloquean los canales de sodio en la parte más distal del túbulo contorneado distal y en el túbulo colector cortical, y finalmente, la espironolactona inhibe la acción tubular renal de la aldosterona al ocupar sus receptores específicos.

Dado que la respuesta diurética a un agente particular indica la presencia de una capacidad funcional en el segmento correspondiente de actuación, y que, por otra parte, la propia respuesta renal al diurético estimula los mecanismos de transporte tubular en segmentos más distales de la nefrona, los diuréticos pueden ser utilizados ventajosamente para estudiar la función renal. En esta revisión analizamos el empleo de los diuréticos como método de estudio de la reabsorción renal segmentaria de ClNa, de la acidificación urinaria y de la excreción renal de potasio.

REABSORCIÓN RENAL SEGMENTARIA DE ClNa

El estudio en clínica humana del transporte tubular de agua y ClNa en los diversos segmentos de la nefrona se realiza, por lo general, mediante la provocación de una dilución máxima de la orina obtenida tras sobrecarga acuosa o tras sobrecarga salina hipotónica²⁻⁴. En estas circunstancias el aclaramiento fraccional de agua libre (C_{H_2O}/GFR) es indicativo de la reabsorción de ClNa en los segmentos de dilución; es decir, en aquella parte posproximal de la nefrona donde se supone que no existe reabsorción pasiva de

agua cuando la secreción de hormona antidiurética está completamente inhibida y, en cambio, sí se produce una reabsorción continuada de soluto (fig. 1A). El volumen urinario fraccional (V/GFR) y la suma de los aclaramientos fraccionales de agua y de cloro ($C_{H_2O} + C_{Cl}/GFR$) son usados como estimativos de la oferta distal de ClNa (OD_{Cl}); es decir, del porcentaje de filtrado glomerular que escapa de ser reabsorbido en el segmento proximal (entendiendo como tal el que se extiende desde el glomérulo hasta un punto del asa ascendente de Henle en el que el fluido tubular alcanza la isotonicidad).

Sin embargo, los índices arriba mencionados pueden no ser fisiológicamente exactos ya que, debido al gradiente osmolar medular, existe siempre un cierto grado de retrodifusión pasiva de agua en el túbulo colector, aun en ausencia de hormona antidiurética circulante^{5, 6}. Por este motivo el valor de C_{H_2O} , aun durante una diuresis acuosa máxima, puede subestimar considerablemente el proceso de reabsorción de soluto en los segmentos posproximales.

Es un hecho bien conocido que la furosemida inhibe el cotransporte Na-K-2 Cl en la rama ascendente del asa de Henle⁷. Como consecuencia de este efecto se reduce considerablemente el gradiente osmolar medular, por lo que cabe suponer que se reduce también la retrodifusión pasiva de agua en el túbulo colector. Teóricamente, por lo tanto, la administración de furosemida permitiría un cálculo de la oferta distal de ClNa más ajustado a la situación fisiológica real^{8, 9}.

El protocolo de este estudio funcional¹⁰ comporta la obtención de una diuresis acuosa máxima mediante la ingesta de 20 ml/kg de agua destilada durante un período inicial de quince minutos y una ingesta continuada de la misma durante toda la prueba en cantidades equivalentes a la diuresis. Las recogidas de orina se realizan cada 10-15 minutos por micción espontánea, hasta que se alcanza una osmolalidad urinaria mínima y estable durante al menos tres períodos. En este instante se administra un bolus i.v. de furosemida (1 mg/kg) y tras rechazar la micción inmediata se recoge la orina emitida durante tres nuevos períodos de 10-15 minutos. Debe también ex-

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez Soriano.
Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces. Bilbao.

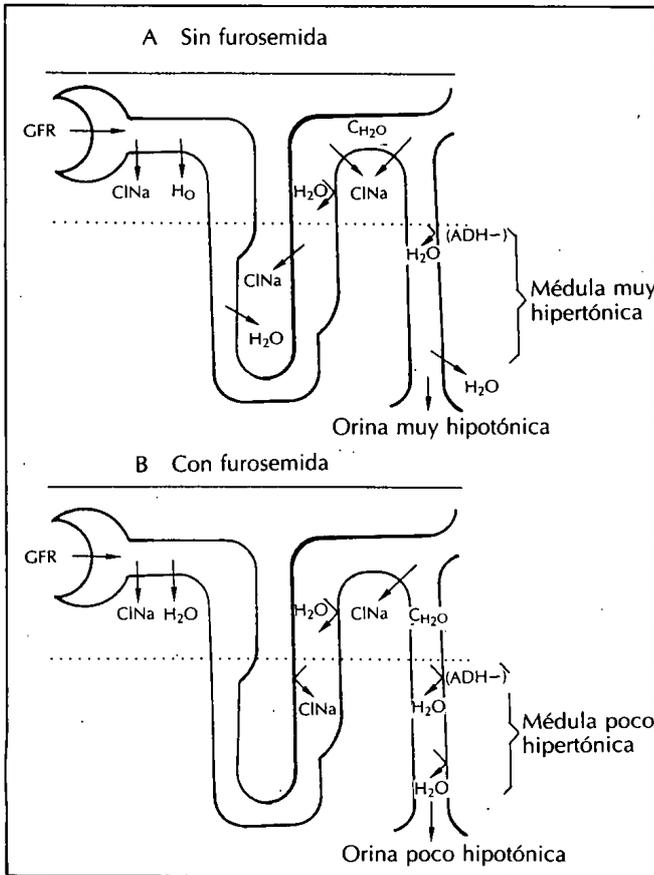


Fig. 1.—Representación de los mecanismos de dilución renal antes y después de la administración aguda de furosemida.

traerse una muestra de sangre en los puntos medios de las recogidas urinarias.

Tras la administración de furosemida, y asumiendo que el GFR y la reabsorción tubular proximal no varían y que no existe reabsorción de ClNa en el asa ascendente de Henle, ni retrodifusión pasiva de agua en el túbulo colector (fig. 1B), se pueden establecer los siguientes cálculos, corrigiendo todos los valores por GFR y expresándolos en ml/100 ml GFR:

V_f = volumen urinario máximo tras furosemida.

$C_{H_2O_f}$ = aclaramiento de agua libre tras furosemida.

$C_{H_2O_{ORD}} = V_f - V =$ retrodifusión pasiva de agua en túbulo colector.

$C_{H_2O_T} = C_{H_2O} + C_{H_2O_{OBD}} =$ aclaramiento total de agua libre.

$OD_{Cl_f} = C_{H_2O_f} + C_{Cl_f} =$ oferta distal corregida de ClNa.

$\Delta EF_{Cl} = EF_{Cl_f} - EF_{Cl} =$ diferencia entre valores de excreción fraccional de cloro antes y después de furosemida.

$RD_{Cl_f} = C_{H_2O_f} + \Delta EF_{Cl} =$ reabsorción distal corregida de ClNa.

Los resultados encontrados por Rambolà et al.¹⁰ en siete individuos adultos normales se detallan en la tabla I. Puede observarse que los valores de oferta distal corregida de ClNa (OD_{Cl_f}) son superiores a los encontrados antes de la administración de furosemida (OD_{Cl}), lo que indica que al menos parte del error inducido por la retrodifusión pasiva de agua ha sido subsanado. Una importante condición previa para que estos cálculos sean válidos es que la furosemida tenga una acción exclusiva en el asa ascendente de Henle y, específicamente, que no ejerza ninguna acción a nivel del túbulo contorneado proximal. Sin embargo, el estudio simultáneo del aclaramiento fraccional de litio ha mostrado un aumento hasta de un 40 % sobre los valores basales tras administración de furosemida¹⁰. Dado que el litio es una sustancia que se reabsorbe exclusivamente en el túbulo proximal¹¹, dicha elevación del aclaramiento de litio tras furosemida podría indicar que este diurético posee también un potente efecto inhibitorio sobre la reabsorción proximal de ClNa, aunque también cabría la explicación alternativa de que la furosemida alterase la reabsorción de litio en segmentos posproximales. En todo caso, nuevos estudios son necesarios para determinar la validez fisiológica del test de furosemida para el estudio de la reabsorción segmentaria de ClNa *in vivo*.

Con la reserva ya mencionada, la prueba de administración de furosemida durante una diuresis acuosa máxima ha permitido interesantes resultados tanto en el estudio de pacientes con síndrome de Bartter¹² como de otras circunstancias patológicas¹³⁻¹⁶.

La administración aguda de furosemida en condiciones normales de hidratación, de acuerdo con el

Tabla I. Reabsorción renal segmentaria de agua y ClNa (media \pm DE) durante el test de diuresis acuosa máxima antes y después de la administración aguda de furosemida

Autor	N.º casos	Ccr ml/min	Uosm mosm/kg	Uosm _f mosm/kg	V _f	C _{H₂O}	C _{H₂O_T} ml/100 ml GFR	OD _{Cl}	OD _{Cl_f}	RD _{Cl_f}
Rambolà ¹⁰	7	111,1 \pm 30,8	65,5 \pm 12,2	209,5 \pm 12,7	17,6 \pm 4,0	7,5 \pm 2,4	15,3 \pm 3,7	9,2 \pm 2,6	21,7 \pm 5,2	20,0 \pm 5,0

GFR = filtración glomerular; Uosm, Uosm_f = osmolalidad urinaria mínima antes y después de la administración de furosemida, respectivamente; V_f = volumen urinario máximo después de la administración de furosemida; C_{H₂O} = aclaramiento de agua libre antes de la administración de furosemida; C_{H₂O_T} = aclaramiento total de agua libre, que incluye agua reabsorbida por retrodifusión en túbulo colector; OD_{Cl}, OD_{Cl_f} = oferta distal de ClNa antes y después de la administración de furosemida, respectivamente; RD_{Cl_f} = reabsorción distal de ClNa.

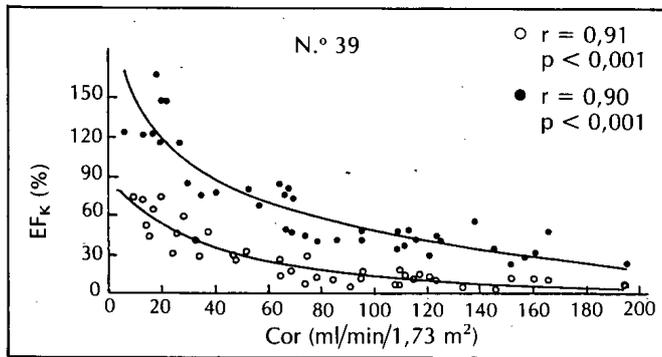


Fig. 2.—Relación entre la excreción fraccional de potasio (EF_K) y la velocidad de filtración glomerular (Cor) antes (\circ) y después (\bullet) de la administración aguda de furosemida. Los valores tras furosemida representan los valores máximos obtenidos en cada individuo. (Reproducida con permiso de *Pediatr Nephrol* 2:498-509, 1988.)

protocolo que se detalla más adelante, ha sido también utilizada para estimar groseramente la reabsorción segmentaria de sodio en los segmentos distales. Tras un bolus i.v. de furosemida la excreción fraccional de sodio en niños normales aumenta desde un valor basal de 0,7 % hasta un valor máximo de 8,4 % (tabla III). Cuando un paciente presenta una excreción fraccional de sodio tras furosemida superior a este valor cabe suponer dos posibilidades: o bien existe una hiperreabsorción de $ClNa$ en el asa ascendente de Henle (asumiendo que la furosemida no ejerza un efecto proximal), o bien la reabsorción en el asa de Henle es normal, pero existe un defecto de reabsorción de $ClNa$ en el túbulo contorneado distal. En la primera circunstancia, sin embargo, la excreción fraccional de sodio durante los períodos basales estará marcadamente disminuida¹⁷, mientras que en la segunda estará moderadamente aumentada¹⁸.

La sospecha de la presencia de un defecto de reabsorción de $ClNa$ en el túbulo contorneado distal puede también ser confirmada por una prueba de administración aguda de *clorotiacida*. Este diurético, como todas las tiacidas, inhibe el cotransporte $Na-Cl$ en la parte proximal del túbulo distal¹⁹, por lo que una respuesta a su administración cuantitativamente disminuida es sugerente de un defecto previo de reabsorción de $ClNa$ a dicho nivel.

El protocolo comporta la administración i.v. de clorotiacida (125 mg/1,73 m²) y la recogida de sangre y orina antes y durante las tres horas que siguen a su administración. Los resultados obtenidos por Puschett et al.²⁰ en cinco adultos normales se expresan en la tabla II. Puede observarse que la excreción fraccional de sodio se eleva desde un valor basal de 0,8 % hasta un valor experimental de 4,2 %, netamente inferior al alcanzado tras administración aguda de furosemida. También en este caso cabe formular la reserva de que la clorotiacida no solamente inhibe la reabsorción de $ClNa$ en el túbulo contorneado distal, sino que también posee una acción inhibitoria de la reabsorción del mismo en el túbulo contorneado proximal¹⁹. Por lo tanto, una respuesta renal disminuida no implica necesariamente la afectación exclusiva del túbulo distal.

ACIDIFICACION URINARIA

La acidificación urinaria tiene lugar fundamentalmente en el túbulo colector cortical. En este segmento de la nefrona la reabsorción activa de sodio genera una diferencia de voltaje transepitelial (luz-negativo) que favorece la secreción pasiva de iones hidrógeno y potasio²¹. Por el contrario, el túbulo colector medular secreta ion hidrógeno de manera independiente del transporte de sodio^{21, 22}. El proceso de acidificación urinaria está indirectamente estimulado por la *furosemida*, que provoca la llegada de una mayor cantidad de sodio al túbulo colector^{23, 24}. El incremento de reabsorción de sodio, que ocurre en mayor proporción que cloro, determina un aumento del gradiente de voltaje luz-negativo y facilita la salida a la luz tubular de hidrógeno y potasio. La acidificación urinaria puede ser abolida por la administración simultánea de amiloride, droga que bloquea la reabsorción de sodio y que, en consecuencia, reduce la magnitud de la diferencia de voltaje transepitelial²⁵.

El estímulo de la acidificación urinaria que ejerce la furosemida se traduce por una disminución marcada del pH urinario y por una elevación de la excreción de amonio. Esta última se debe fundamentalmente a la caída del pH urinario y al aumento del flujo urinario en túbulo colector que facilita la difu-

Tabla II. Respuesta renal a la administración aguda de clorotiacida (media \pm EE)

Autor	N.º casos	Tiempo	EF_{Na} %	EF_{Cl} %	EF_K %
Puschett ²⁰	5	Valor basal	0,8 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2	12,7 \pm 2,1
		Clorotiacida i.v. (125 mg/1,73 m ²)			
		Valor experimental	4,2 \pm 0,1	3,8 \pm 0,1	27,9 \pm 3,7

EF_{Na} , EF_{Cl} , EF_K = excreción fraccional de sodio, cloro y potasio.
EE = error estándar.

Tabla III. Respuesta renal a la administración aguda de furosemida (media \pm DE)

Tiempo min	Ccr ml/min/1,73 m ²	UpH	U _{TA} V μ Eq/dl	U _{NH₄} V GFR	EF _{Na} %	EF _{Cl} %	EF _K %	ARP ng/ml/h	P aldo ng/dl
60-0	—	5,93 \pm 0,57	13,1 \pm 6,1	19,6 \pm 6,7	0,7 \pm 0,7	1,1 \pm 1,1	11,5 \pm 4,6	3,1 \pm 3,5	18,3 \pm 12,2
Furosemida i.v. (1 mg/kg)									
0-30	—	6,07 \pm 0,46	18,7 \pm 11,8	25,7 \pm 8,1	7,8 \pm 3,9	11,6 \pm 5,6	31,6 \pm 11,2	—	—
30-60	—	5,58 \pm 0,53	17,0 \pm 8,1	27,8 \pm 5,7	6,3 \pm 2,5	9,8 \pm 2,7	30,4 \pm 8,8	—	—
60-120	—	5,09 \pm 0,43	16,8 \pm 6,4	26,9 \pm 8,7	2,8 \pm 1,4	4,8 \pm 2,3	21,7 \pm 8,6	—	—
120-180	—	5,22 \pm 0,31	12,8 \pm 5,0	18,4 \pm 10,9	0,5 \pm 0,5	1,1 \pm 0,9	12,2 \pm 6,7	8,6 \pm 5,9	32,5 \pm 18,6
Valor medio *	120 \pm 32								
Valor extremo **	—	4,96 \pm 0,32	22,7 \pm 10,7	30,9 \pm 8,0	8,4 \pm 3,5	12,6 \pm 4,9	35,4 \pm 8,9	—	—

UpH = pH orina; U_{TA}V, U_{NH₄}V = excreción urinaria de acidez titulable y de amonio, respectivamente; EF_{Na}, EF_{Cl}, EF_K = excreción fraccional de sodio, de cloro y de potasio, respectivamente; ARP = actividad de renina plasmática; P aldo = concentración plasmática de aldosterona.

* Valor medio de todos los períodos.

** Valor medio de los valores extremos obtenidos en cada individuo.

sión del amonio. Es interesante señalar que la furosemida también inhibe la absorción activa de amonio en el asa ascendente de Henle al inhibir el cotransporte apical Na-NH₄-2 Cl²⁶. Este hecho debería provocar una disminución de la excreción urinaria de amonio al reducir la concentración del mismo en la médula renal y, por lo tanto, su secreción a nivel del túbulo colector. Sin embargo, el estímulo ejercido sobre su secreción parece ser capaz de compensar esta disminución del reciclaje medular.

Estas propiedades de la furosemida han permitido diseñar una prueba de acidificación urinaria basada en los mismos principios por los que se utilizaba la infusión de sulfato sódico, es decir, la estimulación pasiva de la secreción de hidrógeno en túbulo colector²⁷⁻³³. Además, la administración aguda de furosemida permite estudiar simultáneamente el estado funcional del eje renina-aldosterona³⁴.

El protocolo técnico³⁵ comporta, tras la recogida de una orina basal, la administración i.v. de furosemida (1 mg/kg) y la recogida posterior de la orina cada treinta minutos durante un período mínimo de tres horas. Las orinas se obtienen por micción espontánea. Asimismo se obtienen dos muestras de sangre antes y ciento ochenta minutos después de la administración de la droga. Se ha recomendado también la administración oral de furosemida²⁸; pero este protocolo tiene el inconveniente de no estimular suficientemente el eje renina-aldosterona³².

La tabla III muestra nuestros resultados en 20 niños normales de edad comprendida entre dos y catorce años, que son semejantes a los resultados obtenidos en el adulto^{28, 29}. El pH urinario desciende de manera brusca y alcanza un valor mínimo promedio de 4,96, al tiempo que se produce una elevación moderada de la excreción de amonio. Es importante señalar que mientras la kaliuresis y la natriuresis se estimulan inmediatamente y alcanzan valores máximos durante los primeros treinta minutos que siguen a la administración de furosemida, la acidificación urinaria no se produce hasta transcurridos ciento veinte

minutos en el niño o incluso más tarde en el adulto²⁹. Este retraso de la acidificación en relación con el efecto salurético puede ser debido tanto a un fenómeno de dilución de la concentración urinaria de hidrógeno en la fase inicial, como a la débil capacidad inhibitoria de la anhidrasa carbónica que posee la furosemida y que es más importante inmediatamente después de administrada la droga³².

La prueba de administración aguda de furosemida es especialmente útil para estudiar la patofisiología de la acidosis tubular renal (ATR) distal. En un estudio de 13 pacientes adultos con ATR distal, Battle³² encontró tres tipos de respuesta renal a la furosemida: en seis pacientes con la variedad hiperkaliémica la furosemida fue incapaz de estimular tanto la acidificación urinaria como la kaliuresis, lo que sugería la presencia de un trastorno en la generación de la diferencia de voltaje luz-negativo. En cinco pacientes con la variedad clásica de ATR distal, la furosemida no estimuló la acidificación urinaria, pero sí fue capaz de provocar un aumento de la kaliuresis, lo que indicaba la existencia de un defecto selectivo en la bomba de protones. Finalmente, en dos pacientes también afectados de la variedad clásica la respuesta fue completamente normal, lo que permitía concluir que el túbulo colector cortical era funcionalmente normal y que el defecto de acidificación se situaba, probablemente, en el túbulo colector medular.

EXCRECIÓN RENAL DE POTASIO

La estimulación de la excreción renal de potasio que inducen muchos diuréticos no es, por lo general, un efecto directo, sino que se debe a un aumento del flujo tubular en túbulos distal y colector cortical, donde tiene lugar la secreción de potasio³⁶. La furosemida parece poseer también una capacidad de estimular directamente la kaliuresis a través de su acción inhibitoria sobre la reabsorción de potasio en el asa ascendente de Henle³⁷.

Es bien conocido que cuando aumenta el flujo urinario en los segmentos distales se produce un aumento de la secreción de potasio a dicho nivel. El modelo actualmente aceptado de regulación celular comporta la entrada de potasio en las células principales por la acción de la Na,K-ATPasa de la membrana basolateral, y su salida pasiva a la luz tubular facilitada por la diferencia de voltaje transepitelial luz-negativo y el gradiente favorable de concentración³⁸. Esta secreción de potasio tiene lugar a través de canales conductivos que se inhiben por el bario y se activan por el calcio^{39, 40}. La entrada de sodio en la célula a través de la membrana luminal provoca la electronegatividad de la luz tubular y facilita la salida de potasio^{41, 42}. Debe recordarse que estos procesos celulares están directamente influenciados por diversos factores hormonales, especialmente por la aldosterona y la hormona antidiurética. Situaciones en las que exista una estimulación de la secreción de aldosterona o una inhibición de la secreción de hormona antidiurética pueden exagerar o disminuir, respectivamente, el efecto de una droga diurética sobre la secreción renal de potasio³⁶.

Furosemida. Ya se ha mencionado que la furosemida (y otros diuréticos de asa) posee una importante acción kaliurética, que se debe tanto a la inhibición del cotransporte Na-K-2 Cl en el asa ascendente de Henle como a la estimulación de la secreción de potasio en túbulos distal y colector cortical. Los diuréticos de asa conducen también a una disminución del gradiente osmolar medular, que, a su vez, induce una disminución de la absorción de agua en el asa descendente de Henle y un aumento del flujo urinario en asa ascendente y segmentos distales³⁶.

El estudio de la secreción renal de potasio se efectúa mediante el protocolo de administración aguda ya mencionado. Como se observa en la tabla III, el valor máximo de kaliuresis se produce ya dentro de los primeros treinta minutos que siguen a la administración de furosemida, alcanzando un pico máximo de excreción fraccional del 35 %. Cuando se valora este resultado debe siempre recordarse que la excreción fraccional de potasio guarda una estrecha relación con la filtración glomerular, es decir, la excre-

ción fraccional de potasio se eleva exponencialmente a medida que la filtración glomerular disminuye. Ya que muchos enfermos con hiperkaliemia de origen renal que son sometidos a esta prueba exhiben también grados variables de insuficiencia renal, es necesario que los valores de excreción fraccional de potasio, antes y después de la administración de furosemida, se relacionen con el valor correspondiente de filtración glomerular. En la figura 2 se presentan los resultados obtenidos por nosotros en 39 niños normokaliémicos con grados variables de función glomerular³⁵.

La prueba de administración aguda de furosemida está especialmente indicada en el estudio de pacientes con hiperkaliemia mantenida sospechosos de presentar un hipoaldosteronismo hiporreninémico⁴³ o una falta de respuesta tubular renal a la aldosterona⁴⁴. La posibilidad de estudiar simultáneamente el eje renina-aldosterona hace que esta prueba sea especialmente útil.

Acetazolamida. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también estimulan la secreción distal de potasio a través de un aumento del flujo urinario. Además, la llegada masiva de bicarbonato al túbulo distal y túbulo colector cortical provoca un aumento de la electronegatividad de la luz tubular y facilita la secreción pasiva de potasio. La disminución obligada de la concentración intraluminal de cloro puede también estimular la secreción de potasio a través del sistema distal de cotransporte Cl-K⁴⁵. La inhibición de la anhidrasa carbónica presente intracitoplásmicamente alcaliniza la célula, estimulando también la secreción de potasio, pero este efecto es probablemente menor en comparación con los antes mencionados⁴⁶.

La prueba de administración aguda de acetazolamida comporta la recogida de orina durante un período basal, la administración i.m. o i.v. de 500 mg/1,73 m² de acetazolamida y la recogida posterior de orina cada treinta minutos durante un período total de tres horas. En la tabla IV se resumen los resultados obtenidos por nosotros en 11 niños normales de edad comprendida entre cinco y quince años. Puede observarse que la acetazolamida produ-

Tabla IV. Respuesta renal a la administración aguda de acetazolamida (media ± DE)

Tiempo	Ccr ml/min/1,73 m ²	UpH	EF _{HCO₃} %	EF _{Na} %	EF _{Cl} %	EF _K %
Valor basal	—	5,83±0,40	0,03±0,06	0,2±0,2	0,6±0,5	9,1±4,4
Acetazolamida i.m. (500 mg/1,73 m ²)						
Valor medio *	114±8					
Valor extremo **	—	7,73±0,25	6,1±2,9	1,1±0,8	0,8±0,8	39,0±11,7

UpH = pH orina; EF_{HCO₃}, EF_{Na}, EF_{Cl}, EF_K = excreción fraccional de bicarbonato, sodio, cloro y potasio, respectivamente.

* Valor medio de todos los periodos.

** Valor medio de los valores extremos obtenidos en cada individuo.

ce un importante aumento de la excreción fraccional de potasio que alcanza un valor máximo promedio de 39 %, superior incluso al obtenido tras administración aguda de furosemida. Aunque esta prueba se ha utilizado también en el estudio de pacientes hiperkaliémicos^{44, 47}, el hecho de que no permita el estudio simultáneo de la capacidad de acidificación renal hace que su uso ofrezca menos interés que el de la furosemida. Debe mencionarse en este sentido que la antigua propuesta de utilizar la prueba de acetazolamida en el estudio de la acidosis tubular renal⁴⁸ se ha mostrado de escasa utilidad, ya que incluso pacientes con deficiencia genética de anhidrasa carbónica II pueden presentar una respuesta positiva a la administración de acetazolamida⁴⁹.

Tiacidas. La administración aguda de clorotiacida provoca también un aumento de la kaliuresis, como se muestra en la tabla II. Sin embargo, no ofrece especiales ventajas en relación con la prueba de administración de furosemida.

Bibliografía

- Laski ME: Diuretics: mechanisms of action and therapy. *Seminars Nephrol* 6:210-223, 1986.
- Seldin DW: Localization of diuretic action. En *Modern Diuretic Therapy*. Excerpta Medica, pp. 99-111. Amsterdam, 1972.
- Danovitch GM: Clearance methodology in the study of the function of the distal tubule. *Renal Physiol* 1:56-60, 1978.
- Rodríguez Soriano J y Vallo A: Clearance methodology in the study of tubular handling of water and sodium. En *Hypertension, Fluid-Electrolytes and Tubulopathies*. Ed. por J. Strauss, Martinus Nijhoff Publishers, 41-51, La Haya, 1982.
- Berliner RW y Davidson DG: Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 36:1416-1427, 1957.
- Jamison RL, Buerkert J y Lacy F: A micropuncture study of collecting tubule function in rats with hereditary diabetes insipidus. *J Clin Invest* 50:2444-2452, 1971.
- Reeves WB y Molony DA: The physiology of diuretic action. *Seminars Nephrol* 8:225-233, 1988.
- Bartoli E, Satta A, Faedda R, Olmeo NA, Soggia G y Branca GF: A furosemide test in the functional evaluation of the human nephron in vivo. *J Clin Pharmacol* 23:56-64, 1983.
- Bartoli E, Satta A, Faedda R, Branca GF y Contu B: In vivo measurements of segmental Na and water transport by furosemide. En *Diuretics*. Ed. por J. B. Puschett, Elsevier Science Publishing, pp. 361-363. New York, 1984.
- Rombolà G, Colussi G, De Ferrari ME, Surian M, Malberti F y Minetti L: Clinical evaluation of segmental tubular reabsorption of sodium and fluid in man: lithium vs free water clearances. *Nephrol Dial Transplant* 2:212-218, 1987.
- Thomsen K: Li clearance: A new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 37:217-223, 1984.
- Zoccali C, Bartoli E, Curatola G y Maggiore Q: The renal tubular defect of Bartter's syndrome. *Nephron* 32:140-148, 1982.
- Bartoli E, Satta A, Faedda R, Olmeo NA, Soggia G y Branca GF: Reabsorption by different segments of the human nephron in the hepatorenal syndrome. *Ital J Gastroenterol* 16:201-205, 1984.
- Satta A, Faedda R, Branca GF, Olmeo NA, Soggia G y Bartoli E: Effect of prostaglandins blockade on Na transport by different segments of human nephron. *Panminerva Med* 26:149-155, 1984.
- Satta A, Faedda R, Olmeo NA, Soggia G, Branca GF y Bartoli E: Studies on the nephron segment with reduced sodium reabsorption during starvation natriuresis. *Renal Physiol* 7:283-292, 1984.
- Satta A, Faedda R, Branca GF, Olmeo NA, Soggia G y Bartoli E: Effect of demeclocycline on the renal tubule of patients with cirrhosis of the liver. *Panminerva Med* 26:273-278, 1984.
- Rodríguez Soriano J, Vallo A y Domínguez MJ: «Chloride-shunt» syndrome: an overlooked cause of renal hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 3:113-121, 1989.
- Sutton RAL, Mavichak V y Wilkins GE: Bartter's syndrome with hypocalciuria. A distal tubular defect? *Clin Res* 33:85, 1985.
- Costanzo LS: Mechanism of action of thiazide diuretics. *Seminars Nephrol* 8:234-241, 1988.
- Puschett JB, Greenberg A, Mitro R, Piraino B y Walla R: Variant of Bartter's syndrome with a distal rather than loop of henle defect. *Nephron* 50:205-211, 1988.
- Laski ME y Kurtzman NA: Characterization of acidification in cortical and medullary collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest* 72:2050-2059, 1983.
- Stone KD, Seldin DW, Kokko JP y Jacobson HR: Mineralocorticoid modulation of rabbit medullary collecting duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 72:77-83, 1983.
- Hropot M, Fowler N, Karlmark B y Giebisch G: Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477-489, 1985.
- DuBose TD y Good DW: Effect of diuretics on renal acid-base transport. *Seminars Nephrol* 8:282-294, 1988.
- Kleyman TR y Cragoe EJ, Jr: The mechanism of action of amiloride. *Seminars Nephrol* 8:242-248, 1988.
- Good DW, Knepper MA y Burg MB: Ammonia and bicarbonate transport by thick ascending limb of rat kidney. *Am J Physiol* 247:F35-F44, 1984.
- Rodríguez Soriano J, Vallo A, Castillo G y Oliveros R: Defect in urinary acidification in nephrotic syndrome and its correction by furosemide. *Nephron* 32:208-313, 1983.
- Tarka J, Kurtzman NA y Battle DC: Clinical assessment of urinary acidification using a short test with oral furosemide. *Kidney Int* 23:137, 1983.
- Rastogi SP, Crawford C, Wheeler R, Flanigan W y Arruda JAL: Effect of furosemide on urinary acidification in distal renal tubular acidosis. *J Lab Clin Med* 104:271-282, 1984.
- Rastogi S, Bayliss JM, Nascimento L y Arruda JAL: Hyperkalemic renal tubular acidosis: effect of furosemide in humans and rats. *Kidney Int* 28:801-807, 1985.
- Stine KC y Linshaw MA: Use of furosemide in the evaluation of renal tubular acidosis. *J Pediatr* 107:559-562, 1985.
- Battle DC: Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546-554, 1986.
- Battle DC: Sodium-dependent urinary acidification in patients with aldosterone deficiency and in adrenalectomized rats: Effect of furosemide. *Metabolism* 35:852-860, 1986.
- Kaplan NM, Kem DC, Holland OB, Kramer NJ, Higgins J y Gómez-Sánchez C: The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann Intern Med* 84:639-645, 1976.
- Rodríguez Soriano J y Vallo A: Renal tubular hyperkalemia in childhood. *Pediatric Nephrology* 2:498-509, 1988.
- Velázquez H y Giebisch G: Effect of diuretics on specific transport systems: potassium. *Seminars Nephrol* 8:295-304, 1988.
- Tannen RL y Gerrits L: Response of the renal K⁺ conserving mechanism to kaliuretic stimuli: evidence for a direct kaliuretic effect by furosemide. *J Lab Clin Med* 107:176-184, 1986.

38. Stanton B y Giebisch G: Mechanisms of urinary potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 5:100-120, 1981.
39. Hunter M, Lopes AG, Boulpaep E y Giebisch G: Regulation of single potassium ion channels from apical membrane of rabbit collecting tubules. *Am J Physiol* 251:F725-F733, 1986.
40. Findt G y Palmer LG: Ca-activated K channels in apical membranes of mammalian CCT, and their role in K secretion. *Am J Physiol* 252:F458-F467, 1987.
41. Good DW y Wright FS: Luminal influences on potassium secretion: transepithelial voltage. *Am J Physiol* 239:F289-F298, 1980.
42. Stokes JB: Potassium secretion by cortical collecting tubules: relation to sodium absorption, luminal sodium concentration, and transepithelial voltage. *Am J Physiol* 241:F395-F402, 1981.
43. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Sanjurjo P, Castillo G y Oliveros R: Hyporeninemic hypoaldosteronism in children with chronic renal failure. *J Pediatr* 109:476-482, 1986.
44. Arruda JAL, Batlle DC, Sehy T, Roseman MK, Boronowski RL y Kurtzman NA: Hyperkalemia and renal insufficiency: role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am J Nephrol* 1:160-167, 1981.
45. Ellison DH, Velázquez H y Wright FS: Mechanisms of sodium, potassium and chloride transport by the renal distal tubule. *Miner Electrolyte Metab* 13:422-432, 1987.
46. Malnic G, De Mello Aires M y Giebisch G: Potassium transport across renal distal tubules during acid-base disturbances. *Am J Physiol* 221:1192-1207, 1971.
47. Batlle DC, Arruda JAL y Kurtzman NA: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N England J Med* 304:373-380, 1981.
48. Webster GD, Huth EJ, Elkinton JR y McCance RA: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. II. The quantitative response to the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide. *Am J Med* 29:576-581, 1960.
49. Sly WS, Whyte MP, Krupin T y Sundaram V: Positive renal response to intravenous acetazolamide in patients with carbonic anhydrase II deficiency. *Pediatr Res* 19:1033-1036, 1985.