

Utilización de diuréticos en las alteraciones hidroelectrolíticas

D. Rodríguez Puyol, I. Duque y S. Lamas

Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Alcalá de Henares.

Probablemente los problemas más importantes que se asocian a la utilización clínica de diuréticos, considerándolos globalmente, tienen que ver con las profundas alteraciones que son capaces de inducir en la composición hidroelectrolítica del medio interno. No obstante, en algunas ocasiones estos efectos indeseables pueden ser utilizados de forma ventajosa, con el fin de revertir situaciones patológicas caracterizadas por un desequilibrio en la proporción o distribución del agua y los electrólitos del medio interno. El análisis de estas situaciones va a constituir el objetivo fundamental de la presente exposición. Pero además existen algunas condiciones patológicas bien definidas, que cursan con alteraciones hidroelectrolíticas, y en las que los diuréticos pueden utilizarse de forma diagnóstica en determinadas pruebas específicas. Con el fin de ser exhaustivos en la valoración del tema planteado por el título de esta revisión, se hará un breve comentario final de estos aspectos.

La tabla I recoge las alteraciones hidroelectrolíticas en las que, con mayor o menor frecuencia, se ha propuesto la utilización terapéutica de diuréticos y las contadas circunstancias en las que los diuréticos se utilizan, en el contexto de determinadas alteraciones hidroelectrolíticas, con finalidades diagnósticas. Todas ellas van a ser comentadas a continuación, haciendo especial énfasis en los mecanismos determinantes de la utilidad del tratamiento diurético.

Hiponatremia

Desde un punto de vista fisiopatológico, e independientemente de la etiología del proceso, la hiponatremia se genera por un exceso, absoluto o relativo, de H₂O en el compartimento plasmático. Así pues, su tratamiento, en la mayor parte de los casos, se puede realizar restringiendo razonablemente el aporte acuoso a los pacientes. Existen, no obstante, situaciones en las que las concentraciones plasmáti-

cas de Na⁺ alcanzan niveles problemáticos que, sobre todo a través de la inducción de importantes alteraciones neurológicas, pueden comprometer seriamente la vida de los pacientes. Esto suele ocurrir con concentraciones inferiores a 115 mmol/l, siendo ya peligrosas las comprendidas entre 115-125 mmol/l. En estas circunstancias, que deben ser siempre evaluadas en el contexto clínico de cada paciente, puede ser deseable elevar moderadamente la natremia hasta un límite en el que el tratamiento conservador con simple restricción acuosa resulte más seguro¹.

La administración de salino hipertónico con respecto al plasma podría ser una aproximación terapéutica eficaz, y de hecho así resulta en muchos casos. No obstante, existen circunstancias especiales que hacen que en ocasiones este tratamiento no sea recomendable. En el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) existe un cierto grado de expansión del volumen intravascular, por lo que el salino infundido induce una natriuresis muy marcada que determina que la infusión sea ineficaz. Por otra parte, la hiponatremia se genera muchas veces en pacientes con un hiperaldosteronismo secundario y un aumento en el espacio extracelular en forma de acúmulo hidroelectrolítico a diversos niveles, no siendo deseable realizar balances positivos de Na⁺. En estas circunstancias los potentes diuréticos del asa pueden resultar muy útiles¹.

Estos diuréticos, cuyo efecto fundamental es el bloqueo del mecanismo de cotransporte de Cl⁻, Na⁺ y K⁺ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle², interfieren de esta forma con los mecanismos de generación de agua libre, produciendo unas orinas isotónicas con respecto al plasma. Si en las situaciones de hiponatremia severa se combina la administración de salino hipertónico con respecto al plasma, que asegurará la entrada de una solución hipertónica hacia el compartimento plasmático, con la administración de diuréticos del asa, capaces de favorecer la eliminación del sodio aportado en forma de una solución de características similares a las plasmáticas en ese momento, es decir, hipotónica, se puede conseguir una corrección de la natremia, con un balance negativo de agua y equilibrado de sodio³.

De forma práctica la hiponatremia severa puede

Correspondencia: Dr. Diego Rodríguez Puyol.
Sección de Nefrología.
Hospital Universitario.
Alcalá de Henares.
28880 Madrid.

Tabla I. Utilización de diuréticos en las alteraciones hidroelectrolíticas

1.	Utilización terapéutica:
1.1.	Alteraciones en el manejo del Na ⁺ y H ₂ O: Hiponatremia. Diabetes insípida nefrogénica.
1.2.	Alteraciones en el manejo del K ⁺ : Hipopotasemia. Hiperpotasemia.
1.3.	Alteraciones en el equilibrio ácido base: Acidosis tubular proximal. Acidosis tubular tipo IV. Alcalosis metabólica.
1.4.	Alteraciones en los iones divalentes: Hipercalcemia. Hipercalciuria.
2.	Utilización diagnóstica:
2.1.	Estimulación de renina con furosemida.
2.2.	Valoración de la capacidad de acidificación distal.

ser manejada mediante la administración simultánea de suero salino, fisiológico o hipertónico, y diuréticos del asa a dosis suficientes para producir un incremento significativo de la diuresis, monitorizando cuidadosamente las pérdidas urinarias de Na⁺, ajustando las tasas de infusión de líquidos y las dosis de diuréticos para obtener en todo momento un balance equilibrado de Na⁺:

Diabetes insípida nefrogénica

Desde un punto de vista clínico, el problema más importante que se asocia a esta patología es un cuadro de polidipsia y poliuria más o menos importante. Ocasionalmente, y sobre todo en niños o pacientes comprometidos, los mecanismos voluntarios de control de la osmolaridad, es decir, la ingesta de líquidos, pueden fracasar, con lo que se puede producir una cierta reducción del volumen plasmático, con hipernatremia y deshidratación intracelular. Independientemente del manejo de estas situaciones agudas, el cuadro de poliuria/polidipsia puede resultar problemático, y ocasionalmente amenazador, por lo que conviene mejorarlo en lo posible. En este contexto se han utilizado diversas terapéuticas, una de las cuales han sido los diuréticos⁴.

Los diuréticos, a través de una depleción del volumen extracelular, van a condicionar un incremento crónico y mantenido de la reabsorción proximal de Na⁺. Esta reabsorción condiciona, de forma secundaria, un incremento en la reabsorción de H₂O por parte de estos segmentos proximales, con lo que cuantitativamente el manejo tubular de fluidos se invierte: los segmentos proximales, sin relación alguna con el fenómeno patológico inherente a la diabetes insípida, reabsorben la mayor cantidad de fluido, pasando los segmentos distales a ocupar un papel más secundario. El resultado final es una disminución de

la poliuria, simplificándose el tratamiento de estos pacientes^{5, 6}.

Teóricamente, cualquier diurético, excepto los de acción predominantemente proximal, puede resultar adecuado para tratar esta patología. No obstante, la prescripción de los mismos debe ir encaminada a conseguir un efecto mantenido, con una dosificación cómoda y unos efectos secundarios mínimos. En este sentido, los que han gozado de mayor popularidad han sido las tiazidas.

Hipopotasemia

Determinados diuréticos, como la espironolactona, el triamterene y el amiloride, tienen una capacidad comprobada de ahorrar potasio, lo que los convierte en herramientas terapéuticas útiles en determinadas situaciones clínicas, cuya revisión exhaustiva no vamos a efectuar aquí⁷.

Aunque su mecanismo íntimo de acción es diferente⁷⁻¹⁰, todos ellos condicionan una disminución en la reabsorción de Na⁺ por parte de los segmentos distales de la nefrona (porciones distales del túbulo contorneado distal, túbulo colector, túbulo colector cortical), impidiendo la generación de un gradiente electronegativo hacia la luz tubular, con la subsiguiente disminución en la secreción tubular de K⁺ y H⁺ a esos niveles⁷⁻¹⁰. No obstante, y a pesar de que todos estos diuréticos podrían emplearse indistintamente en casi todas aquellas situaciones que requieren un ahorro de potasio, la práctica clínica y determinadas sutiles diferencias han ido restringiendo o «especializando» su uso en ciertas situaciones. Así, la espironolactona tiende a emplearse en la hipopotasemia ligada a estados de hiperaldosteronismo primario o secundario, no siempre con éxito, pudiendo los otros dos diuréticos ahorradores de K⁺ constituir alternativas eficaces. En el caso del hiperaldosteronismo primario existe una razón adicional que puede justificar el uso preferente de espironolactona: se ha demostrado que la síntesis suprarrenal de aldosterona es inhibida por altas dosis de este compuesto⁹, con lo que, junto a un efecto bloqueante tubular, se añadiría una disminución de la producción hormonal, incrementando de esta forma la eficacia del tratamiento. Dentro de las situaciones caracterizadas por un hiperaldosteronismo secundario, la utilización de la espironolactona ha gozado de gran popularidad en el manejo de los pacientes cirróticos con ascitis, con normo o hipokaliemia. No obstante, no existen bases farmacológicas suficientes para preferir el uso de este diurético a otros ahorradores de K⁺, y sí inconvenientes significativos de orden farmacocinético (larga vida media que puede dificultar la reversión de una posible hiperkaliemia inducida) y de aparición de efectos secundarios.

El amiloride y el triamterene son comúnmente uti-

lizados en asociación con tiazidas en la hipertensión esencial para prevenir la hipopotasemia inducida por este último fármaco. El amiloride ha sido empleado con éxito en la hipocalcemia de algunos pacientes con síndrome de Bartter y el triamterene en otro síndrome de contexto fisiopatológico antagónico, como el síndrome de Liddle. El caso de este síndrome es muy particular, ya que la espironolactona resulta totalmente ineficaz, mientras que los otros diuréticos distales pueden ser empleados satisfactoriamente. Ello es debido a la propia fisiopatología del proceso, que se caracteriza por una hiperreabsorción de Na^+ en los segmentos tubulares distales, con unos niveles de aldosterona disminuidos; evidentemente, el bloqueo del efecto de la aldosterona, dependiente de la espironolactona, no modifica en absoluto las características del proceso, mientras que tanto el triamterene como el amiloride, al disminuir la reabsorción incrementada de Na^+ , van a resultar eficaces¹¹.

Hiperpotasemia

El empleo de diuréticos en la hiperpotasemia aguda o crónica no es una práctica terapéutica extendida. No obstante, la capacidad de algunos diuréticos de asa, como el ácido etacrínico o la furosemida para aumentar el aclaramiento de potasio¹²⁻¹⁴, puede ser aprovechada en situaciones de insuficiencia renal aguda o crónica, siempre que exista algo de filtrado glomerular conservado¹². Existe una situación especial, el hipoaldosteronismo hiporeninémico, que cursa con una hiperpotasemia desproporcionada para el grado de insuficiencia renal, en la que los diuréticos del asa resultan muy útiles y que será comentada posteriormente.

Acidosis tubular proximal

Este tipo de acidosis se caracteriza por una alteración funcional del túbulo proximal, que es incapaz de retener adecuadamente el bicarbonato filtrado^{15, 16}. Aunque habitualmente sus consecuencias patológicas son mucho menos importantes que las que tienen lugar en la acidosis tubular distal, ocasionalmente, sobre todo en niños, es deseable lograr una corrección razonable de las alteraciones del equilibrio ácido-base. Para ello es preciso administrar bicarbonato, sódico o potásico, a dosis elevadísimas, lo que dificulta el tratamiento.

La reabsorción proximal de bicarbonato se encuentra acoplada, por lo menos en parte, a la reabsorción de Na^+ en los segmentos tubulares proximales. El incremento en esta reabsorción sódica puede condicionar, en mayor o menor grado, un aumento de la reabsorción de bicarbonato. Por ello se han utilizado, de forma crónica, diuréticos junto con la administración oral de bicarbonato para el tratamiento de la acidosis tubular proximal. Al estimular, de for-

ma secundaria a la depleción de volumen que producen, la reabsorción proximal de Na^+ minimizan el defecto funcional característico de este tipo de acidosis, permitiendo una disminución en las dosis de bicarbonato, con lo que resulta más sencillo y eficaz el manejo de determinados pacientes¹⁷.

Acidosis tubular renal tipo IV

El defecto fundamental que caracteriza este tipo de acidosis es un déficit, más o menos importante, de aldosterona o una deficiente respuesta tubular a la misma. Cursa con una acidosis metabólica, asociada frecuentemente a hiperpotasemia, con un manejo tubular de bicarbonato y de la excreción neta de ácidos adecuada. Su indicación terapéutica viene condicionada más por la citada hiperpotasemia que por la propia acidosis.

La forma más frecuente, y en la que los diuréticos resultan un tratamiento eficaz en algunas ocasiones, es el llamado hipoaldosteronismo hiporeninémico^{18, 19}. Se caracteriza este síndrome por la presencia de acidosis e hiperpotasemia en pacientes con un grado de insuficiencia renal que no justifica las citadas alteraciones hidroelectrolíticas. Aunque su mecanismo patogénico no está del todo claro, parece que estos pacientes tienen un déficit de renina, como consecuencia probablemente de un cierto grado de daño estructural del aparato yuxtaglomerular junto con una cierta inhibición funcional de la misma en el contexto de una discreta expansión de volumen extracelular. La falta de renina condiciona una liberación disminuida de aldosterona, produciendo así las alteraciones metabólicas descritas¹⁸⁻²¹.

Se ha propuesto que la 9-alfa-fluorhidrocortisona podría ser el tratamiento específico de los pacientes con este síndrome. No obstante, su utilización conlleva una serie de problemas no siempre fáciles de resolver^{19, 20}. El más importante es la acusada retención hidroelectrolítica inducida por este mineralocorticoide sintético, ya que los pacientes con hipoaldosteronismo hiporeninémico suelen tener un cierto grado de expansión de volumen, siendo hipertensos en muchos casos. Unos problemas similares podrían asociarse a la utilización de bicarbonato con el fin de corregir la acidosis y redistribuir el potasio: su administración implica necesariamente un incremento en el aporte de sodio, con la subsiguiente sobrecarga de volumen. En este contexto se ha propuesto que la administración concomitante de diuréticos potentes, fundamentalmente diuréticos del asa, puede contrarrestar estos efectos indeseables, mejorando metabólicamente a los pacientes. Pero además a veces los propios diuréticos pueden resultar eficaces de forma aislada: debido a la depleción de volumen que producen, son capaces de estimular, por lo menos parcialmente, la síntesis de renina, con lo que mejoraría

la hiporeninemia²¹. Esto, asociado a las alteraciones intrínsecas tubulares, aumento en la excreción neta de K^+ y de H^+ que producen, hacen que puedan constituir en ocasiones un buen arma terapéutica.

Como ya se ha comentado anteriormente, los diuréticos más apropiados son los diuréticos del asa. Como indicación, la más importante, sin duda alguna, es la hiperpotasemia, ya que la acidosis frecuentemente no constituye un problema muy severo para estos pacientes.

Alcalosis metabólica

El tratamiento de la alcalosis metabólica se realiza, en la mayor parte de los casos, corrigiendo la causa que la produce, fundamentalmente la depleción de volumen. En casos muy severos, en los que sea preciso corregir rápidamente esta alteración, se puede recurrir a la infusión intravenosa de soluciones ácidas. No obstante, existe un grupo de diuréticos que, por sus características especiales, podría ser utilizado en algunas ocasiones. Se trata de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Estos diuréticos, cuyo paradigma es la acetazolamida, tienen la propiedad, además de su efecto diurético, de producir un cierto grado de acidosis metabólica. Resultarían, pues, útiles en el tratamiento de la alcalosis metabólica, sobre todo en el contexto de pacientes edematosos, y generalmente en asociación con otros diuréticos. No obstante, su empleo es infrecuente en la clínica habitual²².

Hipercalcemia

Una de las maniobras más eficaces en el manejo de la hipercalcemia aguda de cualquier etiología es el empleo de diuréticos de asa, generalmente furosemida, junto a la infusión de cloruro sódico. La furosemida disminuye la reabsorción de calcio en la porción medular ascendente del asa de Henle y en los segmentos corticales de la porción gruesa del asa de Henle²³⁻²⁵. Es importante mantener la euvolemia durante el tratamiento y corregir los trastornos hidroelectrolíticos derivados del mismo, reponiendo adecuadamente Na^+ , K^+ y Mg^{++} , monitorizando los niveles de estos iones en plasma y orina. Es innecesario decir que en la hipercalcemia acompañada de fracaso renal agudo oligúrico esta pauta terapéutica está contraindicada.

Hiper calciuria

En la última década se ha venido preconizando el uso de las tiazidas en determinado tipo de litiasis renales y en la situación de hiper calciuria idiopática de cualquier origen²⁶. Aunque estudios controlados posteriores no mostraron un efecto beneficioso tan espectacular, parece claro que las tiazidas dismi-

nuyen la excreción de calcio estimulando su reabsorción en el túbulo contorneado distal e indirectamente en el túbulo proximal secundariamente a una reabsorción incrementada de Na^+ por contracción de volumen²⁷. Lo que no está establecido de forma definitiva es cuándo se debe iniciar tratamiento con este tipo de diuréticos en pacientes con litiasis renal, ya que la decisión debe tener en cuenta el número de episodios de cólicos renales expulsivos, la presencia o no de hiper calciuria acompañante, el posible ajuste a una dieta hiposódica que potenciaría el efecto de las tiazidas y los efectos secundarios de estas últimas. En pacientes en los que el uso de diuréticos tiazídicos está contraindicado, se ha propuesto la utilización de amiloride, que induce hipocalciuria por un mecanismo diferente²⁸.

Estimulación de la producción de renina con furosemida

Como en el caso de muchas otras hormonas, la valoración del sistema renina-angiotensina requiere la realización de estudios basales y con estimulación. En este contexto se ha desarrollado esta prueba, que suele combinar la administración de 40-80 mg de furosemida con dos-cuatro horas de ortostatismo.

Aunque tiene aplicaciones diversas, con una cierta frecuencia hay que emplearla en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, básicamente en los casos de alteraciones en las concentraciones plasmáticas de K^+ , ya sea hipopotasemia por hiper aldosteronismo, ya hiperpotasemia por hipoaldosteronismo hiporeninémico.

Valoración de la capacidad de acidificación distal

La valoración de la acidificación distal puede realizarse mediante diversos procedimientos. Una vez que se realiza el diagnóstico de acidosis tubular distal, conviene clarificar si el mecanismo básico de la misma es un funcionamiento insuficiente de la bomba de protones o una incapacidad del túbulo para mantener el gradiente de hidrogeniones generado. Para clarificar estos aspectos se suele proceder a la infusión de sulfato sódico que, aportando un exceso de SO_4^- a la luz tubular distal, es capaz de mantener el gradiente de hidrogeniones, pero no de resolver la baja funcionalidad de una bomba deficiente^{29, 30}.

Como alternativa a esta prueba se ha propuesto que la administración de furosemida puede funcionar de forma similar³¹. Dado que este diurético inactiva el cotransporte $Cl^-Na^+K^+$ en la porción ascendente gruesa del asa de Henle², hace que el Cl^- se comporte como un anión similar al SO_4^- , ya que el túbulo distal sería impermeable al mismo. Esta prueba, por su sencillez, está ganando popularidad progresivamente, sobre todo en pacientes pediátricos.

Bibliografía

1. Rose BD: Hypoosmolar states —hyponatremia. En *Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte Disorders*, p 385. McGraw-Hill, 1977.
2. Suki WN, Rector FC y Seldin DW: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J Clin Invest* 44:1458-69, 1965.
3. Hantman D, Rossier B, Zohlman R y Schrier RW: Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: an alternative to hypertonic saline. *Ann Intern Med* 79:551-556, 1973.
4. Bichet DG, Levi M y Schrier RW: Polyuria, dehydration, overhydration. En *The Kidney: Physiology and pathophysiology*, p. 951. Edited by DW Seldin y G Giebisch. Raven Press. New York, 1985.
5. Crawford JD y Kennedy GC: Chlorthiazide in diabetes insipidus. *Nature* 183:891-892, 1959.
6. Earley LE y Orloff J: The mechanism of antidiuresis associated with administration of chronic hydrochlorothiazide treatment in rats with diabetes insipidus. *J Clin Invest* 41:1998-1997, 1962.
7. Gopal Krishna G, Shulman MD y Narins RG: Clinical use of the potassium sparing diuretics. *Seminars in Nephrology* 8 (4):354-64, 1988.
8. Landau RL, Bergenstal DM y Lugibihe K: The metabolic effect of progesterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 15:1194-1215, 1955.
9. Tuck ML, Sowers JR y Fittingoff DB: Plasma corticosteroid concentration during spirinolactone administration: evidence for adrenal biosynthetic blockade in man. *J Clin Endocrinol Metab* 15:1057-1061, 1981.
10. Shackleton CR, Wong NLM y Sutton RAL: Distal (potassiumparing) diuretics. En *Diuretics: physiology, pharmacology and clinical use*. Ed. por JH Dirks y RAL Sutton, p. 117. Philadelphia, Saunders, 1986.
11. Nakada T, Koike H y Akiya T: Liddle's syndrome, an uncommon form of hyporeninemic hypoaldosteronism: Functional and histopathological studies. *J Urol* 137:636-641, 1987.
12. Kurtz I y Fine LG: Hyperkalemia. En *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. Ed. por RJ Glasscock, p. 6. BC Decker Inc., 1987.
13. Warnock DG y Eveloff J: Editorial Review. NaCl entry mechanisms across the luminal membrane of the renal tubule. *Am J Physiol* 242:F561, 1982.
14. Sanjad SA, Keenan BS y Hill LL: Renal hypoprostaglandinism, hypertension and type IV renal tubular acidosis reversed by furosemide. *Ann Intern Med* 99:624, 1983.
15. Sebastian A, McSherry E y Morris RC Jr: Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA). Its occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 50:231-243, 1971.
16. Sebastian A, McSherry E y Morris RC Jr: On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest* 50:231-243, 1971.
17. Callis L, Castelló F y Fortune G: Effect of hydrochlorothiazide on rickets and on renal tubular acidosis in two patients with cystinosis. *Helv Paediatr Acta* 25:602-619, 1970.
18. Schambelan M, Stockigt JR y Biglieri EG: Isolated hypoaldosteronism in adults. A renin-deficiency syndrome. *N Engl J Med* 287:573-78, 1972.
19. De Fronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic aldosteronism. *Kidney Int* 17:118-134, 1980.
20. Pérez GO, Lespier L, Jacobi J, Osler JR, Katz FH, Vaamonde CA y Fishman LM: Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch Int Med* 137:852-855, 1977.
21. Oh MS, Carroll HJ, Clemmons JE, Vagnucci AH, Levinson SP y Whang ESM: A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in adults. A renin-deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1166, 1974.
22. Leaf A, Schwartz WB y Relman AS: Oral administration of a potent carbonic anhydrase inhibitor («Diamox»). Changes in electrolyte and acid-base balance. *N Engl J Med* 250:759, 1954.
23. Bourdeau JE y Burg MB: Voltage dependence of calcium transport in thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 236:337-64, 1979.
24. Rocha A, Magaldi JB y Kokko JP: Calcium and phosphate transport in isolated segments of rabbit Henle's loop. *J Clin Invest* 59:975-983, 1977.
25. Suki WN, Rouse D, Ng RCK et al.: Calcium transport in the thick ascending limb of Henle: heterogeneity of function in the medullary and cortical segments. *J Clin Invest* 66:1004-1009, 1980.
26. Coe FL: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 87:404-409, 1977.
27. Costanzo LS y Windhager EE: Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule in the rat. *Am J Physiol* 235:492-506, 1978.
28. Costanzo LS: Comparison of calcium and sodium transport in early and late rat distal tubules. Effects of Amiloride. *Am J Physiol* 239:937-945, 1984.
29. Batlle DC, Sehy JT, Roseman MK, Arruda JAL y Kurtzman NA: Clinical and pathophysiological spectrum of acquired distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 20:389, 1981.
30. Schwartz WP, Jensen RL y Relman AS: Acidification of the urine and increased ammonia excretion without change in acid-base equilibrium: sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process. *J Clin Invest* 34:673, 1955.
31. Rastogi S, Bayliss JM, Nascimento L y Arruda JAL: Hyperkalemic renal tubular acidosis: effect of furosemide in human and in rats. *Kidney Int* 28:801-806, 1985.