

# Efecto bicarbonatúrico en la rata de un diurético inhibidor del transporte de bicarbonato: la xipamida

N. Esparza\* y J. Díez\*\*

\* Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. \*\* Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, y Departamento de Medicina Interna. Centro de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

## RESUMEN

Se han estudiado los efectos de la administración oral de xipamida sobre el volumen urinario y la excreción urinaria de bicarbonato, de otros electrolitos y de prostaglandinas en ratas conscientes. Veinticuatro horas después de su administración, la xipamida indujo un aumento significativo de la bicarbonaturia y de la natriuresis con respecto a sus valores basales (162 y 117%, respectivamente,  $p < 0,05$ ). La excreción fraccional de bicarbonato en las ratas tratadas con xipamida fue del 1,5%. Además, el pH urinario también aumentó significativamente tras su administración ( $7,2 \pm 0,1$  vs.  $0,1$ ,  $p < 0,001$ ). La excreción de bicarbonato permaneció elevada durante los tres primeros días después de la administración de la xipamida. La excreción urinaria de prostaglandinas no se modificó significativamente veinticuatro horas después de administrar la xipamida. Estos resultados indican que, junto a su efecto natriurético, la xipamida estimula la bicarbonaturia agudamente en la rata. De todo ello se sugiere que la xipamida podría modificar la reabsorción tubular de bicarbonato en la rata. Dicho efecto no parece estar mediado por las prostaglandinas renales.

Palabras clave: **Xipamida. Bicarbonaturia. Natriuresis. Prostaglandinas. Rata.**

## BICARBONATURIC EFFECT IN THE RAT OF AN INHIBITOR OF BICARBONATE TRANSPORT: XIPAMIDE

### SUMMARY

The effects of oral administration of xipamide on urinary volume, urinary excretion of bicarbonate, other electrolytes and prostaglandins were investigated in conscious rats. Twenty four hours after the administration of 0.428 mg/kg body weight of xipamide, bicarbonaturia and natriuresis increased significantly from control values (increase of 162 and 117 percent respectively,  $p < .05$ ). Fractional excretion of bicarbonate in rats treated

Recibido: 8-IV-91.  
En versión definitiva: 25-VII-91.  
Aceptado: 30-VIII-91.

Correspondencia: Dr. Javier Díez.  
Departamento de Medicina Interna.  
Centro de Investigaciones Biomédicas.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Navarra.  
Telefax: 948-175500.

with xipamide was of 1.5%. In addition, urinary pH increased after administration of the drug ( $7.2 \pm 0.1$  vs.  $9.0 \pm 0.1$ ,  $p < 0,001$ ). The excretion of bicarbonate remained increased during the first three days after administration of the drug. In addition, the excretion of prostaglandins did not experienced any significant change twenty four hours after administration of the drug. These results indicate that beside its well known nutriuretic effect, xipamide acutely stimulates bicarbonaturia in the rat. Our findings suggest that xipamide modifies tubular handling of bicarbonate in the rat and that this effect is not mediated by prostaglandins.

**Key words:** Xipamide. Bicarbonaturia. Natriuresis. Prostaglandins. Rat.

## Introducción

La xipamida es un derivado sulfamoilsalicílico cuyo sitio y mecanismo preciso de acción en la nefrona se ignora<sup>1</sup>. Como era de esperar de un derivado sulfamídico, la xipamida es capaz de inhibir débilmente a la anhidrasa carbónica<sup>2</sup>. Además, ha sido demostrado que *in vitro* la xipamida inhibe el intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$  presente en la membrana del eritrocito humano<sup>3</sup>. Por otro lado, durante los últimos años han sido identificados en las células tubulares renales los intercambiadores  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$ , tanto el dependiente como el independiente de  $\text{Na}^+$ <sup>4</sup>. Se ha demostrado que los agentes inhibidores de estos intercambiadores, como los derivados estilbenos, inhiben la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en distintos segmentos de la nefrona<sup>5</sup>. Por todo ello se podría especular que la inhibición de la anhidrasa carbónica y/o del transporte tubular de bicarbonato podrían estar involucrados en el efecto natriurético de la xipamida. En un intento de evaluar si la xipamida modifica la reabsorción tubular de bicarbonato, se ha investigado el efecto de la administración oral de xipamida sobre la excreción de bicarbonato y otros electrolitos en la rata. Además, dado que la síntesis renal de prostaglandinas puede estar implicada en las acciones tubulares de algunos diuréticos<sup>6</sup>, también se ha investigado el efecto de la xipamida sobre la excreción urinaria de prostaglandinas.

## Material y métodos

### Animales

Los experimentos se realizaron en 20 ratas Wistar macho de diez-veinte semanas y un peso de 200-250 g. Las ratas fueron distribuidas al azar en dos grupos de 10 animales. Las ratas del grupo I recibieron el vehículo oralmente, mientras que las ratas del grupo II fueron tratadas con xipamida oralmente. Las ratas fueron mantenidas en cajas metabólicas individuales con acceso libre al agua y a una dieta estándar durante las noventa y seis horas previas al experimento (período basal). La composición de la dieta estaba sujeta a las recomendaciones dietéticas de los nutrientes para ratas<sup>7</sup>.

### Mediciones bioquímicas

Para efectuar estas mediciones, las muestras de sangre se obtuvieron por punción de la vena dorsal de la cola y las muestras de orina de veinticuatro horas se recogieron en recipientes con tolueno. La determinación de electrolitos en suero y en orina se realizó mediante electrodos selectivos (Beckman CX 3). La creatinina sérica y urinaria se determinó por el método del ácido pícrico. El pH urinario se determinó por un método de rutina de nuestro laboratorio.

### Determinaciones hormonales

Para efectuar estas determinaciones se recogió orina de dos horas en recipientes que contenían acetilsalicilato de lisina (1 mg/ml). Las prostaglandinas urinarias (6-ceto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , el metabolito estable de la prostaciclina. PGE<sub>2</sub> y TXB<sub>2</sub>, el metabolito estable del tromboxano A<sub>2</sub>) fueron determinadas mediante radioinmunoensayo de las muestras previamente extraídas por HPLC según un método de rutina en nuestro laboratorio<sup>8</sup>. En breve, el procedimiento fue el siguiente: las muestras de orina fueron almacenadas a -20 °C hasta la determinación. Las prostaglandinas urinarias fueron medidas por radioinmunoensayo específico de cada fracción tras extracción mediante cromatografía líquida de alta resolución (previa extracción con ampollas SepPak C-18). Los antisueros para 6-ceto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  se obtuvieron de conejos de acuerdo con Kirton y cols.<sup>9</sup> y los antisueros para la PGE<sub>2</sub> fueron adquiridos al Instituto Pasteur (Francia). Las titulaciones de prostaglandinas se obtuvieron del Centro Radionuclear (Reino Unido), y las prostaglandinas estándar fueron donadas amablemente por el doctor J. E. Pike (Upjohn, USA). El radioinmunoensayo se realizó según el método de Salmon<sup>10</sup>. La reactividad cruzada de los antisueros a los títulos que se trabajó fueron las siguientes: 6-ceto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> : 100 % para 6-ceto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , 0,1 % para PGE<sub>2</sub> y 0,1 % para TxB<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub>: 100 % para PGE<sub>2</sub>, 0,1 % para 6-ceto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  y 0,1 % para TxB<sub>2</sub>; TxB<sub>2</sub>: 100 % para TxB<sub>2</sub>, 0,1 % para 6-ceto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  y 0,1 % para PGE<sub>2</sub>.

### Efecto de las sustancias estudiadas

La xipamida fue suministrada por Lácer, S. A. (Barcelona, España). Para estudiar su efecto sobre la excreción uri-

naria de electrólitos y prostaglandinas se administró una única dosis oral de 0,428 mg/kg de peso disuelta en etanol y agua destilada. Esta dosis es equivalente a la dosis media empleada en terapéutica humana<sup>1</sup> y ha sido demostrado que estimula significativamente la excreción urinaria de Na<sup>+</sup> en la rata<sup>11</sup>. Como vehículo se utilizó una dosis equivalente de etanol y agua destilada.

#### Estudios estadísticos

Todos los resultados se expresan como M ± EEM. Para el análisis de la significación estadística entre el grupo que recibía el placebo y el grupo tratado con xipamida se ha empleado el test de la t de Student para datos no pareados. Para el análisis de la significación estadística antes y después del tratamiento con xipamida se ha empleado el test de la t de Student para datos pareados. Se ha considerado estadísticamente significativa una p < 0,05.

#### Resultados

La tabla I recoge los parámetros urinarios medidos en la orina de las primeras veinticuatro horas tras la administración de vehículo o xipamida. Tras la administración del vehículo no se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros estudiados. Sin embargo, veinticuatro horas después de la administración de xipamida aumentaron significativamente tanto la natriuresis como la bicarbonaturia. El aumento en la excreción de bicarbonato se asoció a una alcalinización de la orina (pH urinario: 7,2 ± 0,1 vs. 9,0 ± 0,1, p < 0,001). La xipamida no modificó el aclaramiento de creatinina (0,65 ± 0,08 vs. 0,75 ± 0,17 ml × min<sup>-1</sup> × 100 g<sup>-1</sup> peso corporal). Bajo tratamiento con xipamida, la cantidad de bicarbonato excretada fue aproximadamente el 1,5 % de la carga filtrada.

Como se muestra en la tabla II, la excreción de bicarbonato permaneció elevada durante los tres días siguientes a la administración de la xipamida. La bicarbonaturia

**Tabla I.** Efecto de una dosis de vehículo o de xipamida sobre la composición hidroelectrolítica de la orina veinticuatro horas tras su administración oral

Condición	Electrólitos urinarios				
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	Diuresis
Basal .....	13,8 ± 0,9	57,0 ± 5,0	26,8 ± 2,5	10,2 ± 0,8	6,0 ± 1,0
Vehículo .....	12,8 ± 2,2	72,2 ± 0,6	31,8 ± 1,5	12,4 ± 1,6	7,0 ± 1,0
Basal .....	18,0 ± 1,2	77,5 ± 6,0	32,7 ± 2,9	7,4 ± 1,2	4,3 ± 0,5
Xipamida .....	39,1 ± 4,4*	92,3 ± 9,7	54,5 ± 9,1	19,5 ± 2,0*	5,0 ± 1,1

Los electrólitos urinarios se expresan como μmol/mg creatinina × 100 g peso.  
El volumen de diuresis se expresa como μl/min.

\* p < 0,05 con respecto a los valores basales.

**Tabla II.** Cambios cuantitativos en la composición de la orina durante los días siguientes a la administración de una dosis oral de vehículo o de xipamida

Días tras la administración	Incremento respecto a valores basales (%)				
	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	K <sup>+</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	Diuresis
1					
Vehículo .....	-7	18	26	21	16
Xipamida .....	117*	66	19	162*	17
2					
Vehículo .....	2	8	-1	9	5
Xipamida .....	65*	85*	85*	360**	18*
3					
Vehículo .....	6	10	4	9	6
Xipamida .....	38*	70*	105*	380**	12
4					
Vehículo .....	-2	2	-2	6	-1
Xipamida .....	28	43	45*	100*	9

\* p < 0,05 con respecto a vehículo.

\*\* p < 0,01 con respecto a vehículo.

acumulativa durante los tres primeros días tras el tratamiento fue mayor en las ratas que recibieron xipamida que en las que recibieron sólo vehículo ( $29 \pm 3$  vs.  $47 \pm 5 \mu\text{mol} \times \text{mg}^{-1}$  creatinina  $\times 100 \text{ g}^{-1}$  peso corporal,  $p < 0,001$ ). Por otro lado, la natriuresis disminuyó a sus niveles basales al tercer día tras la administración del fármaco. Por el contrario, la kaliuresis aumentó progresivamente, alcanzando su nivel máximo a los tres días tras la administración de la xipamida. Tanto la cloruresis como el volumen urinario permanecieron elevados durante los cuatro días de seguimiento.

Las concentraciones séricas de electrolitos (sodio, potasio, cloro y bicarbonato) no se modificaron significativamente en el grupo tratado con xipamida ni a las veinticuatro ni a las noventa y seis horas de su administración.

La tabla III muestra que la xipamida no modificó significativamente la excreción urinaria de prostaglandinas durante el primer día tras su administración. Sin embargo, la excreción urinaria de  $\text{PGE}_2$  mostró un aumento progresivo durante los tres días siguientes, alcanzando un aumento porcentual máximo del 465 % respecto a su valor basal antes de disminuir a su valor pretratamiento (tabla IV).

**Discusión**

Ha sido descrito que, a dosis que oscilan entre 20 y 40 mg/día, la xipamida causa un aumento de la diuresis y de la natriuresis tanto en sujetos sanos como en pacientes con distintas patologías<sup>1</sup>. Sin embargo, las acciones renales del fármaco responsables de sus efectos urinarios no se conocen bien. Por todo ello, en este trabajo se han estudiado los efectos renales de la xipamida administrada oralmente a ratas a una dosis equivalente a las utilizadas en humanos y en ratas<sup>11</sup>. Como en estudios previos<sup>11</sup>, se ha observado que, a la dosis administrada, la xipamida aumenta agudamente la natriuresis, pero no modifica la excreción de cloro y de potasio. El aumento del volumen urinario tras el tratamiento con xipamida fue sólo del 17 %. Este dato está en contradicción con el 36 % de au-

**Tabla III.** Efecto de una dosis de vehículo o de xipamida sobre la excreción urinaria de prostaglandinas veinticuatro horas tras la administración oral

Condición	Prostaglandinas urinarias		
	6-ceto-PGF <sub>1α</sub>	PGE <sub>2</sub>	TXB <sub>2</sub>
Basal .....	0,27 ± 0,09	1,19 ± 0,42	1,52 ± 0,40
Vehículo .....	0,30 ± 0,05	1,08 ± 0,21	2,19 ± 0,31
Basal .....	0,27 ± 0,09	1,00 ± 0,15	2,25 ± 0,20
Xipamida.....	0,30 ± 0,05	1,20 ± 0,15	1,90 ± 0,30

6-ceto-PGF<sub>1α</sub> y PGE<sub>2</sub> se expresan como pg/mg creatinina  $\times 100$  g peso. TXB<sub>2</sub> se expresa como ng/mg creatinina  $\times 100$  g peso.

**Tabla IV.** Cambios cuantitativos en la excreción urinaria de prostaglandinas durante los días siguientes a la administración de una dosis oral de vehículo o de xipamida

Días tras la administración	Incremento respecto a valores basales (%)		
	6-ceto-PGF <sub>1α</sub>	PGE <sub>2</sub>	TXB <sub>2</sub>
1			
Vehículo.....	11	9	44
Xipamida.....	25	25	-25
2			
Vehículo.....	17	15	12
Xipamida.....	130*	25	-30
3			
Vehículo.....	3	10	4
Xipamida.....	300**	20	-10
4			
Vehículo.....	-2	4	6
Xipamida.....	465**	10	10

\*  $p < 0,005$  con respecto a los valores del grupo tratado con vehículo.  
 \*\*  $p < 0,001$  con respecto a los valores del grupo tratado con vehículo.

mento encontrado previamente en ratas tratadas con la misma dosis<sup>11</sup>. Sin embargo, nuestros datos han sido obtenidos en una colección de orina realizada durante las veinticuatro horas siguientes a la administración del fármaco. Los datos referidos<sup>11</sup> corresponden a la orina recogida durante las seis horas inmediatamente después de la administración de la xipamida. Es bien conocido que la respuesta diurética máxima tras la administración de xipamida se observa durante las primeras ocho horas<sup>12</sup>. Por tanto, las diferencias en el tiempo de recogida de orina pueden ser las responsables de las discrepancias en los cambios observados en el volumen urinario.

La observación principal de este trabajo es que el tratamiento con xipamida se asocia a una respuesta bicarbonatúrica aguda. El efecto bicarbonatúrico inducido por la xipamida puede ser el resultado de: 1) la inhibición de la anhidrasa carbónica presente en las células tubulares proximales, o 2) la inhibición de un mecanismo transportador de bicarbonato localizado en las células tubulares. Dado que la xipamida es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica presente en las células proximales<sup>2</sup>, la primera posibilidad no puede ser excluida. Como se muestra en la tabla I, la natriuresis se acompañó de un aumento en la excreción de bicarbonato, pero no de cloro. Este es el modelo de excreción de electrolitos observado con los inhibidores de la anhidrasa carbónica<sup>13</sup>. De hecho, la inhibición de la reabsorción de bicarbonato sódico y agua inducido por los inhibidores de la anhidrasa carbónica impide el aumento de la concentración de cloro que se produce normalmente en el túbulo proximal y, por tanto, inhibe la difusión de cloro facilitada por gradiente, lo que da lugar a una alteración secundaria de la reabsorción pasiva de cloruro sódico y de agua<sup>13</sup>.

La mayor parte de los estudios de aclaramiento indican que los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan la excreción de bicarbonato por lo menos en un 30 % de la carga filtrada<sup>14</sup>. En este sentido, el hallazgo de que la excreción fraccional de bicarbonato bajo tratamiento con xipamida es claramente menor del 30 % —1,5 %—, está en contra de la posibilidad de que el efecto bicarbonatúrico de este fármaco esté realmente mediado por la inhibición de la anhidrasa carbónica<sup>15</sup>. Ello apoyaría la segunda posibilidad anteriormente mencionada, esto es, que la mayor parte del efecto bicarbonatúrico de la xipamida es debido a la inhibición de la reabsorción de bicarbonato.

Maren ha propuesto que la reabsorción tubular de bicarbonato es debida al transporte activo del ion bicarbonato en diferentes sitios de la nefrona<sup>16,17</sup>. De hecho, recientemente han sido descritos diferentes transportadores de bicarbonato en la nefrona. Distintos estudios que han medido el efecto del gradiente de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  sobre el flujo de  $\text{Cl}^-$  en vesículas de membrana luminal renal indican la presencia de un intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$  en la membrana luminal del túbulo proximal<sup>18</sup>. Además, recientemente ha sido identificado un intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$  dependiente de  $\text{Na}^+$  en la membrana basolateral de las células tubulares proximales<sup>4</sup>. Este intercambiador de aniones dependiente de  $\text{Na}^+$  es inhibido por compuestos del tipo de los estilbeno-sulfonados. Por otro lado, Friedman y Andreoli han demostrado que el  $\text{CO}_2$  estimula la reabsorción de  $\text{ClNa}$  en la porción gruesa del asa de Henle<sup>19</sup>. Estos autores interpretan sus resultados como el acoplamiento de un intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  sensible a la amilorida con un intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$  independiente de  $\text{Na}^+$  en las membranas apicales<sup>18</sup>. Los mismos autores han demostrado que la reabsorción neta de sal se reduce en un 50 % mediante la adición luminal de derivados estilbeno-disulfonados a este nivel<sup>5</sup>. Finalmente, estudios recientemente publicados sugieren que en la membrana basolateral de las células del túbulo colector existiría un mecanismo intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$  sensible a los estilbeno-sulfonados y que participaría en la reabsorción de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  y de  $\text{Na}^+$  en ese segmento de la nefrona<sup>20</sup>. A partir de estas observaciones, y teniendo en cuenta que la xipamida es un inhibidor del intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$ , el cual es sensible a los estilbeno-disulfonados<sup>3</sup>, podría hipotetizarse que la xipamida estimula la bicarbonaturia y la natriuresis en la rata a través de la inhibición de un mecanismo intercambiador de aniones localizado en las células tubulares.

Es bien conocido que algunos diuréticos estimulan la producción renal de prostaglandinas y que éstas pueden mediar las acciones tubulares de los mismos<sup>6</sup>. Por ejemplo, se ha sugerido que los efectos renales de la furosemina, incluyendo un aumento en la excreción de bicarbonato, podrían estar mediados por prostaglandinas<sup>21-23</sup>. Nuestros datos indican que la xipamida estimula la síntesis renal de  $\text{PGE}_2$ . Pero este efecto no se relacionaba cronológicamente con el efecto bicarbonatúrico del fármaco,

por lo que se puede excluir que la  $\text{PGE}_2$  participara de algún modo en la bicarbonaturia inicialmente inducida por la xipamida. Estudios en ratas pretratadas con indometacina u otro inhibidor de la síntesis renal de prostaglandinas podrían ser de interés para valorar si la  $\text{PGE}_2$  media el efecto bicarbonatúrico tardío de la xipamida.

En conclusión, en este trabajo se ha encontrado que la xipamida administrada por vía oral aumenta agudamente la natriuresis y la excreción de bicarbonato en la rata. Los hallazgos aquí presentados permiten postular que, junto a una inhibición de la anhidrasa carbónica, la inhibición del intercambiador de aniones localizado en las células tubulares renales podría estar críticamente involucrada en la inducción aguda de los efectos bicarbonatúrico y natriurético de la xipamida.

#### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a C. Miqueo por su inestimable ayuda técnica y a A. Larraga por la labor de mecanografía del manuscrito.

#### Bibliografía

1. Prichard BNC y Brogden RN: Xipamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 30:313-332, 1985.
2. Ackerman DM y Hook JB: Historical background, chemistry, and classification. En Eknoyan G and Martínez-Maldonado M (eds.). *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Grune Stratton. Orlando, 1-25, 1986.
3. Nazaret C, Díez J, Hannaert P, Christen MD, Wierzbicki N y Garay RP: Inhibition of the  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+\text{CO}_3^-$  anion exchanger by xipamide in human red blood cells. *Eur J Pharmacol* 144:353-362, 1987.
4. Guggino WB y Guggino SE: Renal anion transport. *Kidney Int* 36:385-391, 1989.
5. Friedman PA y Andreoli TE: Effects of  $(\text{CO}_2 + \text{HCO}_3^-)$  on electrical conductance in cortical thick ascending limb. *Kidney Int* 30:325-331, 1986.
6. Scherer R, Scherman J y Sofroniev M: Prostaglandin (PG) analysis in urine of humans and rats by different radioimmunoassays: effect on PG-excretion by PG synthetase inhibitors, laparotomy and furosemide. *Prostaglandins* 15:255-266, 1978.
7. Rogers AE: Nutrition. En Lindsey JR and Weisbroth SH (ed.). *The laboratory rat*. Academic Press. New York, 123-153, 1979.
8. Refoyo A, Cosmes PG, Hidalgo F, Díez J, Holgado M, García J y Macías J: Effect of intrarenal adenosine on urinary excretion of prostaglandins and leukotrienes in the anesthetized dog. *Renal Physiol Biochem* 12:338-342, 1989.
9. Kirton KT, Comette JC y Barr KL: Characterization of antibody to prostaglandin  $\text{F}_2$ . *Biochem Biophys Res Com* 47:903-909, 1972.
10. Salmon JA: A radioimmunoassay for 6-keto-prostaglandin  $\text{F}_{1\alpha}$ . *Prostaglandins* 15:383-397, 1978.
11. Armah VB, Dies R y Heinz N: Untersuchung der saluretischen und diuretischen Wirkung von Xipamid-Triamteren-Kombinationen in unterschiedlichen Dosisverhältnissen and Ratten. *Arzneim Forsch* 33:131-135, 1983.
12. Knauf J y Mutschler E: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patients wit normal and impaired kidney function. *Europ J Clin Pharmacol* 26:513-520, 1984.
13. Suki WN, Stinnebaugh BJ, Frommer JP y Eknoyan G: Physiology of diuretic action. En Seldin DW and Giebisch G (eds.). *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*. Raven Press. New York, 2127-2162, 1985.

14. Goldberg M: The renal physiology of diuretics. En Orloff JJ and Berliner RW (eds.). *Handbook of Physiology, Section 8, Renal Physiology*. American Physiological Society. Washington, 1003-1031, 1973.
15. Rector FC, Carter NW y Seldin DW: The mechanism of bicarbonate reabsorption in the proximal and distal tubules of the kidney. *J Clin Invest* 44:278-290, 1965.
16. Maren TH: Carbonic anhydrase: Chemistry, physiology and inhibition. *Physiol Rev* 47:597-781, 1967.
17. Maren TH: Chemistry of the renal reabsorption of bicarbonate. *Can J Physiol Pharmacol* 52:1041-1050, 1974.
18. Karniski LP y Aronson PS: Anion exchange pathways for  $\text{Cl}^-$  transport in rabbit renal microvillus membranes. *Am J Physiol* 253:F513-F521, 1987.
19. Friedman PA y Andreoli TE:  $\text{CO}_2$ -stimulated  $\text{NaCl}$  absorption in the mouse renal cortical thick ascending limb of Henle. Evidence for synchronous  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  and  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  exchange en apical plasma membranes. *J Gen Physiol* 80:683-711, 1982.
20. Schuster VL y Stokes J: Chloride transport by the cortical and medullary collecting duct. *Am J Physiol* 253:F203-F212, 1987.
21. Dunn MJ: Renal prostaglandins. En Dunn MJ (ed.). *Renal Endocrinology*. Williams and Wilkins. Baltimore, 1-74, 1983.
22. Puschett JB y Goldberg M: The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. *J Lab Clin Med* 71:666-677, 1968.
23. Stein JH, Wilson CB y Kirkendall WM: Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in man. *J Lab Clin Med* 71:654-665, 1968.