

Diabetes insípida nefrogénica: Presentación de tres casos. Breve revisión del tema

Dras. P. Maldonado S.,* S. Pino R.,** C. Norero V.,***

ABSTRACT

On present 3 cases of Nephrogenic Diabetes Insipidus controlled at the Department on Infant Nephrology - Hospital San Juan de Dios.

A review is made of the disease in relation to the cases.

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) es un desorden hereditario del riñón, caracterizado por la insensibilidad a la acción antidiurética de la vasopresina u hormona antidiurética (ADH)⁽¹⁾, en la cual se produce poliuria abundante, hipostenuria, con osmolaridad y densidad baja de orina.

Esta enfermedad llamó la atención hace 34 años cuando Waring y colaboradores describieron seis casos en 1945.⁽²⁾ Posteriormente William y Henry⁽³⁾, notaron la incapacidad de estos pacientes para concentrar orina aun después de grandes dosis de hormona antidiurética, suficientes como para provocar efectos colaterales, con lo cual propusieron la teoría de la reiractariedad a la acción de la ADH en la DIN.

Existe también otro tipo de DIN no hereditaria, inducida por drogas, tales como la demeclociclina, que produce un daño transitorio, reversible, dependiente de la dosis⁽⁴⁾ y últimamente se han aportado más casos de DIN inducida por sales de litio, generalmente reversible y dependiente de la dosis.⁽⁵⁾ El presente trabajo tiene por objeto presentar tres casos clínicos de DIN controlados en el Departamento de Nefrología Infantil del Hospital San Juan de Dios y hacer una breve revisión del tema.

Clasificación. Existen dos tipos fundamentales de diabetes insípida: las pitresino sensible, producidos por ausencia o disminución en la producción de

ADH, y las pitresino resistentes, en que existe producción de ADH, pero hay falla en la respuesta del efector renal.

CLASIFICACION DE LOS SINDROMES POLIURICOS⁽⁶⁾

I ADH. Suprimido o ausente

1. ADH. Secreción suprimida. Polidipsia primaria.
2. ADH. Secreción disminuida o ausente: Diabetes insípida central.

II. ADH. Secreción adecuada

1. Disminución en la generación y mantención de la gradiente osmótica.
 - a.- Hipokalemia
 - b.- Hipercalemia
 - c.- Desnutrición
 - d.- Diuresis osmótica (glucosa, urea, sal, manitol, insuficiencia renal crónica)
 - e.- Diuréticos "de asa"
 - f.- Desórdenes de sickle cell
 - g.- Síndrome de hiperviscosidad
 - h.- Nefropatías túbulo-intersticiales (pielonefritis crónica, nefropatía por analgésicos, nefritis por radiación, enfermedad cística medular, hidronefrosis, infecciones urinarias no obstructivas, síndrome de Sjögren, riñón de trasplante, amiloidosis).
2. Utilización disminuida de la gradiente osmótica.
 - a) Respuesta disminuida de los túbulos colectores a la ADH

* Servicio Pediatría Hospital San Juan de Dios. Médico Pediatra Sanidad F.A.Ch.

** Becada Servicio de Pediatría Hospital San Juan de Dios.

*** Directora Depto. de Pediatría, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.

- Diabetes insípida nefrogénica
- Drogas (carbonato de litio, demeclociclina, colchicina)
- Hipercalcemia
- Amiloidosis
- b) Inadecuada velocidad de flujo urinario
- Diuresis osmótica
- Diuresis postobstructiva

Frecuencia. No hemos encontrado publicaciones con datos estadísticos referentes a la frecuencia de la enfermedad. En U.S.A. se supone que la enfermedad llegó al país en el siglo XVIII, con inmigrantes provenientes de Escocia.⁽⁷⁾

Patogenia. Los estudios genéticos efectuados hasta ahora por múltiples autores, favorecen la hipótesis de que esta enfermedad se transmite por herencia ligada al cromosoma X, observándose que las madres transmiten la enfermedad a los hijos varones, pero también se han descrito casos de mujeres afectadas por la enfermedad. Carter y Simpkins⁽⁸⁾, demostraron defectos de concentración variables en mujeres heterocigotas, después de una prueba de privación de agua. En general, se acepta que la enfermedad es más suave en las mujeres que en los varones. Otro hecho clínico observado es que la enfermedad se asocia a retardo mental y del crecimiento.⁽⁹⁾

Fisiopatología. La hormona antidiurética se forma en el núcleo supraóptico del hipotálamo. De allí desciende por los axones del tallo hipotálamo-hipofisiario y es almacenada en el lóbulo posterior, en estrecho contacto con los capilares sanguíneos. Es un octapéptido de P.M.: 1.000 aproximadamente. Según estudios realizados circula libremente en forma de octapéptido y puede atravesar membranas capilares hacia el espacio extravascular. No se ha demostrado que la ADH circule unida a una proteína.

La ADH se puede medir en el plasma sólo por métodos biológicos. Heller y Stule, encontraron una actividad antidiurética promedio de 1.67 U/ml. en el plasma en sujetos normalmente hidratados. Estos mismos autores demostraron que la actividad antidiurética del plasma aparece a los cuatro meses de vida alcanzando hacia los 14 años el valor de un adulto.

Al parecer se inactiva parcialmente en hígado y riñón, pero no está clara la participación de otros tejidos en su metabolismo.

La ADH tiene varias acciones biológicas:

- 1) Estimula la contracción del músculo liso

vascular, aparentemente sensibilizándolo a la acción de las catecolaminas.

- 2) Promueve la reabsorción de agua a nivel del túbulo renal.

Está comprobado que en la DIN la ADH está presente en la circulación, pero es el nefrón el que no puede responder. En los riñones, la respuesta normal a la ADH es esencialmente un aumento en la permeabilidad al agua en los túbulos colectores. Esta respuesta sería medida por el adenosín monofosfato cíclico (cAMP).^(11, 12, 13, 14, 15, 16) Se ha comprobado que la adición de ADH al homogenizado de riñón o fracción de membrana, produce un aumento de la producción de cAMP in vitro.^(13, 15) También se ha observado que la excreción urinaria de cAMP puede aumentar en respuesta a la ADH, pero otros autores no han logrado demostrar un cambio significativo. Se acepta que se une a un receptor específico, activando la adenilciclase, la cual cataliza la conversión de ATP en cAMP. Este último actuando como mediador intracelular para la ADH^(14, 18) es degradado a 5' AMP por la enzima cAMP fosfodiesterasa, la cual no es influenciada por la ADH. Esta enzima es inhibida in vitro por la teofilina, aminofilina y clorpropamida.^(11, 13, 19)

Los receptores de la membrana citoplasmática asociados a la adenilciclase, se ubican en la superficie externa y la adenilciclase en el interior.⁽²⁰⁾ La unión hormona receptor es una unión estereoespecífica y el número de sitios de unión es limitado.

El sistema receptor y adenilciclase están asociados por algún mecanismo catalítico desconocido hasta ahora pese a los estudios realizados.

En preparaciones celulares el aumento de la dosis de ADH en la estimulación de la adenilciclase conduce a una curva clásica en S itálica, lo cual confirma la afinidad de la hormona por este sistema.⁽²⁰⁾

Los análisis quinéticos de los movimientos del agua a través de la membrana epitelial, sugieren que un aumento en el paso de flujo a través de la gradiente hidrosmótica producida por la ADH o el cAMP es debida a un aumento en el tamaño o número de los poros de la membrana.^(17, 21) También la acción del cAMP se acompaña de cambios en las propiedades mecánicas de la membrana luminal.⁽²²⁾ Se han invocado varias teorías de cómo el cAMP induciría estos cambios estructurales y funcionales⁽²⁰⁾, pero al respecto los mecanismos más intrínsecos son desconocidos.

Evidencias indirectas apoyan la idea de que la **proteínquinasa activada por el c AMP** podría fosforilar las proteínas de la membrana citoplasmática y ésta podría ser la base para un cambio en la permeabilidad al agua.

Además, estudios hechos en vejiga de sapo demuestran que la ruptura del sistema microtubular de las células que se efectúa por medio de ciertas drogas, inhibe el efecto hidrosmótico de la ADH y del c AMP. Taylor y colaboradores postulan que se necesitaría integridad del sistema microtubular para que el mediador c AMP produjera los cambios en la permeabilidad de la membrana citoplasmática. Esto mismo parece aplicarse a riñones de mamíferos.¹²³⁾

Sin embargo, los últimos años, diferentes trabajos clínicos parecen demostrar que la DIN sería un desorden heterogéneo, ya que en algunos casos se ha observado que la administración de ADH produce aumento de la excreción urinaria de c AMP, lo cual indicaría que la falla estaría en estos casos, más allá de la producción de c AMP por la estimulación del sistema adenilciclasa por la ADH. Esto haría discutible el valor de la determinación de c AMP urinario en el diagnóstico diferencial de las nefropatías debidas a fallas de la concentración.¹²⁴⁾

Zimmerman y Green publicaron en 1975 un caso de DIN en una niña, en la cual la excreción urinaria

de c AMP aumentaba en un 89% en respuesta a la ADH. Ellos proponen la existencia de dos tipos de DIN: la tipo I, clásica, ligada al cromosoma X, sin aumento del c AMP en respuesta a la ADH. En la tipo II, el c AMP urinario aumenta con la administración del ADH y no estaría ligada al cromosoma X.¹²⁶⁾

Caso N.º 1. MACB Sexo: masculino. F.N.: 23 Enero 68. P.N. 3.500 grs.
Parto: N.

Consulta en otro hospital, porque desde los 4 m. de edad la madre nota ingesto de líquidos de más o menos 3 lt. al día y poliuria, falta de ascenso pondoestatural a pesar del buen aporte y buena ingesta de alimentos. Con la suspensión del agua presentaba sequedad de la boca, desesperación, sensación febril que cede con piramidón. Vómitos postprandiales ocasionales.

ANTECEDENTES FAMILIARES. Gráfico 1.

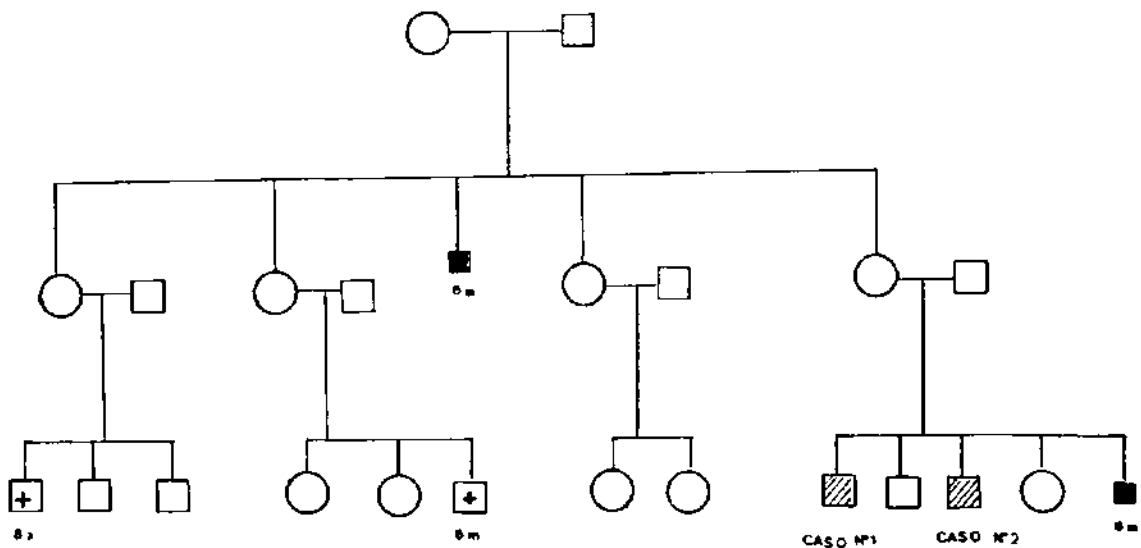
Examen físico de ingreso: Tabla 1.

Exámenes de laboratorio: Tabla 2.

Con estos antecedentes se diagnosticó DIN. Se inició tratamiento con régimen sin sal, HCT, KCL, con lo cual disminuye la ingesta de agua y la diuresis se reduce en un 50% con densidad 1.004. La hipernatremia se corrigió.

Se controla irregularmente en Hospital San Juan de Dios, desde hace 4 años. Se comprueba retardo psicomotor y pondoestatural. Al tratamiento inicial se agregó furosemida con buenos resultados mientras se mantiene la terapia. Su control es esporádico por problemas familiares, siempre es necesario darle agua en la noche, pues de lo contrario se deshidrata. Su ansia de agua es tan importante que en una oportunidad se quemó la boca y el esófago por tratar de tomar agua desde una tetera hirviendo.

ARBOL GENEALOGICO Fam. L. B.



Caso N.º 2. PLB Sexo: masculino. F.N. 14 Mayo 60. P.N. 2.700 grs.

Parto: N.

Paciente que a la edad de 2 m. fue hospitalizado por cuadro diarreico agudo y Bn. que se recuperaron con tratamiento habitual. Durante la evolución presentó deshidratación y alzas térmicas que alcanzaron los 39 c., vómitos repetidos, anemia, y se pensó en cuadro infeccioso subyacente. Se descartó TBC, y/o infección urinaria y sepsis. No se completó el estudio por huelga del

personal. Desde entonces, la madre nota que el niño ingiere grandes cantidades de agua, incluso en la noche. Sin tomarla se desesperaba y se deshidrata rápidamente. A los 10 años de edad, ingresó en otro Hospital para ser estudiado por haberse encontrado a un hermano suyo, portador de DIN (Caso N.º 1). Presenta diuresis de más de 7 mil cc. en 24 horas y retardo psíquico importante. Exámenes físico: Tabla 1.

Exámenes de laboratorio: Tabla 2.

Nº DE CASO	1		2		3	
SEXO	♂		♂		♂	
	INGRESO	ACTUAL	INGRESO	ACTUAL	INGRESO	ACTUAL
EDAD	2a 3m	11a	10a	18a	2a	5a
PESO Y PERCENTIL (para edad)	6,2 Kg Bajo p 3	25 Kg Bajo p 3	22 Kg Bajo p 3	56 Kg p 10	85 Kg Bajo p 3	116 Kg p 10
TALLA Y PERCENTIL (para edad)	69 cm Bajo p 3	120 cm Bajo p 3	113 cm Bajo p 3	156 cm Bajo p 3	75 cm Bajo p 3	107 cm p 25
P A	N	N	N	N	N	N
GLOBO VESICAL	+++	+	++	+	+	—
EX. NEUROLOGICO	Retardo psicomotor	id	Retardo psicomotor	id	Leve retardo psicomotor	Normal
INGESTA DE AGUA SIN TR.	>3000 cc/d	>5000 cc/d	>2000 cc/d	>8500 cc/d	>2500 cc/d	>4000 cc/d
DIURESIS DIARIA SIN TR	> 2000 cc/d	> 6000 cc/d	> 7000 cc/d	> 6000 cc/d	> 2000 cc/d	> 4000 cc/d
DENSIDAD URINARIA	1003	1001	1003	1003	1000	1002

EXAMENES DE LABORATORIO

	SANGRE	CASO 1		CASO 2		CASO 3	
		INGRESO 2a 3m.	ACTUAL 11a	INGRESO 10a	ACTUAL 18a.	INGRESO 2a	ACTUAL 5a
OSMOLARIDAD mOsm / lit.	DRINA	305		350		376	
TEST DE PRIVACION DE AGUA		↓ 6% del peso en 5 hrs. densidad fija de 1200		↓ 6% del peso en 3 hrs se suspende la prueba		Bajo 10% del peso en 6 hrs. densidad fija c. 1000 (y 182 mOsm/l)	
TEST CON PITRESIN OLEOSO		Sin respuesta		No responde		No responde	
ELECTROLITOS PLASMATICOS		Hipernatremia	N	Hipernatremia	N	Hipernatremia	N
UREMIA - GLICEMIA		N	N	N	N	N	N
NITROGENO UREICO		N	N	N	N	N	N
CREATININA PLASMATICA mg %		0,62	0,7	1,1	—	0,5	—
GLUCOSURIA		(-)		(-)		(-)	
AMINOACIDURIA		N		N		N	
CALCEMIA - FOSFEMIA		N		N		N	
CALCIURIA		N		N		N	
SEDIMENTO Y CULTIVO		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
PIELOGRAFIA		N		Hidronefrosis Nefrosis		N	
BIOPSIA RENAL		N		N		—	
RFIA. CRANEO		N		N		N	
EDAD OSEA		1a.		7a.		—	

Se diagnosticó DIN. Tratado con furosemide se observó reducción de la diuresis a 2.500 cc al día. Dejó el control en 1972. Desde 1973, empieza a controlarse nuevamente en forma esporádica; actualmente tiene 18 años y cursa octavo básico en Escuela Nocturna.

Caso N.º 3. JCV. Sexo: masculino, F.N. 8 Mayo 1973. P.N. 2.800 grs.

Parto: N.

Fue hospitalizado a los 2,6 y 8 meses de vida por cuadros de hipertermia en los cuales se sospechó infección no habiéndose comprobado etiología en ninguna de esas oportunidades. Durante esos meses la madre nota que el niño ingiere grandes cantidades de agua. Después de los 3 meses de edad presenta vómitos postprandiales precoces y dolor abdominal ocasionales. En todas estas hospitalizaciones se observa leve retraso pondoestatural y

psicomotor. A los 2 años se controlaba por desnutrición leve. Es remitido para su estudio a la edad de 2 años al Servicio de Pediatría de nuestro Hospital.

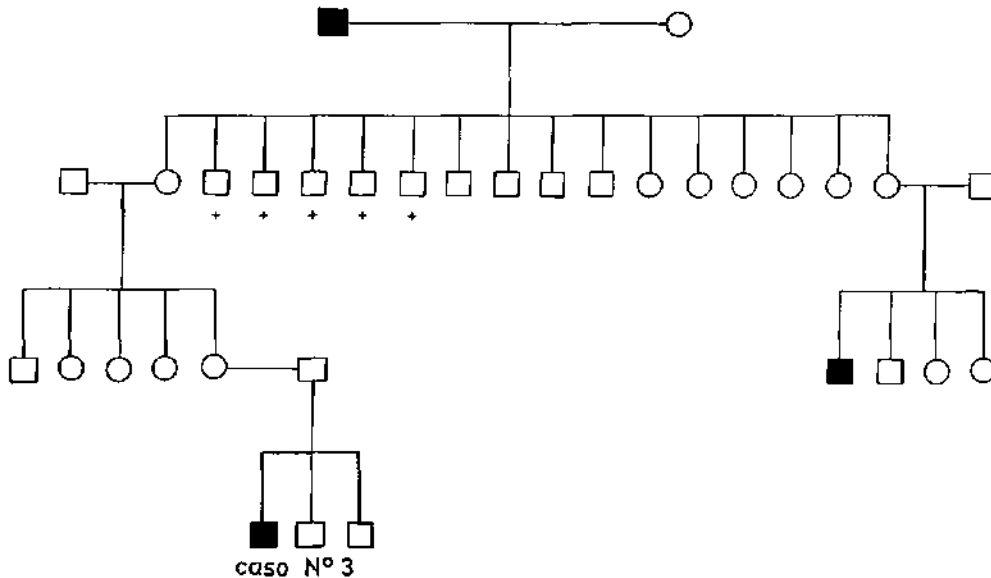
ANTECEDENTES FAMILIARES. Gráfico 2.

Examen físico: Tabla 1.

Exámenes de laboratorio: Tabla 2.

Con los antecedentes previos se diagnosticó DIN. Se empezó tratamiento con HCT 2 mg./kg. de peso, con lo cual se aprecia disminución de la ingesta de agua en más o menos 30%. Se ha controlado regularmente apreciándose buen desarrollo psicomotor. Actualmente recibe HCT 5 mg./kg.; régimen sin sal y KCL jarabe.

DIABETES INSIPIDA NEFROGENICA



COMENTARIO

Lo más llamativo de esta enfermedad es la intensa avidez por el agua y las espectaculares poliurias que presentan estos niños.

Por lo tanto, deberíamos plantear el diagnóstico de DIN frente a un lactante con poliuria, avidez por el agua y tendencia a la deshidratación, ya que el diagnóstico precoz disminuye las secuelas propias de esta enfermedad tales como el déficit intelectual y pondoestatural, además de otras complicaciones próximas como las deshidrataciones graves y los peligros de la hipernatremia. Frente a un lactante deshidratado y con poliuria deben distinguirse las situaciones que llevan a la producción de diuresis excesiva en esas condiciones. Debe plantearse el

diagnóstico diferencial entre diabetes insípida idiomática, diabetes mellitus, pielonefritis crónica con uropatía malformativa o displasia renal, nefritis perdedoras de sal y desnutrición con hipokalemia.

La mayoría de estos cuadros se caracteriza por presentar una alteración en la capacidad de concentración renal, que se manifiesta con poliuria, pero la diuresis no alcanza las cifras excesivas de la diabetes insípida y de la DIN. Para diferenciar ambos cuadros el test de Pitresin es fundamental, puesto que no habrá respuesta en la DIN.

Las cifras de densidad urinaria son orientadoras inicialmente para plantear los diagnósticos diferenciales: en la DIN nunca la densidad sube de 1.005 (excepcionalmente, en condiciones de extrema deshidratación puede llegar a 1.008); en la diabetes

mellitus la orina es isotónica; en la pielonefritis crónica hay isostenuria hasta las etapas finales de la enfermedad, con densidad de alrededor de 1.010 y con valores de diuresis más bajos; en el lactante desnutrido y con hipokalemia, factores ambos que alteran la capacidad de concentración renal, las diuresis no son tan importantes y las cifras de densidad urinaria son más altas. Es útil la determinación de electrolitos plasmáticos: en cuanto al sodio, las nefritis perdedoras de sal se caracterizan por hiponatremia, al contrario de la DIN. En cuanto al potasio, cabe destacar el síndrome de Barter, con severa hipokalemia, cifras altas de renina plasmática y de aldosteremia comprobándose en la biopsia renal hipertrofia del aparato yuxtaglomerular.

En el niño mayor debe plantearse el diagnóstico diferencial con la polidipsia psicogénica, y es aquí dónde la prueba de privación de agua adquiere su máximo valor.

Nuestros casos en su totalidad se ajustan a las características de la DIN. Los tres niños presentaron episodios febriles durante el primer año de vida, avidez por el agua con poliuria importante. Dos de ellos con retardo psicomotor y pondoestatural importante, que estarían derivados de los episodios de hipernatremia en la etapa prediagnóstica y en la avidez por líquidos hipocalóricos en vez de la alimentación sólida. Además en estos casos hay tratamientos mal llevados por inconstancia de los pacientes. Todos han tenido grandes poliurias, con hipostenuria acentuada y baja osmolaridad en contraste con pruebas de función glomerular normal e indemnidad del parenquima renal. Las pruebas de función tubular fueron normales a excepción de la incapacidad de concentrar la orina, lo cual no fue modificado por la ADH en el test de pitresin oleoso.

En cuanto a la presencia de hidrourétero-nefrosis (Caso 2), esta es una complicación mecánica como consecuencia de las grandes poliurias.⁽²⁷⁾

Aunque parezca paradójal, el tratamiento de estos enfermos se efectúa con diuréticos. La efectividad de las tiazidas y de otros diuréticos eliminadores de sal, en disminuir la poliuria, parece depender de una contracción del LEC con aumento de la reabsorción proximal del filtrado glomerular, disminuyendo la entrega de agua al túbulo distal. Esto lleva a una disminución del clearance de agua libre y aumento del clearance osmolar.^(28, 29)

Por ello es importante la restricción de sal en la dieta, ya que se observa una disminución de la diuresis independiente del efecto de las tiazidas. Esto lo observamos claramente en la evolución del caso N.º 3, en que al ingerir una dieta de 4 grs. de

sal se produjo un aumento de la poliuria a pesar del tratamiento tiazídico. Al suspender la sal, la diuresis volvió a cifras habituales.

Actualmente, se plantea el tratamiento de diuréticos asociados a inhibidores de las prostaglandinas, puesto que se ha observado empíricamente mayor disminución de la diuresis con el tratamiento de hidroclorotiazida 5 mg/kg más aspirina 80 mg/kg 1 d.⁽³⁰⁾ El mecanismo por el cual se observa este efecto no está aclarado en absoluto y merece mayores estudios fisiopatológicos.

RESUMEN

Se presentan 3 casos de Diabetes Insípida Nefrogénica, controlados en el Departamento de Nefrología Infantil del Hospital San Juan de Dios.

A propósito de los casos se hace una breve revisión de la enfermedad.

REFERENCIAS

- 1 N. F. Jones; M. A. Barraclough et als. "Nephrogenic Diabetes Insipidus. Effects of 3'5' Cyclic - Adenosin Monophosphate." Arch. of Dis. in Childhood 1972. 47, 794.
- 2 Waring, Kald and Tappan, 1945. "Congenital Defects of Water Metabolism." Am. J. Dis. Child. 69: 323, 1945.
- 3 William, R. H., and Henry. "Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by Females and Appearing During the Infancy in Males." Am. Int. Med. 27: 84-95, 1947.
- 4 Irwing, Singer, M. D., F.A.C. P. and Donald Rotemberg, M. D. Philadelphia, Pennsylvania. "Demeclocycline. Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus." Annals of Internal Medicine, 79: 679-683, 1973.
- 5 Norman, Simon et als. "Persistent Nephrogenic Diabetes Insipidus After Lithium Carbonate." (Letter) Annals of Internal Medicine 86 (4): 446-447, Apr. 1977.
- 6 Ulrich, F., Michael, M. D. "Polyuric Syndrome." Ariz. Med. 35 (4): 269-273, Apr. 1978.
- 7 Hans, H.; Bode, M. D., et als. "Nephrogenic Diabetes Insipides in North America." The Hopewell Hypothesis. The New Engl. J. of Med. Apr. 3, 1969.
- 8 Carter and Simpkins, M. "'Carrier's State' in Nephrogenic Diabetes Insipidus." Lancet 2: 1069, 1956.
- 9 M. M. Steiner, M. D. "Clínica Endocrinológica Pediátrica." Salvat Ed. (c) 1973, pp. 189.
- 10 Brooks and Share, L. "On the Question of Protein Binding and the Diffusibility and Circulating Antidiuretic Hormone in the Dog." Endocrinology 78: 779, 1966.
- 11 Orloff and Handler, J. S. "The Similarity of Effects of Vasopressin Adenosin 3'5' - Phosphate (Cyclic - Amp) and Theophylline on the Toad Bladder." Journal of Clinical Investigation 41: 702, 1962.
- 12 Gramtham y Burg, M. D. "Effects of Vasopressin and Cyclic Amp on Permeability and Isolated Collecting Tubules." Am. Jour. of Phys. 211: 255, 1966.
- 13 Handler et al. "The Effects of Vasopressin and the Theophylline on the Concentration of Adenosin Phosphate in the Urinary Bladder of the Toad." Journal of Biological Chemistry 240: 4524, 1965.
- 14 Doussa, T. P. R.; W. Walter; H. Sands; I. L. Schwartz, and O. Hechter. 1972. "Role of Cyclic Amp in the Action of Neuro-

- hypophyseal Hormones on the Kidney". *Adv. Cyclic Nucleotide, Res.* 1: 121-135.
- 15 *Brown, E., Clark, et als.* "The Stimulation of Adenosin 3'5' Monophosphate Production by Antidiuretic Factors". *Journal of Biological Chemistry* 238: 852.
 - 16 *Norman Bell et als.* Demonstration of a Defect in the Formation of Adenosine 3'5' Monophosphate in Vasopressin-Resistant Diabetes Insipidus".
 - 17 *Takahashi et als.* "Effects of Vasopressin and Water: Load on Urinary Adenosine -3'-5' Monophosphate". *Lancet* 2: 967, 1966.
 - 18 *Orloff and Handler.* "The Role of Adenosin 3'-5' Phosphate in the Action of Antidiuretic Hormone". *Am. Jour. of Med.* 42: 757-768, 1967.
 - 19 *Chundhuri, T. K., Winer, N.* Effect of Chlorpropamide on Renal Phosphodiesterase (Abstract) *J. Lab. Chem. Med.* 76: 863, 1970.
 - 20 *Thomas Dousa.* Cellular Action of Antidiuretic Hormone in Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Mayo Clinic Proc.* Mar. 74. Vol. 49: 188-199.
 - 21 *Grantham, J.; Burg, M. B.* (1966). Effects of Vasopressin and Cyclic Amp on Permeability of Isolated Collecting Tubules. *Am. Jour. Physiology.* 211: 255.
 - 22 *Grantham, J. J.* Vasopressin: Effects on Deformability of Urinary Surface of Collecting Duct Cells. *Science* 168: 1093-1095, 1970.
 - 23 *Thomas Dousa and Heinz Valling.* Cellular Action of Antidiuretic Hormone in Mice with Inherited Vasopressin-Resistant Urinary Concentrating Defects". *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 54, Sept. 74: 753-762.
 - 24 *R. Monn et al.* "Basal and Hormone Induced Urinary Cyclic Amp in Children with Renal Disorders". *Acta Paediatr. Scand.* 65: 739, 1976.
 - 25 *Richard Schreiner et als.* "Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Baby Girls". *Archives of Disease in Childhood*, 53: 906-915, 1978.
 - 26 *Zimmerman and Oreville, C. Green.* "Nephrogenic Diabetes Insipidus Type II: Defect Distal to the Adeniliciclasa Step". *Ped. Research.* 9: 381, 1975.
 - 27 *Robert Wien Bense et al.* "Progressive Hydronephrosis, Hydroureter and Dilatation of the Bladder in Sibblings with Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus". *The Journal of Pediatrics.* Vol. 77, No. 3, pp. 439-443.
 - 28 *Marilyn, G.; Schottand, et als.* The Effects of Chlorothiazide in Nephrogenic Diabetes Insipidus". *Pediatrics*, May 1963, pp. 741-753.
 - 29 *D. L. Davies and G. M. Wilson.* "Diuretics: Mechanism of Action and Clinical Application". *Drugs.* 9 (3): 178-226, 1975.
 - 30 *Comunicación al Curso Internacional de Nefrología.* Abril 79. *Hospital J. M. Ferrari, Chile. Dr. Eduardo Garín.*