

INFLUENCIA DE LA HIDROCLOROTIAZIDA SOBRE EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO*

R. GARCÍA GONZALES, F. GARMENDIA y M. GOLDSZMIDT*

Introducción

Las tiazidas tienen una gran difusión en el tratamiento de los edemas y de la hipertensión arterial, debido tanto a su buen efecto como al hecho de ser medicamentos relativamente con pocos efectos colaterales, dentro de los cuáles se señala, sin embargo, la aparición de hipopotasemia, hiperuricemia, depleción de sal, más raramente elevación de la úrea y manifestaciones de hipertensibilidad (1).

Desde que Wilkins (2) y Finnerty (3) en 1959 llamaron la atención sobre el efecto hiperglicemiante de estos diuréticos, se han realizado numerosas investigaciones con el objeto de dilucidar el tipo de alteración y el mecanismo por el cual estas drogas pueden causar elevación de la glicemia en sujetos con una normal o disminuída tolerancia a los hidratos de carbono, de estos últimos muy especialmente en pacientes con diabetes mellitus manifiesta o química.

Este inquietante tema, aún en controversia, nos ha incitado a realizar las investigaciones motivo de la presente publicación.

Material y Métodos

Se estudió el efecto de la hidroclorotiazida sobre la tolerancia a la glucosa en 53 personas del sexo masculino, cuyas edades fluctuaron entre 17 y 84 años (promedio: 53 años), que fueron divididas en 4 gru-

* De la Asignatura de Clínica Médica, Medicina II (Prof. Carlos Lanfranco), Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos y del Servicio Julián Arce, Hospital Dos de Mayo, Lima - Perú.

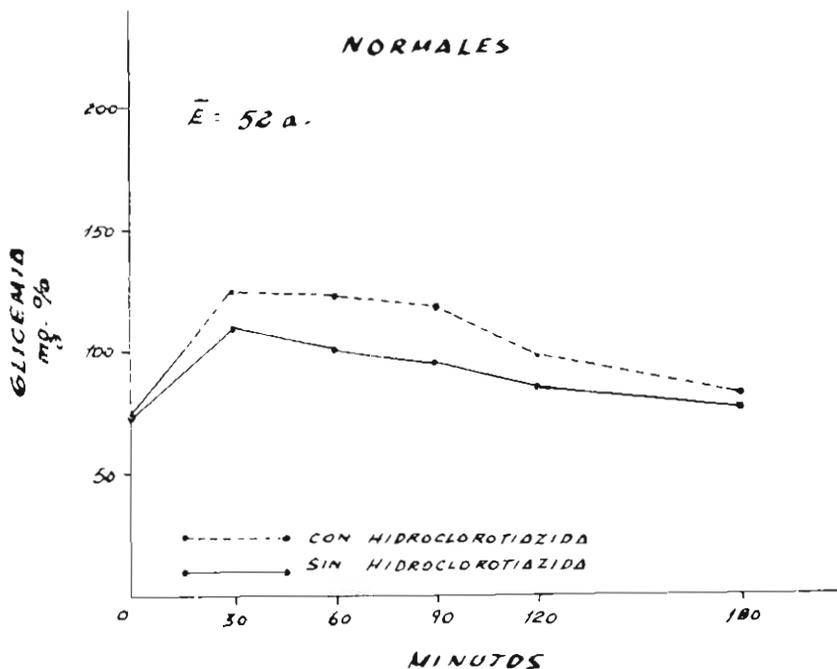


Gráfico N° 1 Representa las curvas de glicemia promedio antes y después de la administración de 200 mg. de hidrocortizida durante una semana a 10 sujetos normales.

TIEMPO EN MINUTOS	ANTES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		DESPUES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		VALOR ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS	
	PROMEDIO	D.S.	PROMEDIO	D.S.	"t"	P
0	73.6	12.52	73.2	10.0	0.08	0.9
30	110.2	14.7	125.1	17.02	1.96	0.1
60	101.2	29.18	123.0	27.7	4.17	0.01
90	96.4	18.46	119.4	22.51	3.81	0.01
120	85.4	13.56	99.6	18.08	2.5	0.05
180	77.3	15.45	83.0	17.99	0.1	0.9

Cuadro N° 1. Promedio de las glicemias en mg.% \pm 1 D. S. y valor estadístico de las diferencias antes y después de la administración de hidrocortizida a presuntos sanos

pos: 10 sujetos normales sin antecedentes familiares de diabetes; 20 pacientes con hipertensión arterial esencial; 13 con diversas nefropatías difusas crónicas, 7 de los cuales tenían insuficiencia renal descompensada y por último 10 pacientes con diabetes mellitus manifiesta de moderada intensidad.

Por espacio de 7 días se administró a todos 200 mgrs. de Hidroclorotiazida diariamente, divididos en 3 dosis.

Antes y al final del tiempo de prueba se practicaron los siguientes exámenes y controles:

1º Test standard de tolerancia de la glucosa: se administró por vía oral una dosis única de 100 gr. de glucosa disueltos en 300 cc. de agua. Se tuvo la precaución de que los sujetos recibieran por lo menos 3 días antes de los tests más de 300 gr. de hidratos de carbono en su alimentación.

2º Electrocardiogramas.

3º Dosaje de sodio y potasio en sangre.

4º Cotidianamente se controlaron el peso corporal y la presión arterial.

Las determinaciones de la glicemia fueron llevadas a cabo por duplicado según el método de Somogyi-Nelson (4) (5) (6).

Aplicando los criterios de Fajans y Conn (7) se consideró curvas de glicemia anormales a aquellas que excediesen 160 mgrs.% en la primera hora, 135 mgr.% a la hora y media y 120 mgr.% a las dos horas después de la ingestión de la glucosa.

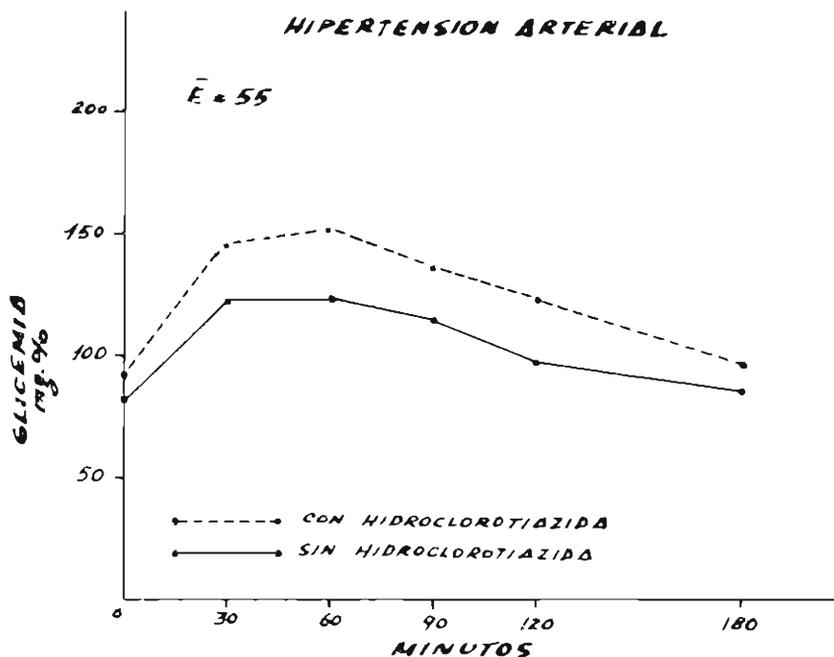
Para los cálculos estadísticos se empleó la prueba de "t" aplican-

do la fórmula: $t = \frac{\bar{d}}{E.S.\bar{d}}$ para muestras pequeñas; donde n= número de constataciones, \bar{d} = media de las diferencias, E.S. \bar{d} = error standard de las diferencias de los promedios.

mero de constataciones, \bar{d} = media de las diferencias, E.S. \bar{d} = error standard de las diferencias de los promedios.

Resultados

1º Normales. Los resultados concernientes a este grupo se pueden ver en el cuadro y gráfica N° 1. Se puede apreciar que hubo una elevación en los promedios, la que fue estadísticamente significativa a los 60 y 90 minutos. La observación individual de las curvas permitió sin embargo anotar, que esta elevación no significó la aparición de curvas anormales.



Gráfica Nº 2. Representa las curvas de glicemia promedio antes y después de la administración de 200 mgs de hidrocortiazida durante una semana a 20 pacientes con hipertensión arterial esencial.

TIEMPO EN MINUTOS	ANTES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		DESPUES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		VALOR ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS	
	PROMEDIO	D.S.	PROMEDIO	D.S.	"t"	P
0	82.5	12.4	91.5	23.64	1.5	0.2
30	123.4	24.18	146.2	26.32	2.55	0.02
60	123.8	34.87	152.1	39.93	2.46	0.05
90	115.9	37.16	137.0	37.34	1.99	0.1
120	97.9	26.99	123.2	38.75	2.41	0.05
180	85.2	26.6	97.0	34.08	1.44	0.2

Cuadro Nº 2. Promedio de las glicemias en mg.% \pm 1 D. S. y valor estadístico de las diferencias en pacientes con hipertension arterial

2º Hipertensión arterial. Ver cuadro y gráfica N° 2.

La elevación de la diferencia de promedio después de la tiazida alcanzó valores de P menores de 0.05 a los 30, 60, y 90 minutos. Individualmente 13 curvas se elevaron, 1 permaneció igual y 6 descendieron en relación a la curva inicial. Antes de la prueba se constataron 5 curvas anormales y 1 probablemente anormal, después de la tiazida aparecieron 10 curvas anormales y 2 probablemente anormales.

3º Nefropatías. Los 6 pacientes sin insuficiencia renal (2 con glomerulonefritis difusa y 4 con amiloidosis renal secundaria), así como los 7 con insuficiencia renal descompensada (7 todos con glomerulonefritis difusa crónica) no señalaron una elevación en los promedios de las curvas de glicemia (ver cuadros y gráficas 3 y 4). En los primeros ellas permanecieron iguales, en cambio, en el segundo grupo hubo un descenso de las mismas, cuya diferencia de promedios no alcanzó sin embargo valores estadísticamente significativos.

En el examen individual de las curvas de glicemia de los pacientes sin insuficiencia renal se encontró una anormal y una probablemente anormal antes de la hidroclorotiazida, mientras que después de ella la curva probablemente anormal permaneció invariable, la anormal bajó. De las 4 restantes 3 bajaron y 1 se elevó hasta hacerse probablemente anormal.

De los pacientes en insuficiencia renal 6 presentaron curvas anormales al inicio. Después de la tiazida en 6 casos hubo descenso, uno de ellos significó inclusive la normalización de la curva; en el otro caso la glicemia se elevó.

Diabéticos. Con la hidroclorotiazida se produjo un incremento en la curva promedio. Ver cuadro 5 y figura 5. Pero en ninguno de los momentos de control se encontró diferencias de promedios que fueran estadísticamente significativas. En el análisis individual se puede anotar, que las curvas de glicemia de los diabéticos fueron anormales antes y después de la tiazida; pero, curiosamente, se observó descenso de la curva en 4, uno de los cuales tenía además insuficiencia renal, en 3 no hubo variación y únicamente en los 3 restantes ascenso de la misma.

Presión arterial. En todos los grupos, a excepción de los nefrópatas sin insuficiencia renal, se constató un descenso discreto de la presión arterial sistólica y diastólica. Esta fue más evidente en los pacientes con hipertensión arterial.

Peso Corporal. Hubo descenso de la curva ponderal en todos los grupos a excepción de los nefrópatas con insuficiencia renal, siendo de mayor cuantía en los hipertensos.

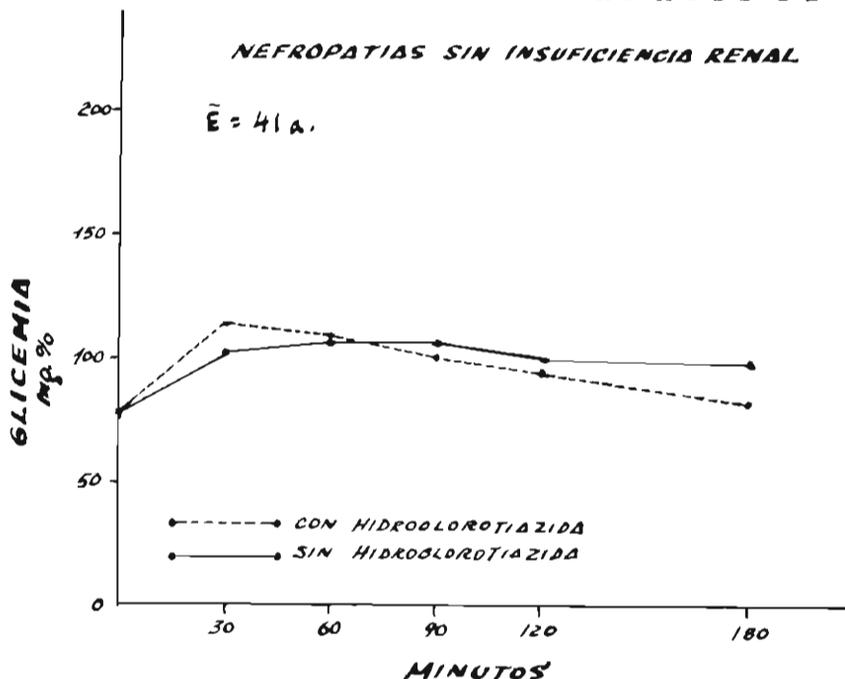


Gráfico N° 3 Representa las curvas de glicemia promedio antes y después de la administración de 200 mgs. de hidroclorotiazida durante una semana a 6 pacientes con nefropatias difusas sin insuficiencia renal.

TIEMPO EN MINUTOS	ANTES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		DESPUES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		VALOR ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS	
	PROMEDIO	D.S.	PROMEDIO	D.S.	" t "	P
0	78.0	9.11	77.6	8.83	0.09	0.9
30	102.6	12.0	113.3	21.44	1.50	0.2
60	106.6	28.68	108.5	32.43	0.07	0.9
90	108.0	25.41	100.6	30.21	0.72	0.5
120	101.1	22.62	94.3	24.04	0.66	0.6
180	97.3	26.64	82.0	27.36	1.52	0.2

Cuadro N° 3. Promedio de las glicemias en mg.% \pm 1 D. S. y valor estadístico de las diferencias antes y después de la administración de hidroclorotiazida a pacientes con nefropatía sin insuficiencia renal

Electrolitos. Las cifras de sodio en el suero descendieron en los sujetos controles y en los nefrópatas sin insuficiencia renal.

El potasio descendió en los hipertensos y ascendió en los sujetos con insuficiencia renal.

Electrocardiograma. No se pudieron objetivizar variaciones significativas relacionables a cambios electrolíticos después de la administración por siete días de la hidroclorotiazida.

En ninguno de los grupos se presentó variación significativa en las cifras de glicemia en ayunas.

Si se observa el gráfico N^o 6 se puede apreciar, que aquellos sujetos que disminuyeron de peso mostraron las más destacadas elevaciones de la glicemia. Lo mismo se puede anotar entre las variaciones electrolíticas. En los hipertensos al mismo tiempo que hubo descenso de peso se produjo disminución de la tasa de potasio en el suero; este grupo mostró mayor número de curvas que se elevaron, inclusive por encima de lo estimado como normal. En cambio los pacientes con nefropatía e insuficiencia renal no descendieron de peso y la concentración de K se elevó, a esto se acompaña la disminución en el nivel de las curvas de glicemia.

Discusión

Se ha podido constatar la observación de otros autores como Wolff y col. (8), Carlinow y col. (9), en cuanto a que las tiazidas no tienen efecto sobre las cifras de glicemia en ayunas, en cambio hubo elevación de las mismas en casi todos los grupos cuando se realizó una prueba de sobrecarga con glucosa; se exceptuaron a ello los que tenían alguna nefropatía y más aún los que sufrían de una insuficiencia renal descompensada, en los que por el contrario las curvas de glicemia descendieron.

Se puede entonces colegir que la hidroclorotiazida, en la dosis y tiempo de administración anteriormente señalados, causó elevación de las curvas de glicemia en sujetos con tolerancia a la glucosa previa normal o anormal, en los sujetos controles este aumento no llegó sin embargo a sobrepasar los límites de la normalidad.

Los pacientes hipertensos mostraron la aparición proporcionalmente mayor de curvas anormales y, en general, un mayor número de casos de incremento de las cifras de glicemia comparativamente con los otros grupos.

Como pensamos que los diuréticos tiazídicos actúan sobre el metabolismo de los hidratos de carbono incidiendo sobre el contenido y

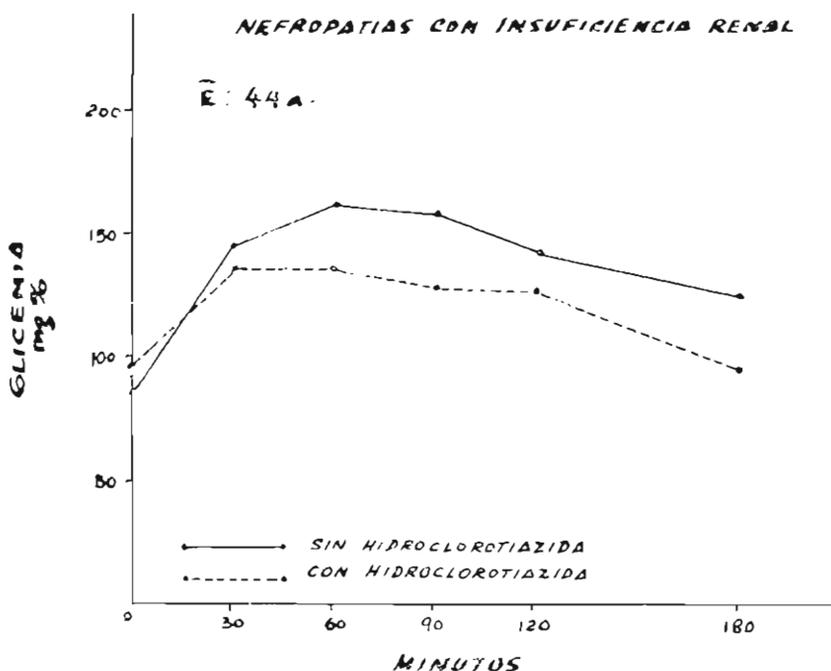


Gráfico N° 4 Representa las curvas de glicemia promedio antes y después de la administración de 200 mgs de hidroclorotiazida durante una semana a 7 pacientes con nefropatias difusas e insuficiencia renal

TIEMPO EN MINUTOS	ANTES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		DESPUES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		VALOR ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS	
	PROMEDIO	D.S.	PROMEDIO	D.S.	"t"	P
0	86.5	14.93	96.8	11.87	1.62	0.2
30	147.1	29.22	137.4	28.72	2.17	0.1
60	163.1	33.27	138.2	21.07	1.89	0.1
90	159.7	40.87	130.8	28.96	1.66	0.2
120	143.1	40.18	129.7	26.03	0.73	0.5
180	125.4	34.29	97.7	26.63	1.64	0.2

Cuadro N° 4. Promedio de las glicemias en mg.% \pm 1 D. S. y valor estadístico de las diferencias antes y después de la administración de hidroclorotiazida a pacientes con nefropatia e insuficiencia renal

proporción de electrolitos intracelulares, como discutiremos posteriormente, el importante descenso de peso con la disminución del potasio sérico, pueden ser índices de una diuresis importante de potasio y a través de la cual se podría explicar esta disminución de la tolerancia de la glucosa.

Las cifras promedio de glicemia de los diabéticos se elevó a los 90, 120 y 180 minutos; pero esta elevación no fue tan importante como ha sido descrita por otros autores (10), inclusive se ha señalado que las tiazidas pueden determinar el agravamiento del curso clínico de la enfermedad (11), (12), (13) o que provocan la aparición de la misma en pacientes con diabetes latente (14), anomalías que desaparecieron después de la suspensión de la administración de la droga. Nuestros resultados concuerdan mejor con los de Goldner y col. (15), quienes hallaron elevación de las curvas de glicemia en sólo 6 de 20 diabéticos.

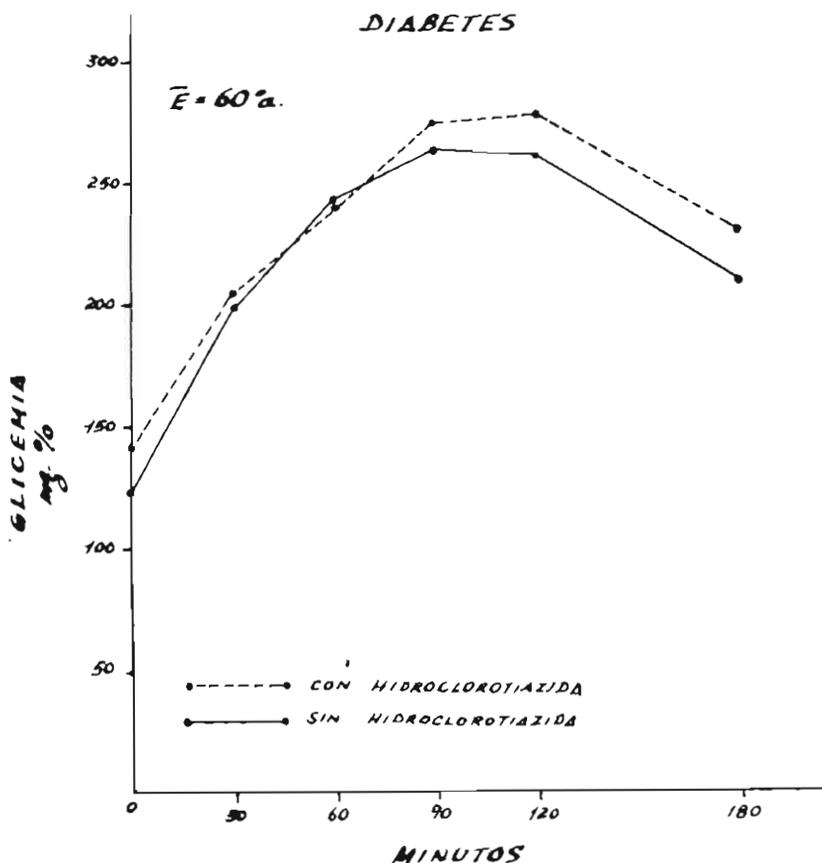
Se han postulado varias teorías para explicar el mecanismo de la acción hiperglicemiante de las tiazidas. En primer término cabe destacar que ella difiere según el tipo de la droga de este grupo que se haya empleado (16).

Es muy probable que la Diazoxida, hipotensor no diurético, sea la única tiazida propiamente diabotogénica, por haberse demostrado que ejerce una acción deteriorante de la producción de insulina (17), (21).

A las otras tiazidas se ha atribuido también una acción nociva directa sobre el páncreas, es así como Johnston y Cornish (18) y Cornish y col. (19) han descrito casos de pancreatitis tanto en humanos como en animales de experimentación, así como elevación de las cifras de la amilasa sérica; de otro lado sin embargo no se han demostrado cambios histológicos en las células beta de los islotes de Langerhans (21). Saaman y col. (14) han reportado disminución de la actividad insulínica del suero por la administración de clorotiazida e hidrocortiazida.

Contrariamente a ello, en publicación más reciente y con mayor número de casos, Chazan y col. (10) no han podido comprobar este hallazgo. Al parecer las tiazidas no promueven la producción de anticuerpos contra la insulina (22), ni producen un anormal transporte de la misma (14) (20). No existe modificación en la producción de catecolaminas, ni de glucocorticoides suprarrenales (10).

En los pacientes con gota se ha descrito la aparición de diabetes y alta incidencia de curvas anormales de glicemia (26) (27) y se ha sugerido que el ácido úrico, en este caso muy elevado en el organismo, por su semejanza con el alloxán tendría un efecto dañino sobre las



Gráfica Nº 5 Muestra las curvas de glicemia promedio, antes y después de la administración de 200 mgs de hidrocloreotiazida durante una semana a 10 pacientes con diabetes mellitus de moderada intensidad.

células beta del páncreas (27) (28). Es conocido a su vez que las tiazidas elevan el tenor de ácido úrico de la sangre (29) (30), debido a que incrementan la reabsorción tubular del mismo y que inclusive pueden desencadenar crisis agudas de gota, se ha querido explicar la hiperglicemia producida por las tiazidas por esta acción hiperuricemiantes, sin embargo, Carliner y col. (9) han podido evidenciar en estos casos, que no hay paralelismo entre la elevación del ácido úrico en sangre y la hiperglicemia.

Diversos autores (24) (25) (26) han estudiado la influencia que los diuréticos tiazidicos pudieran tener sobre la utilización periférica de la glucosa. Pese a que hay datos contradictorios en algunos aspectos, existen, sin embargo, evidencias indicadoras de que las tiazidas pueden intervenir a este nivel determinando un menor pasaje de glucosa hacia la célula. Se conoce aún menos el mecanismo de esta menor utilización.

TIEMPO EN MINUTOS	ANTES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		DESPUES DE LA HIDROCLOROTIAZIDA		VALOR ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS	
	PROMEDIO	D.S.	PROMEDIO	D.S.	"t"	P
0	123.4	43.85	140.8	43.18	1.62	0.2
30	199.0	62.87	206.2	50.39	0.33	0.7
60	243.6	62.34	240.6	76.85	0.13	0.9
90	264.0	69.91	275.2	92.13	0.38	0.7
120	261.0	72.84	278.0	104.05	0.54	0.6
180	210.6	74.20	230.2	127.64	0.67	0.6

Cuadro Nº 5. Promedio de las glicemias en mg.% \pm 1 D. S. y valor estadístico de las diferencias en pacientes con diabetes mellitus

Es bien sabido que las tiazidas promueven una pérdida de potasio y que la variación intracelular de este ión puede modificar la entrada de la glucosa en la célula (31). A este respecto los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con afecciones renales, que hemos estudiado, merecen una especial consideración. En primer término debemos señalar que Rapoport y Hurd (32) consiguieron corregir la hiperglicemia de la clorotiazida administrada con la sumministrazione de 1.5 grs. de K Cl. Por el hecho de que los pacientes con insuficiencia renal no hayan mostrado disminución de peso, ni cambio en el tenor de sodio sérico, pero sí una constante elevación de potasio, así como por las evidencias señaladas anteriormente a propósito de la discusión de los resultados obtenidos en el grupo de pacientes hipertensos, nos inclinamos a pensar que la explicación de las modificaciones en la utilización periférica de la glucosa inducidas por las tiazidas con efecto diurético podría residir en las variaciones de las proporciones sodio/potasio intracelulares.

No se debe excluir completamente, que más de uno de los mecanismos anteriormente señalados puedan jugar algún rol en la modificación del metabolismo en los hidratos de carbono ocasionado por estos diuréticos. En todo caso cabe recalcar una vez más, que la aparición de una curva anormal de glicemia cuando se instaura dicha terapéutica no debe significar necesariamente la existencia de diabetes mellitus.

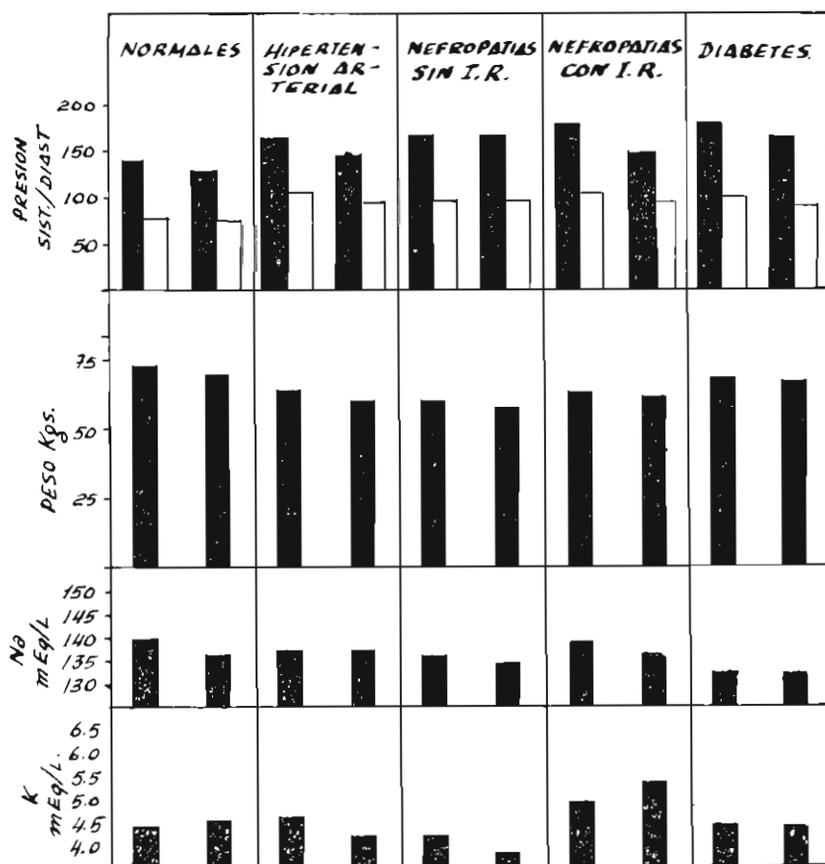


Gráfico N° 6. Representa las variaciones de la presión arterial, peso corporal y de las concentraciones de sodio y potasio en el suero, antes y después de la administración diaria de 200 mg. de hidroclorotiazida durante una semana a los diferentes grupos en estudio.

Resumen

Se estudió el efecto de la hidroclorotiazida sobre la curva de tolerancia de la glucosa, para cuyo efecto se administró diariamente 200 mg. de hidroclorotiazida durante 7 días a 53 sujetos: 10 presuntos normales, 20 con hipertensión esencial, 7 con nefropatías difusas e insuficiencia renal, 6 nefrópatas sin insuficiencia renal y 10 con diabetes mellitus de moderada intensidad.

No se produjo elevación de la glucosa sanguínea basal, en cambio sí hubo un incremento en las curvas de glicemia en todos los grupos a excepción de los nefrópatas. En los pacientes renales sin insuficiencia no se halló una variación importante, pero en los que acusaron retención nitrogenada la curva descendió. Los sujetos normales mostraron una elevación estadísticamente significativa a los 60 y 90 minutos, pero que no llegó a sobrepasar los límites normales. En los pacientes con hipertensión se observó la aparición de un mayor número de curvas anormales después de la hidroclorotiazida. Los diabéticos no mostraron un incremento importante de sus curvas de glicemia.

Se hace una breve revisión de los posibles mecanismos de acción de los tiazidas sobre el metabolismo hidrocarbonado, señalándose, a mérito de las investigaciones practicadas, que la hidroclorotiazida ocasiona una elevación de las curvas de glicemia en sujetos con tolerancia a los hidratos de carbono previamente normal o disminuida, posiblemente por una alteración en la relación sodio/potasio intracelular, sin descartarse la concurrencia de otros mecanismos.

BIBLIOGRAFIA

1. Lyon, A. F. y A. C. Degraff. Diuretic Therapy. VI Metabolic complication of thiazide therapy and their correction. *Am. Heart J.* 68: 710, 1964.
2. Wilkins, R. W. New drugs for the treatment of hypertension *Ann. Int. Med.* 50: 1, 1959.
3. Finnerty, F. A. Special problems in the therapy of hypertension. Discussion. In hypertension. The first Hohnemann Symposium on hypertensive disease. Ed. by Moyer, Philadelphia, Saunder, 1959, p 635.
4. Somogyi, M. A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. *J. Biol Chem.* 86: 655, 1930.
5. Somogyi, M. Notes on sugar determination. *J. Biol Chem.* 195: 19, 1952.
6. Nelson, N. A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J. Biol Chem.* 153: 375, 1944.

7. Fajans, S. S. y J. Conn. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 82: 208, 1954.
8. Wolff, F. W., W. Parmley, K. White y R. Okun. Drug induced diabetes. *J. A. M. A.* 185: 568, 1963.
9. Carliner, N., J. S. Shelling, R. P. Russel, R. Okun y M. Davis. Thiazide and Phthalimidine - induced hyperglycemia in hypertensive patients. *J. A. M. A.* 191: 535, 1965.
10. Chazan, J. A. y B. R. Boshell. Etiological factors in thiazide induced or agravated diabetes mellitus. *Diabetes* 14: 132, 1965.
11. Sugar S. J. N. y Mt. Rainer. Diabetic acidosis during chlorothiazides therapy. *J. A. M. A.* 175: 618, 1961.
12. Hollis, W. Agravation of diabetes mellitus during treatment with chlorothiazide. *J. A. M. A.* 176: 947, 1961.
13. Schaefer, H. F. Moderne Diuretika un ihre Nebenwirkungen beim Diabetes Mellitus. *Med. Welt* (16): 922, 1964.
14. Samaan, N., C. T. Dollery y R. Fraser. Diabetogenic action of Benzothiadiazines. *Lancet* ii: 1244, 1963.
15. Goldner, M., H. Zarowitz y S. Akgun. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in Diabetes Mellitus. *New England J. of Med.* 262: 403, 1960.
16. Wolff, F. W., y W. W. Parmley. Further observations concerning the hyperglycemic activity of Benzothiadiazine. *Diabetes* 13: 115, 1964.
17. Seltzer H. S. y E. W. Allen. Inhibición de la secreción de insulina durante la "diabetes por diazoxida" experimental en el hombre. *Excerpta Médica, International Congress Series N° 99 VI Congreso Panamericano de Endocrinología*, pág. 513, 1965.
18. Johnston, D. H. y A. L. Cornish. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide. *J. A. M. A.* 170: 2054, 1959.
19. Cornish, A. L., J. McClelland y D. Johnston. Effect of chlorothiazide on the pancreas. *New England J. of Med.* 265: 673, 1961.
20. Wolff E. W., R. G. Langdon, R. H. Ruebner, Ch. Hollander y R. D. Skoglund. A new form of experimental diabetes. *Diabetes* 12: 335, 1963.
21. Dollery, C. T., B. L. Pentecost y N. A. Saaman. Drug-Induced Diabetes. *Lancet* ii 735, 1962.
22. Greenberg, S. R., M. Dresner y R. Gorczyca. The effect of thiazide diuretics on insulin antibodies. *Am. J. Med. Sci.* 246: 329, 1963.
23. Field, J. B. y S. Mandell. Effects of thiazides on glucose uptake and oxidations of rat muscle and adipose tissue. *Metabolism* 13: 959, 1964.
24. Beardwood, D. M., J. S. Allen, Ch. A Graham, J. T. Beardwood, Jr. y A. Marble. Evidence for a peripheral action of chlorothiazide in normal man. *Metabolism* 14: 561, 1965.
25. Weller, J. M. y P. E. Borondy. Effects of Benzathiazine drugs on Carbohydrate metabolism. *Metabolism* 14: 708, 1965.
26. Weiss, T. E., A. Segaloff y Ch. Moore. Gout and diabetes. *Metabolism* 6: 103, 1957.
27. Herman. Gout and diabetes. *Metabolism* 7: 703, 1958.
28. Griffiths, M. Uric acid - Diabetes. *J. Biol. Chem.* 172, 853, 1948.

29. Stevenson, L. B., y P. Hodgkinson. Chlorothiazide therapy in obstetrics and gynecology. *Am. J. Obst. y Gyn.* 77: 1286, 1959.
30. Runyan, J. W. Influence of thiazide diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. *New England J. of Med.* 267: 541, 1962.
31. Sagild, U., V. Andersen y P. B. Andersen. Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. *Acta. Med. Scandinav.* 169: 243, 1961.
32. Rapoport, M. I. y H. F. Hurd. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch. Int. Med.* 113: 405, 1964.

Agradecimiento

Los autores expresan su agradecimiento a los Drs. Vitaliano Manrique y Enriqueta Dávila de los Santos y al personal técnico del Laboratorio de las Clínicas del Hospital Dos de Mayo por las facilidades y ayuda prestadas para la complementación del presente trabajo y asimismo a los Laboratorios Sanitas S. A. por la donación de la hidroclorotiazida (Diurace) utilizada en la labor de investigación motivo de la presente comunicación.