

INFLUENCIA DE LA FURSEMIDA SOBRE LA TOLERANCIA DE LA GLUCOSA

HÉCTOR VALDIVIA, FAUSTO GARMENDIA Y ENRIQUE DÁVILA *

INTRODUCCION

La Furseמידa, derivado sulfónico del ácido antranílico (ácido-4-Cloro-N-2-furil-metil-5-sulfamoil antranílico), es un diurético relativamente de reciente introducción, cuya estructura química es semejante a la de la hidroclorotiazida. Al igual que las drogas del grupo de las benzotiadiazinas ha sido motivo de numerosas investigaciones tanto en lo que se refiere a sus efectos beneficiosos en el tratamiento del edema e hipertensión arterial como a sus manifestaciones secundarias. Un interés especial ha motivado el estudio del metabolismo de los hidratos de carbono, dado que, con las tiazidas se han descrito hiperglicemia, aparición de diabetes mellitus y agravamiento de la misma. Nuestro interés por encontrar un diurético sin efecto adverso al buen control de la diabetes mellitus y los reportes

contradictorios que a este respecto se han publicado sobre la Furseמידa, nos han inducido a efectuar el presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Se ha estudiado el efecto de la Furseמידa sobre la tolerancia a la glucosa en 82 pacientes del sexo masculino, cuyas edades fluctuaron entre 14 y 82 años (P: 48 años), los cuales fueron divididos en los siguientes grupos:

1. *Normales*: 14 personas, sin antecedentes familiares de diabetes. Edad promedio: 33 años (15-59 años).

2. *Diabetes Mellitus*: 10 pacientes con la forma de diabetes química y 5 con diabetes manifiesta de moderada intensidad, que requerían únicamente dieta o además hipoglicemiantes orales, los que fueron suspendidos por lo menos 7 días antes de la prueba. Edad promedio 52 años (26-67 años).

3. *Cirrosis hepática*: 15 pacientes, cuya edad promedio fue 55 años (35-82 años).

* Departamento de Medicina, Servicio Julián Arce, Hospital "Dos de Mayo". Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

4. *Neftopatías dilusas crónicas*: 23 pacientes con diversos tipos de compromiso renal:

α) Sin insuficiencia renal: 8. Edad promedio: 40 años (15-60 años).

b) Con insuficiencia renal: 15. Edad promedio: 45 años (14-75 años).

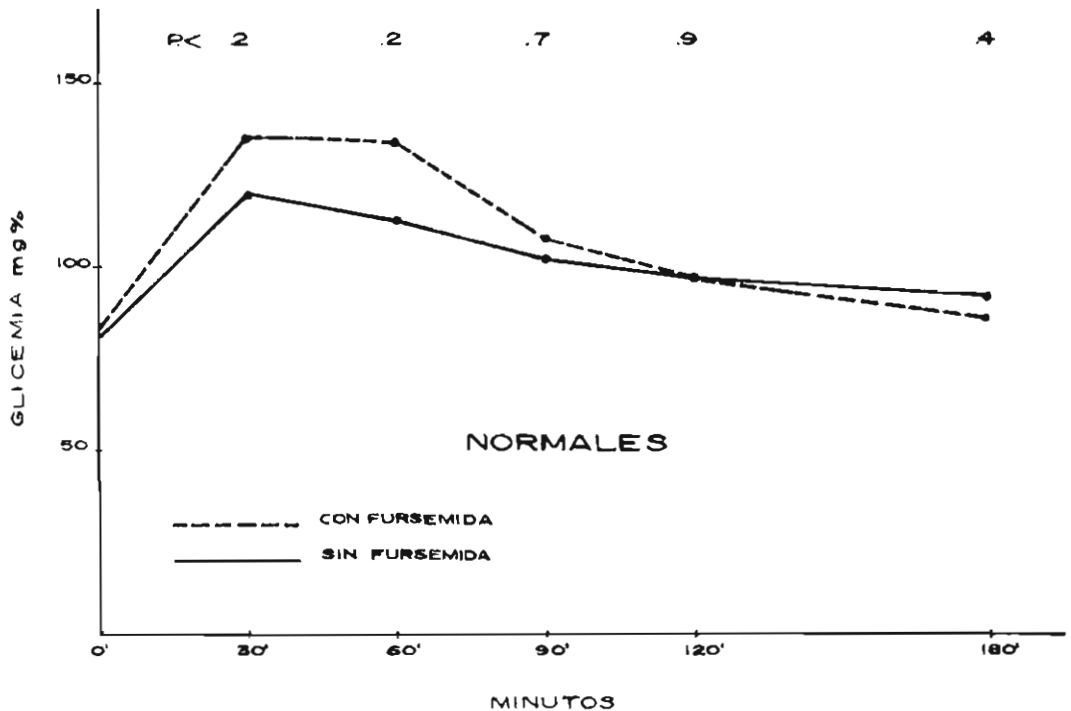
5. *Hipertensión arterial esencial*: 8 pacientes sin manifestaciones de insuficiencia cardíaca. Edad promedio: 56 años (21-65 años).

6. *Cardioesclerosis descompensada*: 7. Edad promedio: 55 años (41-69 años).

practicaron los siguientes exámenes y controles:

α) Prueba standard de tolerancia a la glucosa: se administró oralmente 100 gms. de glucosa disueltos en 300 cc. de agua. Se consideró indispensable que los sujetos recibieran más de 300 gms. de hidratos de carbono en su alimentación diaria por lo menos desde 3 días antes de la prueba. Se efectuaron controles en ayunas y 30', 60', 90', 120' y 180' minutos después de la ingestión de la glucosa. La glicemia fue determinada por duplicado según el método de Somogyi-Nelson (1), (2), (3). En la interpretación de

Gráfica N° 1



Todos recibieron diariamente 80 mgrn. de Fursemida por vía oral, en una sola dosis por la mañana, durante 7 días. Antes y al final del tiempo de prueba se

las curvas de glicemia se aplicaron los criterios de Fajans y Conn (4), según los cuales se consideró como anormales, las curvas que excediesen 160 mgms.% en la

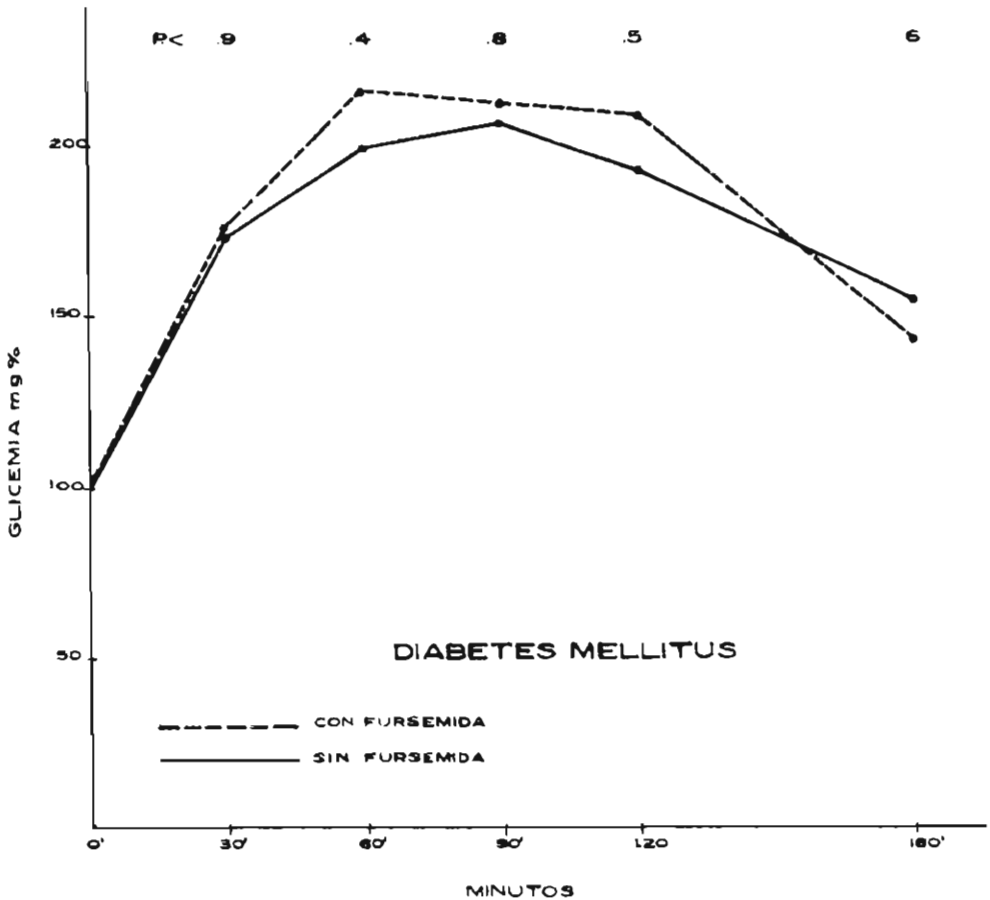
Basal	30'	60'	90'	120'	180'
NORMALES					
80.1 ± 11.5	120.1 ± 16.03	112.8 ± 27.5	102 ± 23.6	96.5 ± 16.7	92 ± 12.3
83.1 ± 13.9	135.3 ± 33.3	133.6 ± 42.9	106.9 ± 30.5	96.4 ± 21.2	85.8 ± 22.8
.6	.2	.2	.7	.9	.4
DIABETES MELLITUS					
98.8 ± 20.3	172.6 ± 42.5	198.9 ± 44.6	205.9 ± 53.3	192.4 ± 46.6	153.9 ± 54.6
100.2 ± 21.4	174.8 ± 12.1	215.4 ± 48.1	212.8 ± 54.9	208 ± 64.4	142.3 ± 49.8
.9	.9	.4	.8	.5	.6
CIRROSIS HEPATICA					
91.3 ± 12.7	147.3 ± 38.8	181.8 ± 54.5	196.1 ± 61.4	175.7 ± 56.1	123.8 ± 36.3
92.2 ± 18	143.7 ± 39.5	182.9 ± 57.6	194.4 ± 57.3	182.4 ± 77.3	143.5 ± 47.5
.9	.9	.9	.9	.8	.3
CARDIOESCLEROSIS DESCOMPENSADA					
73.1 ± 10.9	113.4 ± 18.6	114.8 ± 17.2	114 ± 14.8	100.2 ± 21.8	86.8 ± 17.2
81.4 ± 13.5	131.7 ± 21.1	136.5 ± 35	141.1 ± 44.5	127.1 ± 52.9	108.8 ± 50.9
.3	.2	.2	.2	.3	.4
HIPERTENSION ARTERIAL					
80.5 ± 19.3	117.7 ± 25.3	128.3 ± 29.3	117.5 ± 21.8	109.3 ± 17.4	92.2 ± 18.1
89.2 ± 15.1	139.2 ± 22.7	162.2 ± 35.9	144.2 ± 23.4	142.7 ± 23.2	109 ± 29.6
.4	.2	.1	0.5	.01	.3
NEFROPATIAS SIN INSUFICIENCIA					
78.8 ± 9.7	110 ± 21.8	109.2 ± 25.2	107.2 ± 21.4	98.5 ± 22.2	85.7 ± 16.4
76.5 ± 10.6	105.7 ± 20.4	100 ± 26.1	85.2 ± 17.8	78.7 ± 17.5	76.2 ± 13.9
.7	.8	.6	.1	.1	.3
NEFROPATIAS CON INSUFICIENCIA					
86.5 ± 17	142.2 ± 34.5	151.7 ± 44.8	157.6 ± 40	169.5 ± 77.7	134.5 ± 59.3
85.6 ± 14.7	130.6 ± 26.5	135.3 ± 25	134.1 ± 37.8	130.6 ± 35.9	116.8 ± 35.8
.9	.4	.3	.2	.2	.4

Cuadro No 1. Valores promedios de las curvas de glicemia en mg.% ± 1 D. S. y valor de P, antes (cifras superiores) y despues de la Fursemida (cifras inferiores) en los diferentes grupos investigados.

primera hora, 135 mgms.% a los 90 minutos y 120 mgms.% a las dos horas después de la ingestión de glucosa y como sospechosas cuando los valores estaban entre 110 y 120 a las 2 horas o excedían

Para los cálculos estadísticos se empleó la prueba de "t" $(n-1) = d$ E.S.d para muestras pequeñas, donde n = número de constataciones, d = media de

Gráfica N° 2



ligeramente los valores anotados anteriormente.

las diferencias y E.S.d = error standard de la media de las diferencias.

b) Determinación de Na, K y Cl en el suero.

c) Acido úrico en sangre.

d) Dosaje de amilasas en sangre.

e) Diariamente se controló el peso corporal, presión arterial y los volúmenes urínicos de 24 horas.

RESULTADOS

1. Normales.

En el Cuadro y Gráfica N° 1 se puede apreciar, que hubo un aumento moderado de los valores promedio a excepción de los 120' y 180', que en ninguno alcan-

zó a tener significación estadística. La observación individual de las curvas permite anotar, la aparición de curvas anormales en 1 sujeto y sospechosa de anomalía en otro. En ningún paciente se produjo hiperglicemia basal.

2. *Diabetes Mellitus.* (Cuadro N° 1 y Gráfica N° 2).

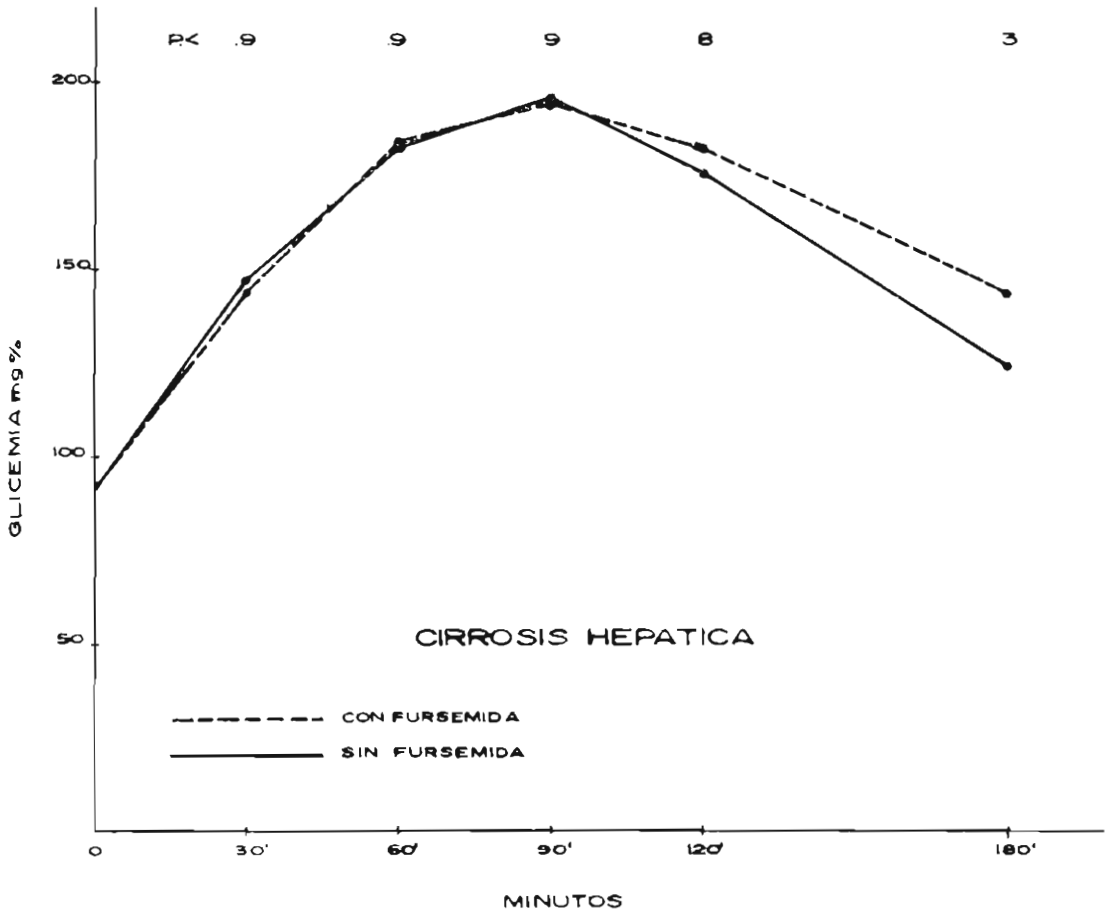
El diurético produjo discretos aumentos de los valores promedios de glicemia, pero sin que estas diferencias alcanzaran

basal después de la Furseimida. Observando individualmente las curvas, 7 presentaron aumento de ella y 6 descenso de la curva pero siempre dentro de niveles anormales, 2 pacientes no mostraron mayor variación.

3. *Cirrosis Hepática.*

En los 15 pacientes con este trastorno, la Furseimida no causó importante modificación de los valores promedios de la glicemia hasta los 120', pero a los 180'

Gráfica N° 3



valor estadístico. Antes de la droga hubo 10 pacientes con diabetes química, de los cuales 4 presentaron hiperglicemia

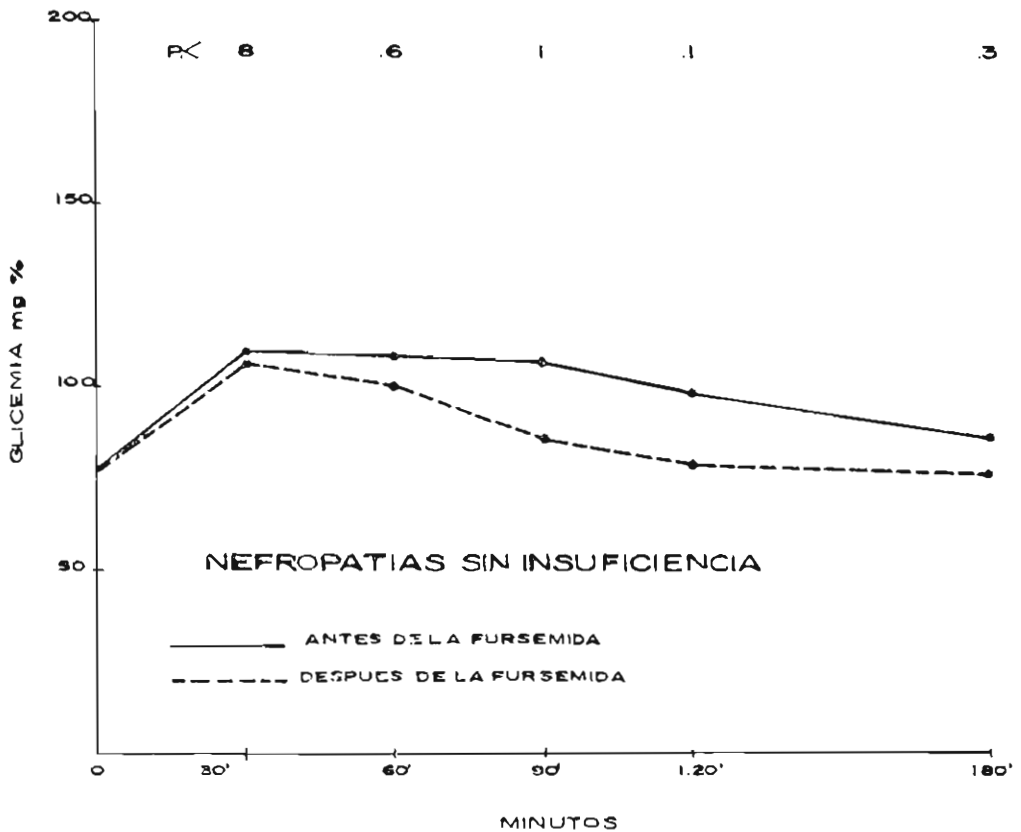
hubo un marcado incremento pero sin mostrar significación estadística (Cuadro N° 1 y Gráfica N° 3). Antes del diurético

co sólo hubo 3 pacientes con curvas normales, la Furseimida no produjo variaciones en dos de ellos, en el restante se encontró un valor de 122 mgms.% a las 2 horas. De los 12 pacientes con curvas francamente anormales, seis aumentaron sus valores de glicemia, cinco disminuyeron su curva, pero siempre dentro de niveles anormales y uno no mostró mayor variación. De los 13 pacientes que antes

anormales y uno con curva sospechosa de anormalidad. Después de aquella todas las curvas fueron normales, mostrando un descenso moderado en la curva promedio, pero las diferencias fueron sin significación estadística. (Gráfica N° 4).

b) Con insuficiencia renal: De 15 pacientes examinados antes de la Furseimida se halló sólo 4 pacientes con curvas

Gráfica N° 4



de la droga tuvieron glicemias basales normales, sólo 2 presentaron elevaciones patológicas después de ella.

4. *Nefropatías crónicas.*

a) Sin insuficiencia: Antes de la Furseimida hubo 2 pacientes con curvas

normales, 2 sospechosas de anormalidad y 9 con curvas francamente anormales. Después de la Furseimida en 5 de éstos pacientes últimos y en uno con curva sospechosa las curvas se normalizaron.

Los cambios anteriormente señalados

determinaron un marcado descenso de la curva promedio (Gráfica N° 5).

alcanzó significación estadística a los 90' y 120' (Gráfica N° 6).

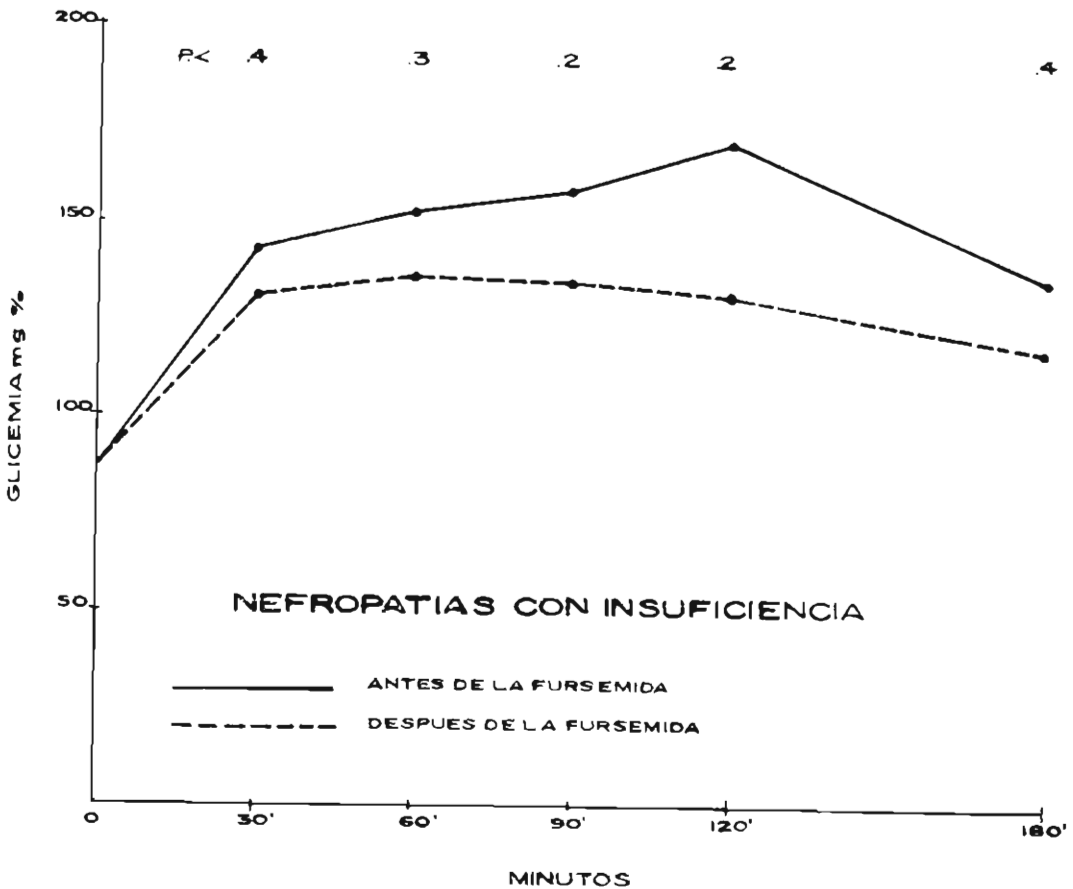
5. Hipertensión arterial.

6. Cardioesclerosis descompensada.

Antes de la Furseמידa se halló una curva francamente anormal y 2 consideradas sospechosas. Después de aquélla,

Sólo 3 de los 7 pacientes mostraron curvas anormales después de la administración del diurético, previamente 2

Gráfica N° 5



6 pacientes mostraron curvas netamente anormales y 1 fue sospechosa. En un paciente se produjo hiperglicemia basal. Los valores promedios de las curvas de glicemia mostraron un marcado aumento después de la Furseמידa, diferencia que

habían sido catalogados como sospechosos y 1 como anormal.

Las glicemias basales siempre fueron normales antes y después de la droga. En el Cuadro N° 1 se puede observar que hubo un incremento de los valo-

res promedios después de la Furseמידa que llegaron a niveles patológicos a los 90' y 120' pero sin que las diferencias mostrasen significación estadística (Gráfica 7).

7. *Peso corporal.*

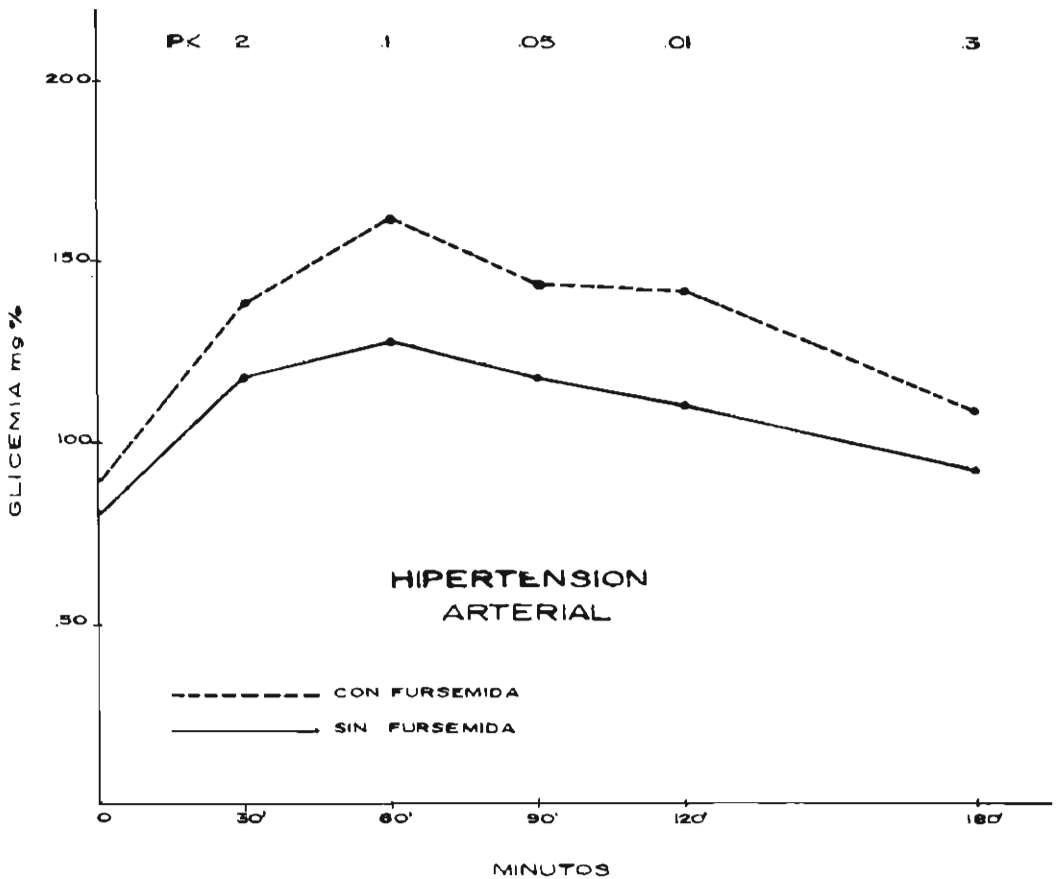
En todos los grupos de pacientes se

terial, tanto sistólica como diastólica, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal e hipertensión arterial.

9. *Electrolitos séricos.*

a) Sodio: En todos los grupos se observó un descenso de la natremia, unos en mayor grado que otros, pero sólo en

Gráfica Nº 6



constató una disminución de la curva ponderal promedio (Cuadro Nº 2).

8. *Presión arterial.*

En todos los grupos se constató un descenso en los niveles de la presión ar-

terial, tanto sistólica como diastólica, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal e hipertensión arterial. la diferencia de los promedios alcanzó significación estadística ($p < 0.05$).

b) Cloro: Todos los grupos mostraron disminución de la cloremia, pero sólo en los cardíopatas y cirróticos la dife-

	Normales	Diabetes Mellitus	Cirrosis Hepática	Cardioaescle- rosis Descom- pensada	Hipertension Arterial	Nefropatías sin Insuficiencia	Nefropatías con Insuficiencia
Peso Corporal (Kg.)	59 58	65.3 64.5	64.9 63.3	64.5 62.3	73 71.8	58.7 57.3	60.3 58.2
Volumen urinario (ml. en 24 hrs.)	1380 1796	1354 1695	1100 1738	936 1518	936 1608	1062 1737	1200 1898
Presión arterial (mm. Hg.)	116/73 115/71	134/83 130/80	120/74 114/71	142/81 137/79	174/104 159/101	126/83 118/72	171/99 153/89
Sodio mEq/L	137.8 ± 4.68 135.5 ± 4.17 .3	138.9 ± 2.70 137.2 ± 1.64 .6	138.9 ± 4.71 123.2 ± 5.11 .4	139.6 ± 5.28 131.5 ± 2.69 .05	138.2 ± 5.78 135.0 ± 6.71 .6	146.3 ± 8.82 139.7 ± 6.00 .2	138.5 ± 6.72 137.5 ± 6.06 .8
Cloro mEq/L	92.5 ± 7.85 89.4 ± 7.03 .4	95.5 ± 12.95 87.6 ± 9.44 .2	93.2 ± 10.58 83.9 ± 8.55 .05	103.0 ± 5.97 90.5 ± 1.5 .02	98.6 ± 5.75 98.5 ± 8.02 .9	93.0 ± 7.39 92.4 ± 7.63 .9	100.5 ± 5.01 91.5 ± 10.5 .2
Potasio mEq/L	4.81 ± 0.71 4.65 ± 0.61 .6	4.85 ± 0.95 5.00 ± 0.95 .7	4.71 ± 0.44 4.84 ± 0.87 .8	4.98 ± 0.44 5.5 ± 0.54 .2	5.52 ± 0.80 6.42 ± 0.60 .9	4.73 ± 0.65 4.64 ± 0.87 .9	5.86 ± 1.66 5.66 ± 0.83 .8
Acido úrico mg.%	4.35 ± 2.18 4.85 ± 1.91 .6	2.28 ± 0.55 3.52 ± 1.45 .2	3.4 ± 1.43 4.28 ± 3.74 .6	3.77 ± 2.07 5.85 ± 4.05 .7	3.17 ± 0.27 3.10 ± 0.31 .9	2.45 ± 0.75 2.52 ± 0.94 .9	5.69 ± 2.97 5.45 ± 2.73 .9
Amilasas Unidades Somogyi	283.6 ± 172.3 308.9 ± 163.9 .8	103.8 ± 45.69 452.8 ± 224.7 .02	232.7 ± 222.8 252.7 ± 183.7 .9	467.7 ± 118.9 505.3 ± 135.2 .8	177.0 ± 30.01 220.5 ± 45.5 .5	345.6 ± 228.6 357.6 ± 213.4 .9	164.1 ± 130.8 380.0 ± 251.9 .2

Cuadro N° 2. Valores promedios de los diferentes parámetros ± 1 D.S. y de P, antes (cifras superiores) y después de la Fursemida (cifras inferiores), en los grupos investigados.

rencia de los promedios alcanzó significación estadística ($p < 0.02$ y $p < 0.05$ respectivamente).

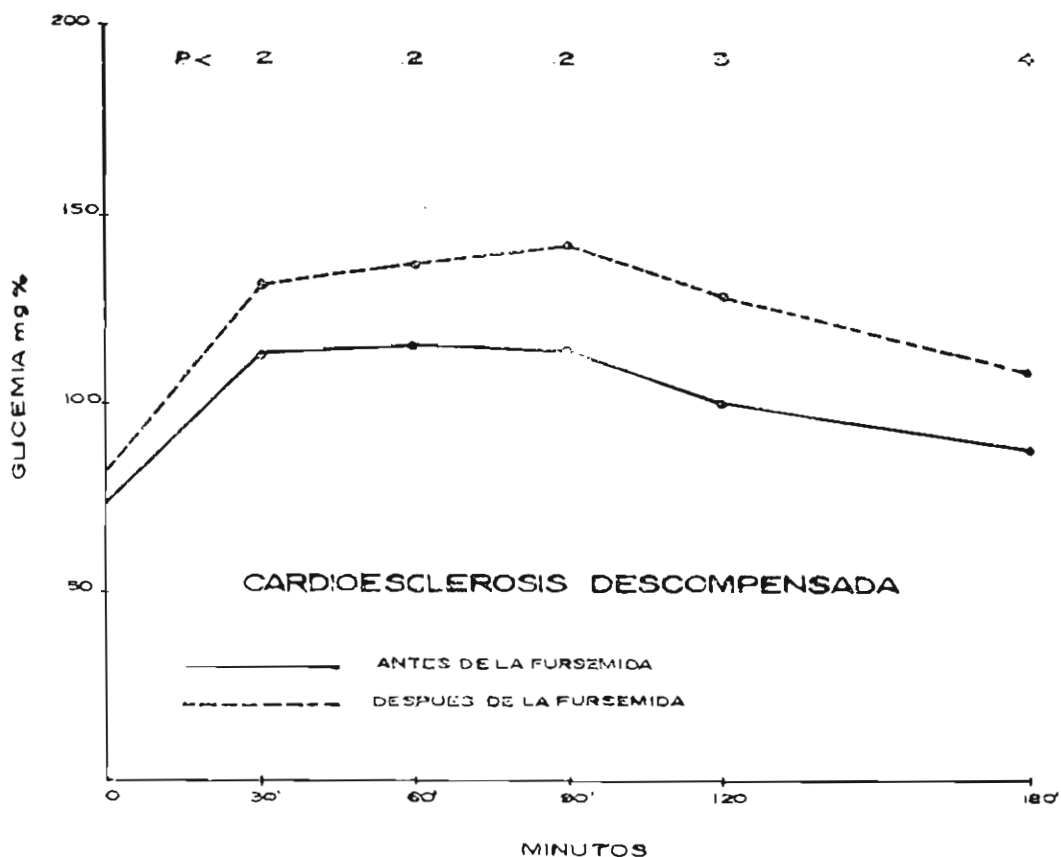
c) Potasio: Las variaciones de la potasemia no fueron importantes en ninguno de los grupos estudiados.

promedios alcanzó significación estadística.

11. Amilasas séricas.

La Furseimida causó aumento de la amilasemia en todos los grupos alcan-

Gráfica N° 7



10. Acido úrico.

La Furseimida produjo aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico en todos los grupos, a excepción de los hipertensos e insuficientes renales donde tiende a disminuir. Los aumentos promedios nunca sobrepasaron la normalidad.

En ningún grupo la diferencia de los

zando significación estadística sólo en los diabéticos ($p < 0.02$).

DISCUSION

La capacidad hiperglicemiante de los diuréticos, especialmente del grupo de las tiazidas, es ampliamente reconocida (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) y esta observación ha adquirido importancia clínica no sólo por el

hecho de que pueden producir hiperglicemias transitorias y aún glucosurias en personas previamente normales, sino porque pueden agravar el cuadro metabólico ya alterado de antemano (14), (15) e incluso conducir a la cetoacidosis diabética (16). Estos hallazgos han llevado a sugerir la proscripción de las tiazidas en diabéticos o en "pre-diabéticos" (17).

La Furseimida no ha escapado a este efecto indeseable, sin embargo, los reportes hasta la fecha no muestran acuerdo, ya que mientras unos dicen no produce mayores alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (18), (19), (20), (21), (22), (23), otros han reportado que los cambios producidos no son tan manifiestos como los de las tiazidas (12), (24), (25), (26). En el trabajo de Wales y et. al. (27) se puede apreciar que los diuréticos no tiazídicos, entre ellos la Furseimida, producen hiperglicemia en proporción a la dosis administrada.

En nuestros 82 pacientes la Furseimida produjo aumento patológico de la glicemia basal en 8, de los cuales 4 eran portadores de diabetes química, 3 cirróticos y uno con hipertensión arterial, o sea que se trataba de pacientes con tolerancia disminuída previamente (9.6%), lo que concuerda con los reportes de (18), (25), (28), (29). Asimismo en todos los grupos, a excepción de los nefróticos, se produjo elevación en los valores promedio de las curvas de tolerancia de la glucosa.

En coincidencia con los hallazgos de Reubi (25) hemos encontrado que la Furseimida puede determinar una elevación de las curvas de glicemia, inclusive con aparición de una francamente anormal en sujetos considerados normales aunque

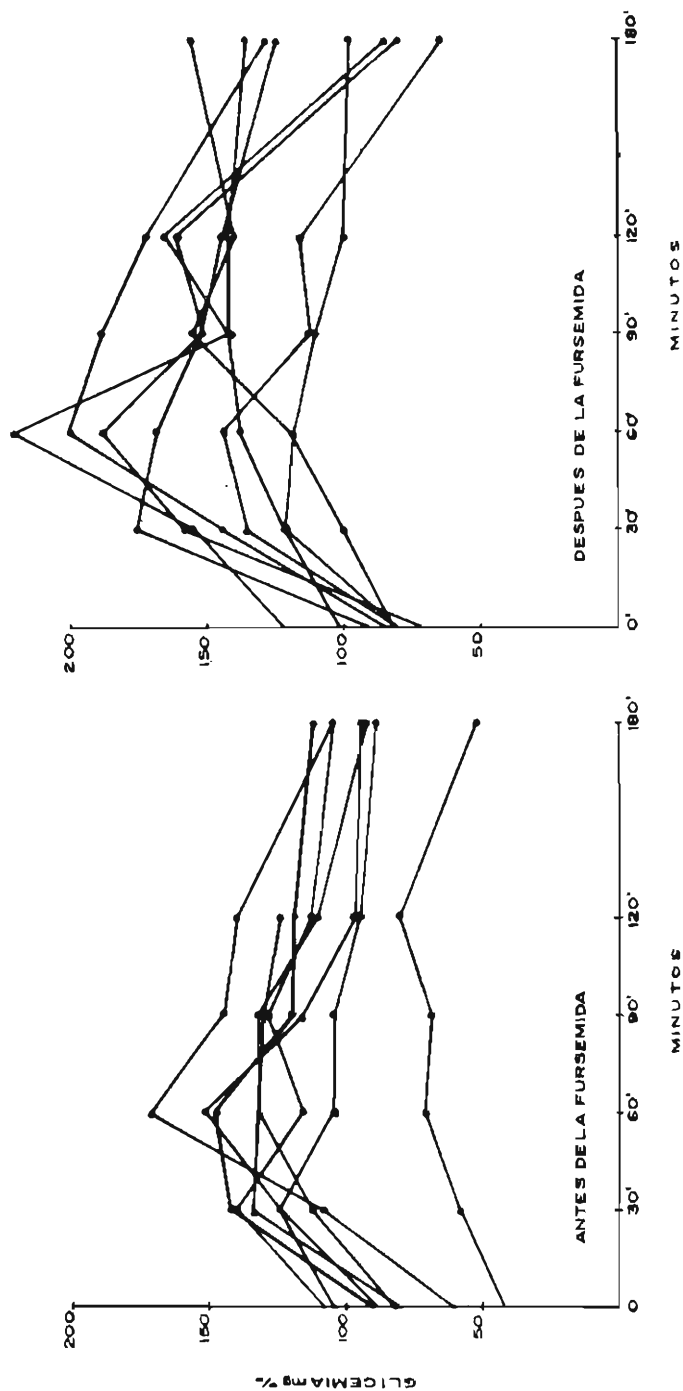
las diferencias no alcanzaron significación estadística. Wilson (30) en una comunicación personal ha reportado desencadenamiento de diabetes por la Furseimida, aunque sin señalar dosis ni tiempo de administración.

Los pacientes con diabetes mellitus constituyen un grupo ideal para valorar la potencia hiperglicemiantes de los diuréticos y su influencia sobre la evolución de la enfermedad. El hecho de que en sólo 4 pacientes con diabetes química se produjo hiperglicemia basal, que 3 pacientes con diabetes manifiesta hayan normalizado su glicemia en ayunas, que las curvas de más de la mitad de pacientes no se hayan modificado sustancialmente o hayan disminuído, que la diferencia de las curvas promedio sea sin significado estadístico y que, finalmente, en ninguno de nuestros pacientes diabéticos fuese necesario suspender o modificar el tratamiento de control de la enfermedad, habla en favor de que la Furseimida tiene escasa influencia sobre el trastorno metabólico ya presente en estos pacientes, datos que están de acuerdo con las comunicaciones de Peltola (19) y Rapaport (31). En este aspecto conviene resaltar la ventaja del uso de la Furseimida sobre otros diuréticos con los cuales sí se ha descrito agravamiento de la diabetes en pacientes con adecuado control previo (32), (33).

En los pacientes con cirrosis hepática es frecuente encontrar disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono debido a una serie de factores etiopatogénicos, entre los cuales se ha reportado últimamente aumento de la hormona del crecimiento (34), (35) y de los ácidos grasos libres (36). La Furseimida tampoco determinó variaciones importantes en las curvas de estos pacientes que en su

HIPERTENSION ARTERIAL

Gráfica Nº 8



Gráfica 8: Representación individual de las curvas de tolerancia antes y después de la fursemida en el grupo de pacientes con hipertensión arterial esencial.

mayoría ya habían mostrado previamente intolerancia a la glucosa.

En el grupo de pacientes con cardiopatías descompensadas, nuestros hallazgos concuerdan con el reporte de Rappaport (31) en el sentido de que la Furseמידa no produce modificaciones sustanciales de la tolerancia de la glucosa. Toivenen y Mustada (24) han descrito efecto deteriorante de la misma en un paciente.

El grupo de pacientes con hipertensión arterial esencial constituye el único en el que la Furseמידa causó elevación marcada de los valores promedios de glucemia, alcanzando significación estadística a los 90' y 120', asimismo se pudo observar la aparición del mayor número de curvas anormales (ver Gráfica N° 8). Estos hallazgos coinciden con los reportados por Hartman y Heimsoth (12) y Breckenridge et. al. (37) y contrastan con los de Jackson y Nellen (20) los que no encontraron deterioro importante en la tolerancia a la glucosa en 20 pacientes con hipertensión arterial a pesar de que 12 de ellos tenían ya curvas anormales y sólo 3 pacientes previamente normales presentaron curvas de tipo diabético, idénticamente a nuestros resultados en este aspecto. Esto probablemente se deba a que estos pacientes ya tienen de antemano un disturbio latente (38), (39). Welborn (40) ha señalado la existencia de niveles aumentados de insulina en hipertensos con curvas de tolerancia normal. Es necesario pensar, sin embargo, que esta alteración tendría un mecanismo diferente a la de los diabéticos y cirróticos quienes no muestran variaciones importantes de su glicemia después de la administración de la Furseמידa.

Es frecuente observar que los pacientes con insuficiencia renal presentan dis-

minución de la tolerancia a la glucosa (13), (41), (42), (43), (44) pero ello ya puede hacerse evidente en nefropatías compensadas (creatinina menor de 2 mg.%), aunque con menor frecuencia y grado (13). La administración de Furseמידa a estos grupos de pacientes produjo cambios sorprendentes, semejantes a lo reportado por este último autor con el uso de hidroclorotiazida. No sólo se constató descenso en los valores de las curvas de tolerancia sino que, además, la mayor parte de los pacientes normalizaron esta prueba. Estos resultados paradójicos en cuanto a la mejoría de la intolerancia a los hidratos de carbono observada en pacientes con y sin insuficiencia renal cuando reciben diuréticos no han sido reportados anteriormente por otro laboratorio.

La disminución de la tolerancia a los carbohidratos observada con frecuencia en estos pacientes es atribuida a una resistencia periférica a la insulina (41), (43), (44), (45)

Se ha demostrado que se produce una corrección de la intolerancia a los hidratos de carbono de los pacientes urémicos cuando se los somete a hemodiálisis (46), (47), cuando se les administra suplementos de potasio (48), o cuando se les trata con diuréticos (13), lo cual hace pensar en la existencia de un factor común en estas circunstancias tan diferentes. Muy probablemente se trata de una mejoría del metabolismo celular y no de una sustancia inhibidora específica, tal como han demostrado Perkoff et. al. (49) y Horton et. al. (44) para el caso de la úrea. Un denominador común de las circunstancias anteriormente señaladas bien podría radicar en un cambio electrolítico intracelular que favorezca el transporte o, y oxidación de la glucosa.

Aparte de las experiencias que hemos anotado anteriormente a propósito de los pacientes urémicos, existen otras que favorecen la idea de que algún disturbio electrolítico es la causa de la disminución de la tolerancia de la glucosa determinada por los diuréticos. Sustancialmente se ha indicado que este disturbio sería una hipopotasemia, ya que es frecuente encontrar hiperglicemia en circunstancias que cursan con pérdida excesiva de potasio como en la hipersecreción de aldosterona (50), patología intestinal (51), induciendo hipopotasemia con dietas pobres en este elemento (52) o con el uso de resinas de intercambio iónico (53). Más aún, estas elevaciones de la glicemia pueden ser prevenidas o corregidas con la administración de suplementos de potasio (48), (54), (55). Algunos trabajos no encuentran relación entre las variaciones del potasio sérico y la glicemia (12), (20), (24), sin embargo, es necesario tener en cuenta que los niveles séricos de potasio no siempre reflejan el contenido total de potasio intercambiable (37), (48). Estos resultados han llevado a sugerir que la elevada excreción urinaria de potasio inducida por los diuréticos puede producir una modificación intracelular de este ión (53), especialmente de la relación Na/K (13), lo cual interferiría con la utilización periférica de la glucosa. Por otra parte, se ha señalado que los diuréticos causan disminución de la actividad insulínica del suero (15), (56), disminución de la insulina inmunorreactiva (40) con la consecuente disminución de la síntesis de la dihidroxy-acetona-kinasa y glucocinasas hepáticas necesarias para la fosforilación de la glucosa (57), y más aún, que la supresión de aquellos se acompaña de una elevación de insu-

lina (37), lo que sugiere una inhibición de la liberación de insulina; pero aquí también el potasio jugaría un rol importante. Se ha demostrado, tanto in vitro (58) como in vivo (48), que la depleción de potasio disminuye la liberación de insulina.

Weller y Borondy (10), (26) han demostrado in vitro que tanto la hidroclorotiazida como la Furseimida disminuye la utilización de glucosa por el tejido graso de ratas normales, lo cual sugiere un efecto directo de estos agentes. Gaudenmer et. al. (11) y Wales et. al. (27) relacionan el efecto hiperglicemiante de los diuréticos a la posesión de radicales comunes en su estructura química, cuya reacción sustitutiva inhibiría la oxidación mitocondrial y fosforilación de la glucosa. El hígado desempeñaría algún papel a través de un aumento de la glucogénesis, como puede deducirse de las investigaciones de Kaldor y Pogatse (59).

A pesar que en raras ocasiones los diuréticos pueden comportarse como noxas directas sobre el páncreas (60), (61) creemos que esto no guarda relación con las alteraciones de las curvas de tolerancia, como puede evidenciarse en este estudio por las variaciones de la amilase-mia. Lo mismo podría decirse sobre la participación del ácido úrico y del grado de diuresis. Nuestros resultados concuerdan a este respecto con los de Carliner et. al. (62), Hartmann y Heimsoth (12) y Wales et. al. (27).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ha investigado el efecto de la Furseimida sobre la tolerancia de la glucosa en 82 pacientes: 14 normales, 15 cirróticos, 15 diabéticos, 7 pacientes con cardioesclerosis, 8 con hipertensión arterial, 8 nefrópatas sin insuficiencia y 15 con

insuficiencia, para lo cual se administró diariamente 80 mg. del diurético durante una semana. En 8 pacientes (4 diabéticos, 3 cirróticos, 1 con hipertensión arterial) se produjo un incremento patológico de la glicemia basal. A excepción de los nefrópatas, en todos los grupos se observó elevación de las curvas de glicemia, la que no fue importante en los normales, diabéticos y cirróticos. En los cardiopatas el aumento fue notorio pero sin significación estadística. En el grupo de hipertensos se observó la aparición de un mayor número de curvas anormales, la diferencia de promedios a los 90' y 120' fue estadísticamente significativa. Los pacientes con insuficiencia renal, que en su mayoría presentaban tolerancias anormales, mostraron descensos e incluso normalización de las curvas de tolerancia después de la administración de la Furseמידa. Estos hallazgos, aunque en menor grado, también se observaron en los casos de nefropatía sin insuficiencia. Las anomalías en las curvas de tolerancia no mostraron correlación con las variaciones de los niveles séricos de electrolitos, ácido úrico, amilasas, ni con los cambios en el peso corporal y volumen urinario.

Se discute acerca de los mecanismos hiperglicemiantes de la Furseמידa y otros diuréticos, lo mismo que del efecto paradójico hallado en los urémicos. Se pone un especial énfasis en la posibilidad de que cambios electrolíticos intracelulares sean los responsables de las variaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono producidas por los mismos.

Se llega a la conclusión de orden práctico de que la Furseמידa es un diurético, que puede ser administrado en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono sin que se produzca peligro de

descompensación. Por otra parte es necesario tomar con cautela curvas anormales de glicemia en pacientes recibiendo Furseמידa, dado que ello no significa necesariamente que sean diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Somogyi, A.: A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. *J. Biol. Chem.* 86: 655-663, 1930.
2. Nelson, N. A.: A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose: *J. Biol. Chem.* 153: 375-380, 1944.
3. Somogyi, M.: Notes on sugar determination. *J. Biol. Chem.* 195: 19-23, 1952.
4. Fajans, S. S. y Conn, J. W.: The early recognition of diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 82: 208-218, 1959.
5. Wilkins, R. W.: New drugs for the treatment of hypertension. *Ann. Int. Med.* 50: 1-10, 1959.
6. Curchod, B.: Effet diabetogénique des salidiurétiques modernes. *Diabète* 8: 201-208, 1960.
7. Saudan, F.; Masson, D. y Curchod, B.: L'influence des salidiurétiques sur la régulation de la glycémie. *Praxis* 50: 45-48, 1961.
8. Cortet, P.; Jacquot, B.; Caron, M. y Jaudet, M.: Traitement des syndromes oedémato-ascitiques par le triamterène. *J. Med. Lyon* 45: 1183-1187, 1964.
9. Wolf, F. W. Editorial: Clinical and physiological implications of diabetes induced by benzothiadiazines. *Diabète*, 13: 203-205, 1964.
10. Weller, J. M. y Borondy, P. E.: Effects of Benzathiazine drugs on Carbohydrate metabolism. *Metabolism* 14: 708-714, 1965.
11. Gaudemmer, Y.; Foucher, B. y Gautheron, D.: Un nouvel inhibiteur des oxydations et des phosphorylations mitochondriales L'acide éthacrynique. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 26: 3899-3902, 1965.
12. Hartmann, F. y Heimsoth, V.: Disturbances in carbohydrate and uric acid metabolism during diuretic treatment. In *Antihypertensive Therapy*, ed. by F.

- Gross, pp. 436-437, Springer-Verlag, New York, 1966.
13. García, R.; Garmendia, F. y Goldszmidt, M.: Influencia de la hidroclorotiazida sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *An. Fac. Med. Lima* 49: 279-293, 1966.
 14. Hollis, W.: Agravation of diabetes mellitus during treatment with chlorothiazide. *J.A.M.A.* 176: 947-949, 1961.
 15. Samaan, N.; Dollery, C. T. y Fraser, R.: Diabetogenic action of Benzothiazidines. *Lancet* 11: 1244-1247, 1963.
 16. Sugar, S. J. N.: Diabetic acidosis during chlorothiazides therapy. *J.A.M.A.* 175: 618-619, 1961.
 17. Cattell, W. R.: Current therapeutics-Triamterene. *Practitioner* 190: 794-798, 1963.
 18. Reinold, E.: Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Furosemid bei Säulinge und Kindern. *Arch. Kinderheilk.* 172: 6-18, 1965.
 19. Peltola, P.: Furosemide as a diuretic. *Acta Med. Scand.* 177: 777-782, 1965.
 20. Jackson, W. P. U. y Nellen, M.: Effect of furosemide on carbohydrate metabolism, blood pressure, and other modalities. *Brit. Med. J.* 2: 33-36, 1966.
 21. Mahr, G.; Rommel, K.: Klinisch experimentelle Untersuchungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch Hydrochlorothiazid und Furosemid. *Klin. Wschr.* 44: 48-52, 1966.
 22. Formanek, F. y Kenner, T.: Special features of the action of a new diuretic. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 26: 27-33, 1966.
 23. Kadota, I. e Ishigami, R.: Effects of prolonged administration of thiazide and other diurectics on carbohydrate metabolism. *Excerpt Médica. International Congress Series N° 140. VI^o Congress of the International Diabetes Federation*, pp. 111, 1967.
 24. Toivonen, S. y Mustada, O.: Diabetogenic action of furosemide. *Brit. Med. J.* 5492: 920-921, 1965.
 25. Reubi, F. C.: Clinical use of Furosemid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139: 433-443, 1966.
 26. Weller, J. M. y Borondy, M.: Effects of Furosemid on carbohydrate metabolism. *Metabolism* 16: 532-537, 1967.
 27. Wales, J. K.; Grant, A. y Wolff, F. A.: Studies on the hyperglycemic effects of nonthiazide diurectics. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 159: 229-235, 1968.
 28. Vorburger, G.: Furosemid un nouveau diurétique. *Rev. med. Suisse rom.* 84: 277-285, 1964.
 29. Laragh, J. H.; Cannon, P. J.; Stason, W. B. y Heinemann, H. O.: Physiologic and clinical observations on Furosemid and Ethacrynic acid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139: 453-465, 1966.
 30. Wilson, C.: Comunicación personal obtenida de Reubi (25).
 31. Rapaport, S.; Nijensohn, C.; Bronstein, A.; Regatky, E. y Berconsky, I.: Furosemida en la insuficiencia cardíaca. *Estudios comparativos con otros diuréticos.* *Prensa Méd. Arg.* 53: 1387-1391, 1966.
 32. Kayser, D.: Klinische Erfahrungen mit einem neuem oral wirksamen Diureticum. *Arzneimittel-Forsch.* 14: 949-953, 1964.
 33. Schaefer, H. F.: Moderne Diuretika und ihre nebenwirkungen beim Diabetes Mellitus. *Med. Welt.* 16: 922-934, 1964.
 34. Samaan, N.; Stone, D. B. y Eckhardt, R. D.: Hyperinsulinism and diabetes mellitus in chronic hepatic cirrhosis. *Diabetes* 17: 340, 1968.
 35. Hernández, A.; Zorrilla, E. y Gersberg, H.: Decreased insulin production, elevated growth hormone levels, and glucose intolerance in liver disease. *Diabetes* 17: 327, 1968.
 36. Berkowitz, D.: Glucose tolerance free fatty acids and insulin responses in patients with cirrhosis. *Diabetes* 17: 317, 1968.
 37. Breckenridge, A.; Welborn, T. A.; Dollery, C. T. y Frasser, T. S.: Glucose tolerance in hypertensive patients on long term diuretic therapy. *Lancet* I: 61-64, 1967.
 38. Vallance-Owen, J. y Ashton, W. L.: Cardiac infarction and insulin antagonism. *Lancet* I: 1226-1228, 1963.
 39. Ostrander, L. D. Jr.; Francisc, T. Jr.; Hayner, N. S.; Kjelsberg, M. O. y Epstein, F. H.: The relationship of car-

- diovascular disease to hyperglycemia. *Ann. Int. Méd.* 62: 1188-1198, 1965.
40. Welborn, I. A. y Fraser, T. R.: Referencia extraída de Breckenridge A. (37).
 41. Westervelt, F. B. y Schreiner, C. E. Jr.: The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann. Int. Med.* 57: 266-276, 1962.
 42. Cohen, B. D.: Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease. Blood glucose unresponsiveness to hypoglycemia, epinephrine, and glucagon. *Ann. Int. Med.* 57: 204-213, 1962.
 43. Cerletty, J. M. y Engbring, N. H.: Azotemia and glucose intolerance. *Ann. Int. Med.* 66: 1097-1108, 1967.
 44. Horton, E. S.; Johnson, Ch.; Lebovitz, H. E.: Carbohydrate metabolism in Uremia. *Ann. Int. Med.* 68: 63-74, 1968.
 45. O'Brien, J. P. y Sharpe, A. R. Jr.: The influence of renal disease on the insulin I_{131} disappearance curve in man. *Metabolism*, 16: 76-83, 1967.
 46. Hampers, C. L.; Soeldner, J. S.; Doak, P. B. y Merrill, J. P.: Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. *J. Clin. Invest.* 45: 1719-1731, 1966.
 47. Hutchings, R. H.; Hegstrom, R. M. y Scribner, B. H.: Glucose intolerance in patients on long-term intermittent dialysis. *Ann. Int. Med.* 65: 275-285, 1966.
 48. Spergel, G.; Bleicher, S. J.; Goldberg, M.; Adesman, J. y Goldner, M. G.: The effect of potassium on the impaired glucose tolerance in Chronic uremia. *Metabolism*, 16: 581-585, 1967.
 49. Perkoff, G. T.; Thomas, C. L.; Newton, J. D.; Sellman, J. C. y Tyler, F. H.: Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia. *Diabetes* 7: 375-382, 1958.
 50. Conn, J. W.: Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *New England J. Med.* 273: 1135-1143, 1965.
 51. Rabinowitz, P.; Farber, M. y Friedman, I. S.: A depletion syndrome in villous adenoma of the rectum. *Arch. Int. Med.* 109: 265-269, 1962.
 52. Spergel, G.; Schmidt, P.; Stern, A. y Bleicher, S. J.: Effects of hypokalemia in carbohydrate and lipid metabolism in the rat. *Diabetes* 16: 312-318, 1967.
 53. Sagild, U.; Andersen, V. y Andersen, P. B.: Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. *Acta. Med. Scandinav.* 169: 243-251, 1961.
 54. Rapaport, M. I. y Hurd, H. F.: Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch. Int. Med.* 113: 405-408, 1964.
 55. Wolff, F. W. y Parmley, W. W.: Further observations concerning the hyperglycemic activity of Benzothiazide. *Diabetes* 13: 115-121, 1964.
 56. Dollery, C. T.; Pentecost, B. L. y Saaman, S. A.: Drug-induced diabetes. *Lancet* II: 735-737, 1962.
 57. Borondy, P. E. y Weller, J. M.: Effect of chlorothiazide on rat liver glucokinase, hexokinase and dihydroxyacetonekinase activities. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 118: 938-941, 1965.
 58. Grodsky, G. M. y Bennet, L. L.: Time sequence in the release of insulin: the effect of glucose, glucagon and potassium. *Diabetes* 15: 521-522, 1966.
 59. Kaldor, A. y Pogatsa, G.: Data to the mechanism of chlorothiazide-induced diabetes. *Excerpta Médica. International Congress. Series N° 140 VI° Congress of the International Diabetes Federation*, pp. 111, 1967.
 60. Cornish, A. L.; McClelland, J. y Johnston, D.: Effect of chlorothiazide on the pancreas. *New England J. Med.* 265: 673-675, 1961.
 61. Wilson, A. E.; Mehra, S. K.; Gomersall, C. R. y Davies, D. M.: Acute pancreatitis associated with Frusemid therapy. *Lancet* I: 105, 1967. (Abstracto).
 62. Carliner, N.; Schelling, J. S.; Rusell, R. P.; Okun, R. y Davis, M.: Thiazide and Phthalimidine-induced hyperglycemia in hypertensive patients. *J. A. M. A.* 191: 535-540, 1965.

Los autores expresan su agradecimiento a Hoechst Peruana S. A. por el donativo de toda la Fursemida (Lasix) empleada, así como parte del material de laboratorio empleados en este trabajo.