

ACCION RENAL DEL FURSEMID

Experiencias agudas en perros

Por los doctores

S. DRAJER, A. KOHAN, S. RAPOPORT, J. BERKOWSKI, C. M. NIJENSOHN
e I. BERCONSKY

El Fursemid es una droga no tiazídica derivada del ácido antranílico, de activa acción diurética por vía oral e intravenosa.

Estudios realizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Israelita "Ezrah" demostraron la efectividad diurética y natriurética de este fármaco en clínica, así como un aumento de la relación sodio/potasio (es decir una menor pérdida comparativa de potasio) respecto a los derivados tiazídicos¹.

En el mismo Servicio (años 1960 y 1961) propusimos en estudios similares, la utilización del concepto de "clearance de conductividad" para expresar la depuración de solutos eléctricamente activos, y demostramos el paralelismo entre este "clearance" y el osmolar, en las condiciones de diuresis osmótica electrolítica que es el tipo de diuresis producida por los saluréticos^{2, 3}.

Heidland y col.⁴ demostraron que el Fursemid intravenoso aumentaba inicialmente el filtrado glomerular y el caudal plasmático renal. Basados en estos trabajos hemos estudiado en el perro la acción de este diurético sobre diversos parámetros de la función renal.

MATERIAL Y METODO

Todas las experiencias fueron realizadas en el Laboratorio Experimental Cardiovascular dependiente del Servicio citado.

Se presentan los resultados obtenidos en 18 experimentos realizados en un grupo de 11 perras entrenadas para mantenerse paradas despiertas durante un lapso de tres a cuatro horas. Las perras durante un período no menor de

10 días fueron acostumbradas a permanecer sujetas sobre la mesa de trabajo por el mismo entrenador, que en los días de experiencias se mantuvo a su lado durante todo su desarrollo. De esta manera se evitó la modificación en la función renal producida por los anestésicos.

A las perras en ayunas se las hidrató por sonda con 75 cm³ de agua por kg de peso. Se cateterizó la vejiga. También ambas safenas externas, por una de las cuales se recogieron las muestras de sangre mientras que a la otra se conectó una bomba de infusión constante. Sesenta a noventa minutos después de la hidratación se inyectó la carga inicial de para-aminohipurato de sodio (PAH) 8 mg/kg y creatinina 33 mg/kg. Al mismo tiempo comenzó la infusión intravenosa continua de solución de cloruro de sodio isotónica a razón de 4 ml/minuto conteniendo las cantidades de PAH y creatinina necesarios para inyectar 0.26 y 0.64 mg/kg/minuto respectivamente (Fig. 1).

Treinta minutos de equilibración precedieron a tres períodos de control y tres períodos bajo la acción del Fursemid (inyección inicial de 1 mg/kg y sostén 25 ug/kg/min). Todos los períodos de 15 minutos de duración fueron precedidos por un lavado de vejiga con 20 cm³ de agua destilada tibia. En aquellos períodos en que el volumen minuto urinario fue superior a 8 ml/min no se hizo lavado.

Las muestras de sangre venosa se recogieron en jeringas heparinizadas las que fueron centrifugadas inmediatamente de terminada las experiencias junto a los hematocritos respectivos. La mues-

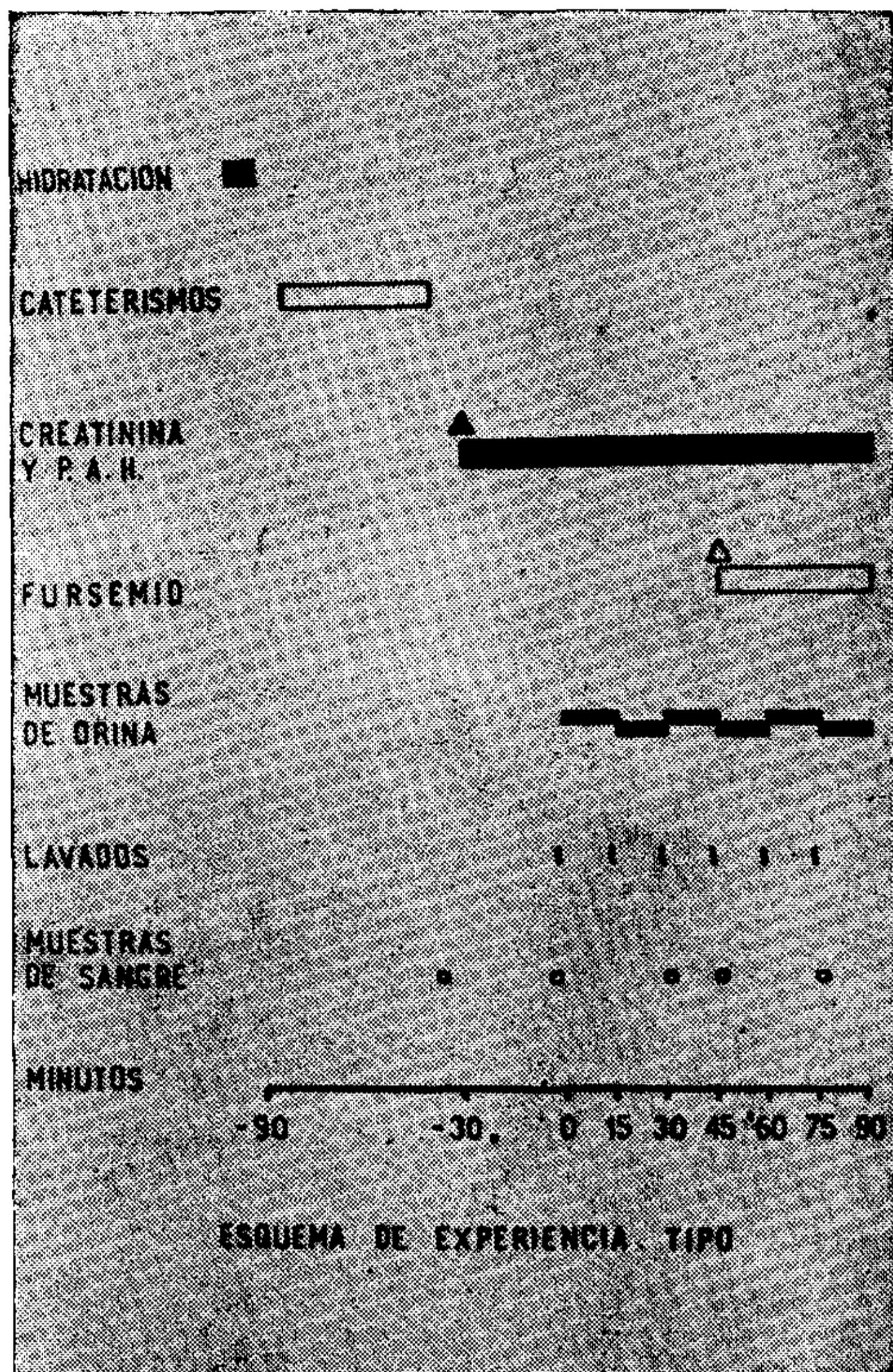


Fig. 1. - Esquema del desarrollo de una experiencia tipo. En abscisas se consigna el tiempo en minutos, tomándose como "0" el momento de la inyección de la creatinina y P. A. H.

tra 0 se extrajo tres minutos antes de comenzar el clearance. Las concentraciones plasmáticas de PAH y creatinina así como la resistividades específicas de las muestras obtenidas a los dos minutos de los períodos 1 y 3 de control, y 1 y 3 bajo la acción del Fursemid, fueron inscriptos en papel semilogarítmico (2 ciclos x 10 x cm), en función del tiempo transcurrido. Por interpolación se obtuvieron los valores plasmáticos correspondientes a cada período⁵.

El equipo utilizado para medir conductividad eléctrica es un puente de resistividad Philipps GM 4249.

Los volúmenes urinario fueron llevados a 500 cm³ con agua destilada, para tener un volumen minuto constante en los cálculos de clearance de PAH y creatinina (33.3 ml/min).

El PAH se determinó con la técnica de Bratton y Marshall modificado por Smith y col.⁶. La creatinina exógena con el método de Owen y col.⁷. El pH urinario con papel indicador. Sodio y potasio por fotometría de llama (Beckman B).

Los clearances de PAH y creatinina exógena fueron corregidos para 1 m² de superficie corporal.

Los resultados de los períodos control y con droga, promediados, se expresan como columnas blancas y grises respectivamente, en los gráficos "ad hoc". El ancho de las columnas y el número inscripto dentro de ellas indica número de experiencias. Todos los resultados se consignan en la Tabla I.

RESULTADOS

Acción sobre el Clearance de Para-Aminohipurato de sodio (caudal plasmático renal). (Fig. 2)

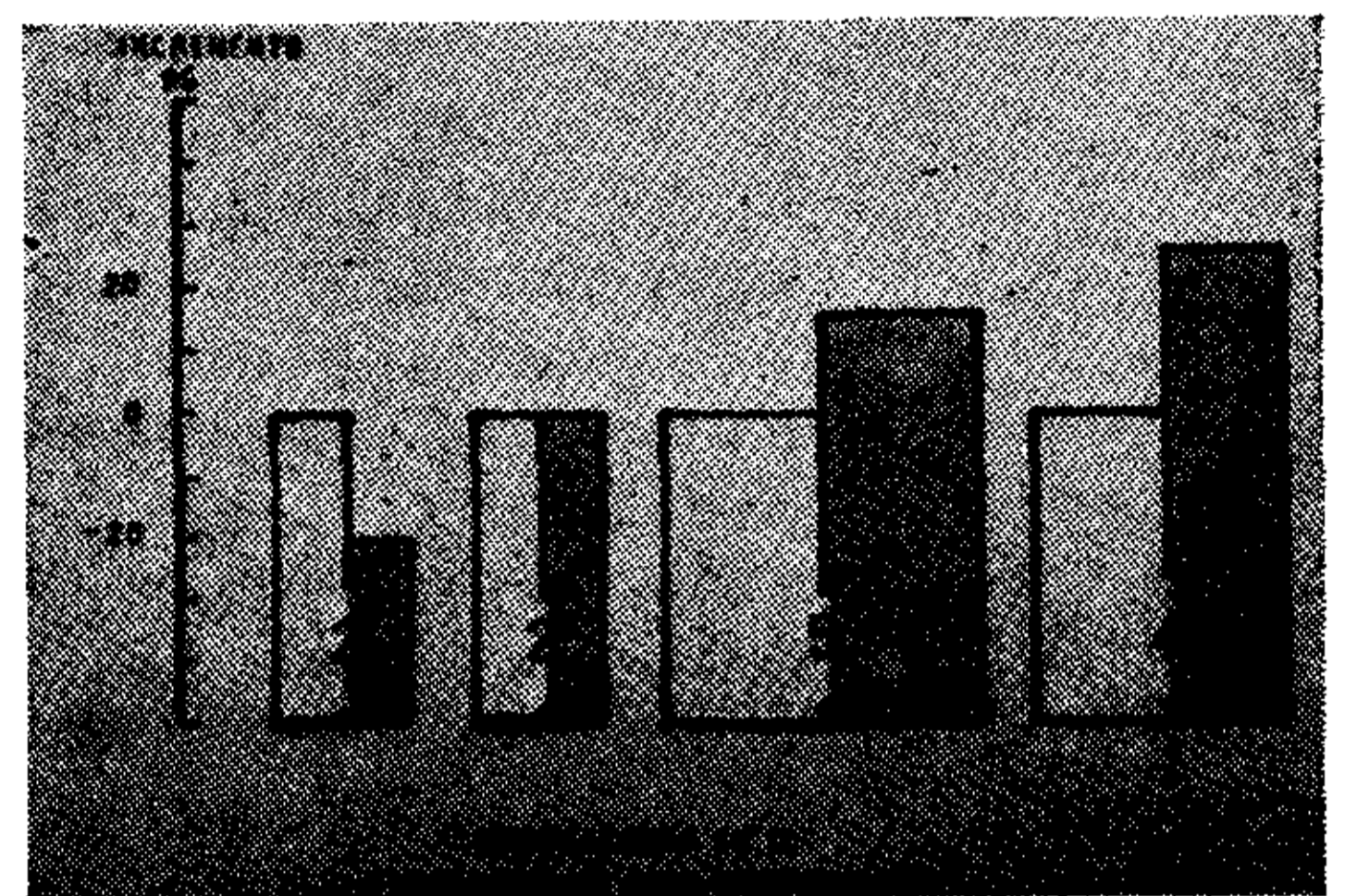


Fig. 2. - En ordenadas se expresa la variación de los valores de caudal plasmático renal en porcentajes de los valores de control. El ancho de las columnas, así como el número de ellas expresa la cantidad de animales utilizados. Las columnas blancas marcan los valores control y las grises los obtenidos después de inyectado el Fursemid.

En dos experiencias el clearance de PAH permaneció inmodificado. En otras dos (perras 10 y 7''') se demostró un descenso franco de este parámetro. En el resto de los casos (9 sobre 13) se notó una tendencia al aumento en los períodos con droga. Este incremento fue del 10 al 20% en 5 de los 9 animales y de más del 20% en los cuatro restantes.

Acción sobre la excreción urinaria de sodio y potasio. (Fig. 3)

La excreción urinaria de Na se vio aumentada significativamente en los 16 animales tabulados. Sólo en uno (perra 10) el aumento fue menor de diez veces sobre los períodos de control.

En 8 de las pruebas hubo un aumento de la natriuresis entre 10 y 30 veces sobre el valor control. Es interesante consignar que la perra 7 en dos experien-

TABLA I

Perra Nro.		Volumen min. urinario (ml/min)	Clearance de P. A. H. (ml/min)	Clearance de creatinina (ml/min)	Clearance de conductividad (ml/min)	Excreción de sodio (μEq./min)	Excreción de potasio (μEq./min)	Superficie corporal (m ²)	Resistividad urinaria (ohm/cm/cm ²)	Resistividad plasmática (ohm/cm/cm ²)
1	control	8.4	308	—	1.32	98	50	0.74	487	75.9
	Fursemid	14.2	400	—	14.2	1101	145		77.0	78.2
2	control	4.9	—	—	—	41	38	0.75	—	—
	Fursemid	17.3	—	—	—	1593	172		—	—
3	control	2.2	220	72.1	0.67	93	32	0.45	224	74.8
	Fursemid	10.3	297	98.0	12.1	1570	96		62.6	74.8
4	control	4.65	280	—	1.08	102	34	0.45	330	74.8
	Fursemid	11.6	304	—	13.4	1811	136		60.3	70.2
4'	control	2.6	309	—	0.61	58	41	0.45	306	77.0
	Fursemid	11.6	451	—	11.2	1440	109		79.3	74.8
5	control	7.9	326	—	1.08	60	60	0.89	537	73.2
	Fursemid	16.7	321	—	17.0	1610	174		71.3	73.7
6	control	5.4	336	—	0.78	66	31	0.53	503	72.0
	Fursemid	11.4	347	—	11.03	1300	98		78.2	75.7
6'	control	2.7	—	—	0.63	—	—	0.53	286	74.8
	Fursemid	18.3	—	—	19.2	—	—		71.4	74.8
7	control	3.6	307	—	1.68	239	40	1.13	272	68.6
	Fursemid	20.8	359	—	22.3	2851	141		68	71.6
7'	control	1.3	280	—	0.36	36	29	1.13	284	74.8
	Fursemid	18.0	324	—	17.2	2166	95		75.8	73.0
7''	control	4.6	228	—	0.35	30	25	1.13	931	71.4
	Fursemid	18.8	263	—	16.4	1878	97		85.6	74.8
7'''	control	6.9	165	58.8	0.49	39	35	1.13	1031	73.0
	Fursemid	16.4	132	28.4	15.4	871	75		77.0	72.4
8	control	2.7	220	—	0.52	36	36	0.89	387	74.8
	Fursemid	13.4	247	—	13.3	1645	88		74.8	74.8
8'	control	2.1	(x)	—	0.60	30	40	0.89	257	74.8
	Fursemid	12.1	(x)	—	13.1	1470	117		71.4	77.7
9	control	5.9	(x)	—	0.69	60	35	0.96	626	72.7
	Fursemid	17.1	(x)	—	17.0	2022	137		75.2	74.8
9'	control	7.8	177	65.7	2.8	215	54	0.94	188	66.2
	Fursemid	18.9	229	83.5	23.0	2268	118		59.0	71.7
10	control	3.6	287	—	0.71	88	41	0.45	377	74.8
	Fursemid	4.2	233	—	3.52	800	55		82.7	69.9
11	control	4.9	—	—	1.39	—	—	0.66	260	74.8
	Fursemid	13.0	—	—	14.5	—	—		64.6	73.0

(x) Experiencias de contraprueba en las que no se inyectó P. A. H. (ver texto).

Nota: Conductividad = $\frac{1}{\text{Resistividad}}$

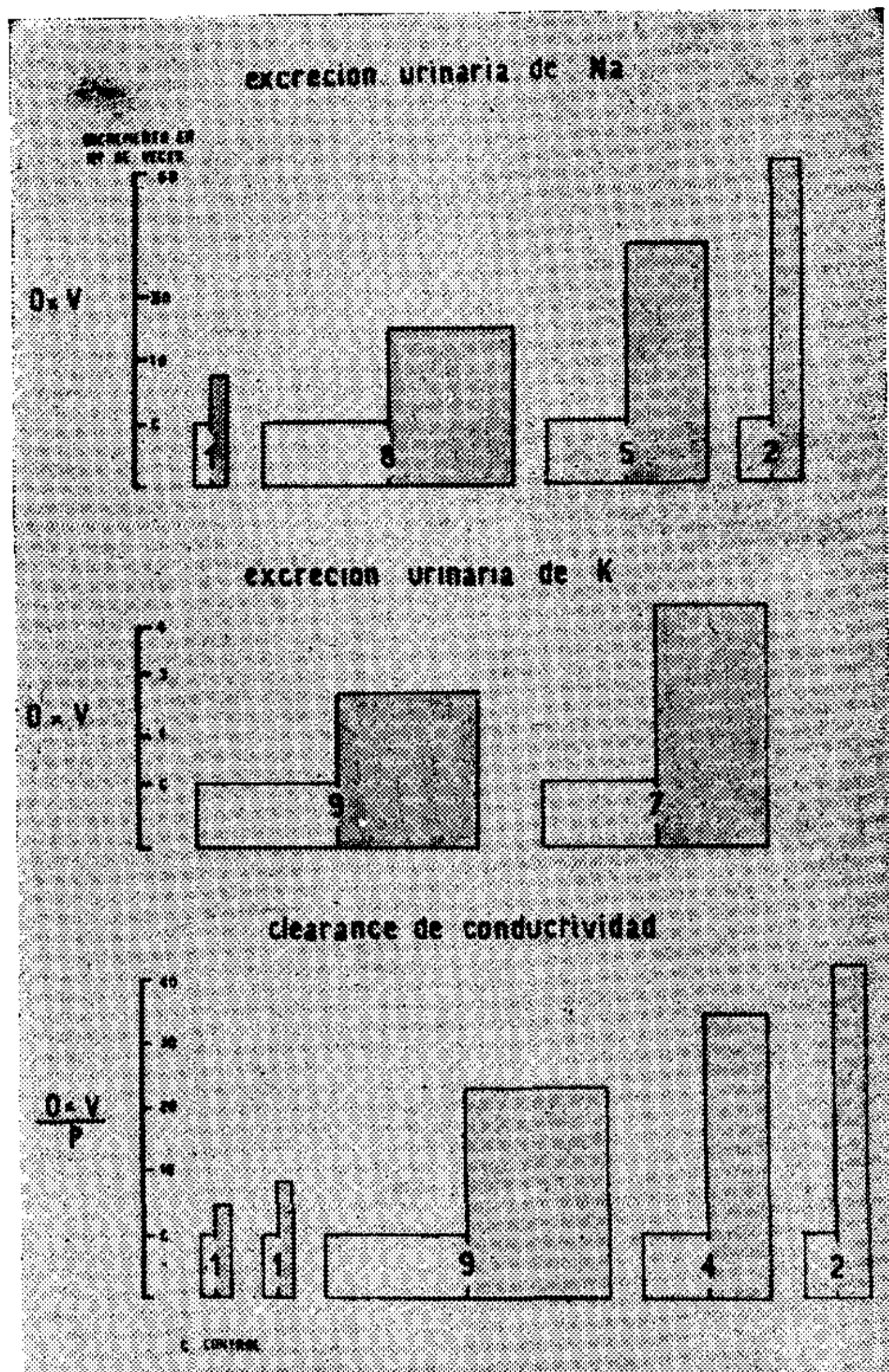


Fig. 3. - El eje de ordenadas en los tres gráficos expresa el incremento de los parámetros por sobre sus valores control (C), en número de veces — $O \times V$ = concentración urinaria en $\mu\text{Ep./ml}$ x volumen minuto urinario en ml/min . — $O \times V$ = resistividad urinaria en

P

ohm/cm/cm^2 x volumen minuto urinario en ml/min , dividido por la resistividad plasmática en ohm/cm/cm^2 . El ancho de las barras así como el número dentro de ellas indica la cantidad de animales utilizados. Las barras blancas expresan los valores control y las grises los obtenidos después del Furosemid.

cias (7' y 7'') aumentó en 60 veces su excreción de Na.

En cuanto al potasio, el aumento de excreción fue de 1 a 3 veces en 9 de los 16 casos, correspondiendo a la perra 10 en menor valor de esta serie. En los restantes el valor de incremento fue de cuatro y media veces.

Los incrementos en la eliminación de potasio respecto de la del sodio son comparativamente menores a los hallados por nosotros en 1960 para la cloro e hidrocortiazida en sujetos normales bajo condiciones de diuresis acuosa y administración intravenosa de los fármacos. La experiencia clínica con Furosemid efectuada en nuestro servicio arriba a conclusiones similares.

Acción sobre el Clearance de Conductividad (Ck) (Fig. 3)

El Clearance de Conductividad se modificó en forma paralela a la excreción electrolítica.

En las 17 experiencias tabuladas se notó un aumento importante de este parámetro. En dos casos fue menor de 10 veces. En 9 casos el aumento fue mayor de 10 veces y en las restantes mayor de 20 (siete casos) En dos experiencias dentro de este último grupo el aumento fue de 47 veces sobre los valores control.

Todos los animales presentaron en los períodos de control, orinas hipococonductoras respecto del plasma. La acción del Furosemid en siete experiencias, elevó la conductividad específica de la orina hasta superar a la del plasma. En otras 6 experiencias las orinas fueron isoconductoras mientras que en las restantes, se elevó la conductividad urinaria pero sin alcanzar los valores plasmáticos.

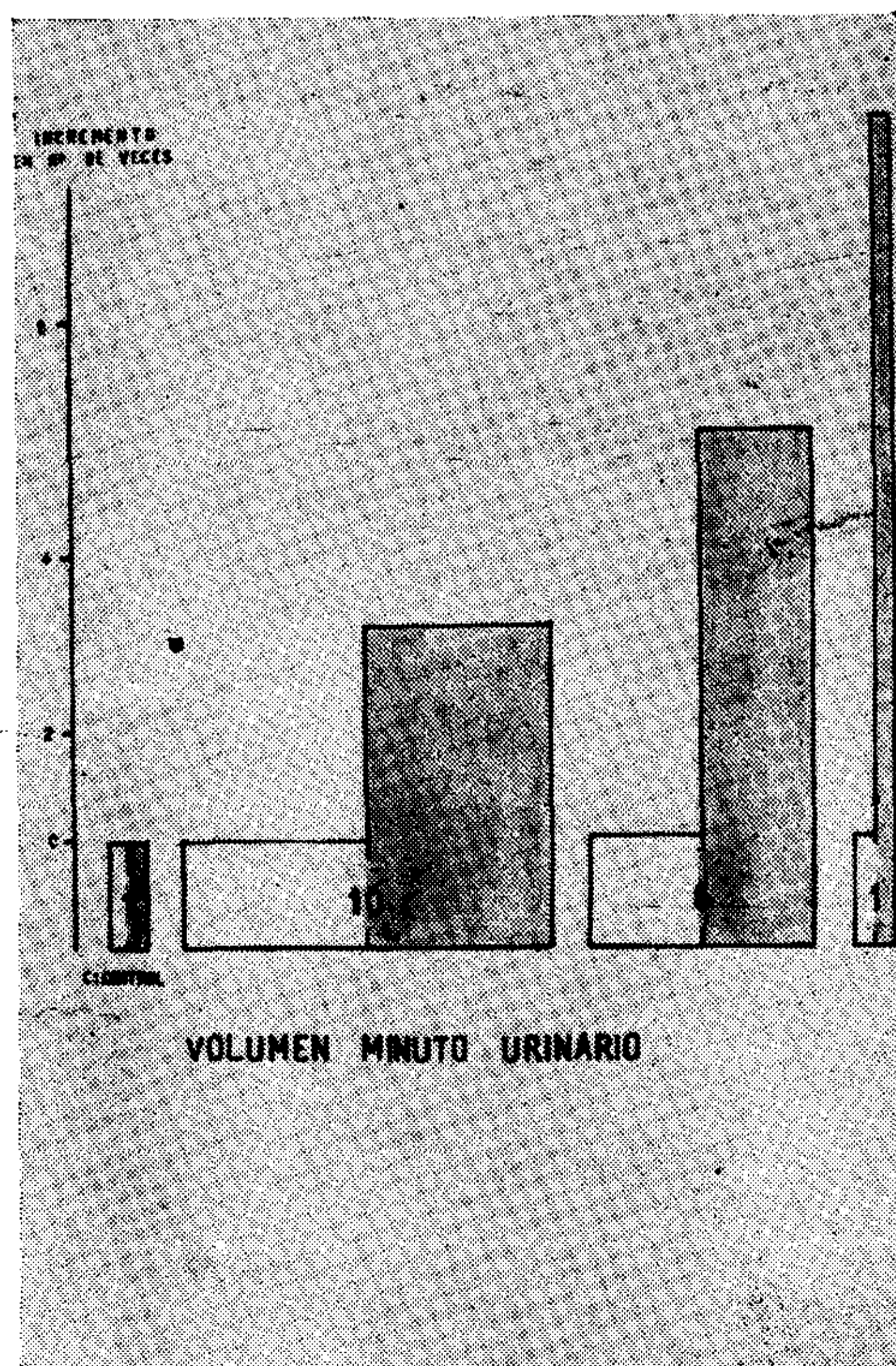


Fig. 4. - El eje de las ordenadas expresa en incremento del volumen minuto respecto de los valores control (C). El ancho de las barras así como el número dentro de ellas indica la cantidad de animales utilizados. Las barras blancas indican los valores control y las grises los obtenidos después de Furosemid.

Acción sobre el Volumen Minuto Urinario (VMU) y pH (Fig. 4)

En todos los casos menos uno se observó franco aumento del VMU con valores que oscilaron entre 2 y 13 veces los del período control. La excepción la hace la perra 10 en la que no se registró aumento de la diuresis con la droga. El pH urinario medido en 10 casos mostró tendencia a la acidificación bajo la acción del Fursemid.

Variaciones en la concentración plasmática de Sodio y Potasio:

Los valores del Na no sufrieron modificaciones significativas. La kalemia mostró un descenso durante los períodos de control (probablemente por hemodilución) no consignándose diferencias significativas en los períodos con diuréticos.

Variaciones del índice Hematócrito (Hto) (Fig. 5)

Los valores del Hto siguieron una curva francamente descendente en la mayoría de los casos, durante los períodos de control; aumentando bajo la ac-

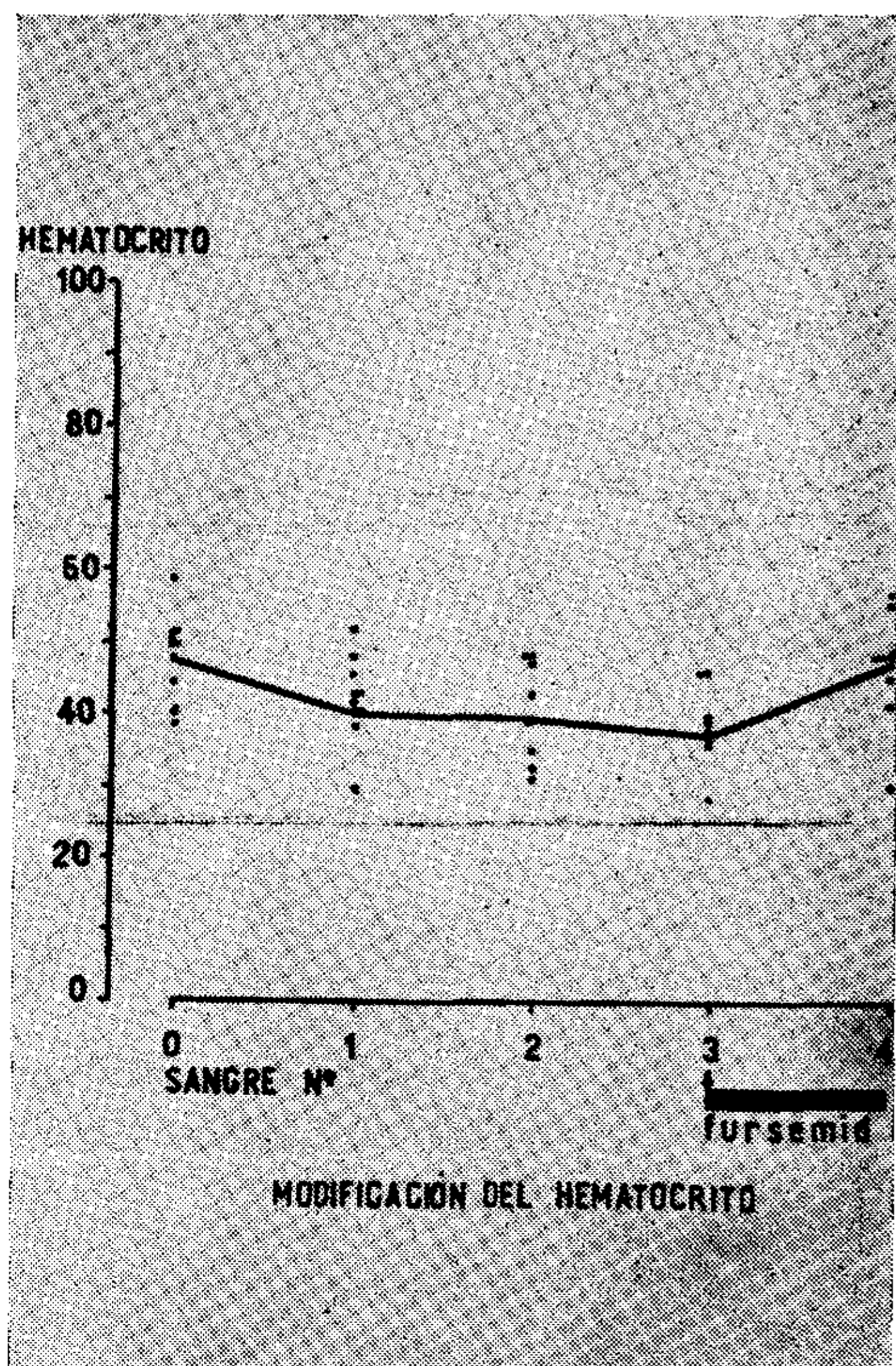


Fig. 5. - En abscisas se indican las muestras de sangre obtenidas (ver gráfico N° 1). En ordenadas los valores del índice hematocrito. La curva une las medias aritméticas de cada muestra.

ción del diurético, efecto que se hacía evidente hacia el fin de las experiencias.

Variaciones del "clearance" de Creatinina exógena (Filtración glomerular)

En esta serie sólo se incluyen los resultados de tres experiencias. En dos casos observamos aumento y en el restante disminución de este parámetro, todos dentro del 30 % de los valores control. El escaso número de experiencias con filtración glomerular medida no nos permite arribar a ninguna conclusión, pero debemos destacar que en estos casos consignados, las variaciones obtenidas fueron paralelas a las del caudal plasmático renal (clearance de PAH). La serie de experiencias que se están desarrollando en este momento arrojarán resultados definitivos.

COMENTARIOS

La administración intravenosa de Fursemid fue seguida de un rápido aumento en la excreción de agua y electrolitos urinarios.

En todos los casos tabulados se cronometró el tiempo que mediaba entre la inyección inicial de la droga y el aumento significativo del goteo por el catéter vesical. Se observó que la diuresis aumentaba ostensiblemente entre 2 y 4 minutos de administrado el fármaco.

La presencia de un grupo sulfamiloil en la estructura del Fursemid nos llevó a determinar si esto podía dar lecturas falsas en la reacción colorimétrica de Bratton y Marshall, que es común para sulfas y PAH. En soluciones "in vitro" conteniendo 100 ug/cm³ de Fursemid se obtuvo una reacción de color detectable. La solución de 10 ug/cm³ no dio reacción. Desconociendo el espacio de distribución del Fursemid en el perro, efectuamos dos experiencias completas en las que se excluyó la administración de PAH inicial y de sostén. Sangres y orinas fueron procesadas como de costumbre. El laboratorio desconocía las condiciones de estos clearances e informó en ambas oportunidades ausencia de PAH. Se descartaron así falsos resultados de medición de caudal plasmático renal.

En la mayoría de los casos se produjo un aumento del clearance de PAH, del de conductividad y la aparición de orinas hiperconductoras respecto del plasma, hecho atribuible a la gran excreción

electrolítica. También se comprobó como es lógico un aumento significativo del volumen minuto urinario.

Si bien la Tabla I expresa los valores de PAH como promedio de tres períodos (con y sin droga diurética) es importante destacar que en aquellas experiencias en que hubo aumento del clearance de PAH por acción del Fursemid, este aumento era también significativo en cada uno de los períodos que se promediaban. Es decir, nosotros no hemos observado que el aumento del clearance de PAH bajo la acción del fármaco, sea visible sólo en los primeros 20 minutos con caída posterior, sino que en los 45 minutos que dura la perfusión con droga, el clearance de PAH se mantenía por encima de los valores control. Creemos que esta diferencia entre las observaciones de Hidland y Col.⁴ y las nuestras pueden deberse a que esos autores sólo inyectan una dosis única de Fursemid. Nosotros al hacer también perfusión de sostén evitamos la caída de la concentración de la droga en sangre y prolongamos su efecto.

El aumento del Clearance de Conductividad por sobre las cifras control expresa una importante inhibición de la reabsorción proximal de solutos (Fig. 6). Es decir, que al Asa de Henle entran más solutos que en las condiciones de control. Por otra parte los resultados de la excreción electrolítica muestran que el incremento del Clearance de Conductividad se hace fundamentalmente a expensas del sodio excretado.

El Asa de Henle, protagonista del mecanismo de concentración por contracorriente, excreta sodio en su rama ascendente hacia el intersticio medular, en forma activa.

Este pasaje de solutos no es acompañado de pasaje de agua osmóticamente obligada. El volumen acuoso que no siguió al sodio hacia la medula, permanece en la luz tubular diluyendo su contenido que se hace hipotónico. Este volumen dilutorio se conoce como "agua libre" y se lo calcula como la diferencia entre el volumen minuto urinario y el clearance de osmolaridad (o el de conductividad en determinados casos).

En los períodos de control hay una diferencia entre el volumen minuto urinario y el clearance de conductividad, diferencia que disminuye notablemente o desaparece durante la acción del Fursemid. Es decir, que se produce

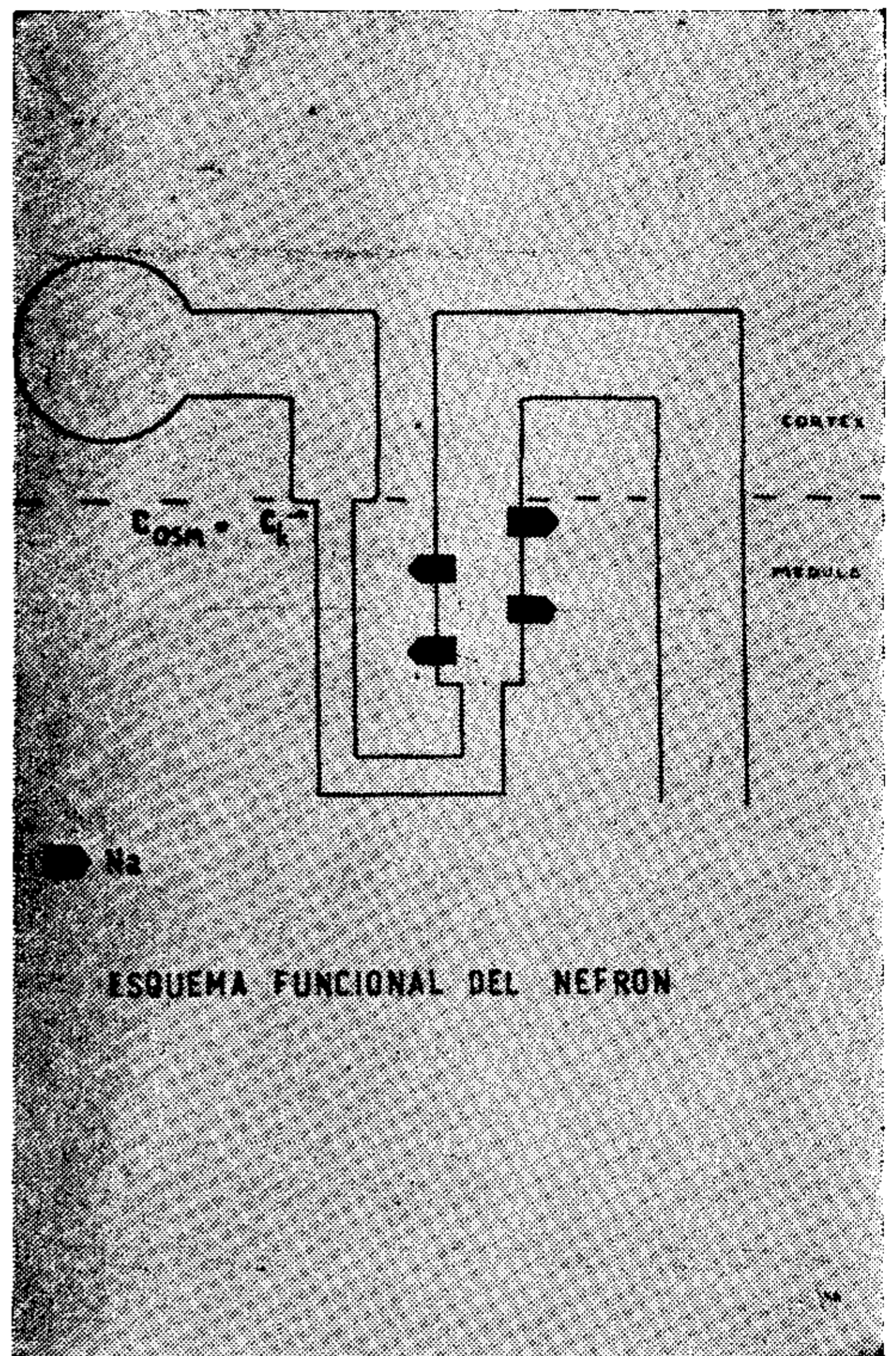


Fig. 6. - Gráfico del funcionamiento del nefrón en contracorriente. Sólo se indica la salida de sodio al exterior en la rama ascendente del asa de Henle y la entrada del asa de Henle, lugar que indirectamente "mide" el clearance osmolar y en ciertas condiciones el clearance de conductividad.

una inhibición del bombeo de sodio hacia la medula a nivel del Asa de Henle, con lo que su contenido no es más significativamente hipoosmolar respecto del plasma sino que tiende a la isoosmolaridad.

Estos datos nos permiten concluir que el Fursemid parece tener acción proximal e intermedia (Asa de Henle) como inhibidor de la reabsorción electrolítica.

Como se advierte de la lectura de los resultados, la perra 10 no incrementó el VMU ni la excreción de potasio, y sufrió una considerable disminución del clearance de PAH (287 contra 233 ml/min). Esta perra se enfermó durante su estadía en el laboratorio y sospechando una parasitosis se le administró Piperacina. Durante la experiencia se mostró asténica y vomitaba frecuentemente. Terminado el clearance fue sacrificada y sus riñones enviados a estudio anatómopatológico (Dr. Jufe). El informe reveló una tubulopatía degenerativa crónica y la presencia de lo que aparentemente sería el quiste de un pará-

sito (aún no clasificado). A pesar de ese sustrato anatómico desfavorable, el Fursemid le indujo una significativa natriuresis, aumento considerable del clearance de conductividad y disminución de la diferencia VMU-clearance de conductividad.

En la mayoría de las experiencias se observó una discreta acidificación urinaria, hecho que descartaría una acción inhibidora sobre la anhidrasa carbónica (efecto observado en pruebas agudas con tiazidas).

RESUMEN

En esta comunicación se estudia la acción del Fursemid sobre la función renal en 18 experiencias efectuadas sobre 11 perras entrenadas para clearance en condiciones de vigilia.

En la mayoría de los casos se registró un aumento del clearance de PAH (caudal plasmático renal), aumento de la excreción urinaria de sodio en todos los casos y discreto aumento de la excreción de potasio en la mayoría de ellos.

Se comprobó un aumento en el clearance de conductividad paralelo a la excreción del sodio.

El diurético comenzó a actuar francamente entre 2 y 4 minutos de inyectado.

Se observó la aparición de orinas hiperconductoras respecto del plasma en la mayoría de los casos.

El Fursemid actuaría inhibiendo la reabsorción proximal y el bombeo de sodio en el asa de Henle.

AGRADECIMIENTO

Los autores quieren dejar expresado su agradecimiento al Sr. Rafael Biccái y a la Srta. Noemí Ganam que posibilitaron efectivamente la concreción de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Berconsky, I., Rapoport, S., Kohan, A., y Nijensohn, C. M., *La Prensa Med. Arg.* 52: 1225, 1965.
2. Berconsky, I., Nijensohn, C. M., Neuman, J., Epszteyn, S., Prajer, S., Falicov, R., Shedrovilsky, H., y Stubrin, M., *Medicina.* 20: 4, 1960.
3. Shedrovilsky, H., Nijensohn, C. M., Epszteyn, S., Falicov, R., Drajer, S., Neuman, J., y Berconsky, I., *Rev. de la A.M.A.* 75: 1, 1961.
4. Heidland, A., Klütsch, A., y Suzuky, F., *Arzneim. Forsch.*, 14: 6, 1964.
5. Smith, H. W., Principios de Fisiología Renal. Ed. "El Ateneo", Buenos Aires, 1961. pág. 209.
6. Ibid. pág. 222.
7. Brod, J., and Sirotä. J., *J. Clin Invest.*, 27: 645, 1948.