

## Respuesta glucémica a la tolbutamida intravenosa en la insuficiencia renal

J. L. García-Ramos, F. Piñón, P. Bolufer y A. Pérez-García

Departamento de Medicina Interna  
Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social «La Fe»  
Valencia

(Recibido el 12 de diciembre de 1973)

J. L. GARCIA-RAMOS, F. PIÑON, P. BOLUFER and A. PEREZ-GARCIA. *Glycaemic Response to Intravenous Tolbutamide in Renal Insufficiency*. Rev. esp. Fisiol., 30, 85-90. 1974.

Blood glucose response to intravenous tolbutamide has been studied in 15 normal subjects and 15 uremic patients with creatinine clearance less than 10 ml/min., and blood urea:  $240.06 \pm 61.92$  mg/100 ml. The test evaluation was made with the percentage fall of blood glucose from the basal level following tolbutamide. In uremic patients the blood glucose fall at 20 and 30 minutes following tolbutamide was less than in normals, while at 60 minutes, the blood glucose fall was greater in uremics than in normals. The greatest blood glucose fall was observed in uremics in comparison with the normals. When uremic and normal subjects were studied in the same group, a significant correlation was obtained between the blood glucose fall at 20 and 60 minutes and the blood urea and creatinine levels. No correlation was observed when the uremics were studied alone. In conclusion: the blood glucose fall in response to tolbutamide in uremic patients is delayed, and permanent when it is established, and more pronounced than the normal. In our study, this pattern of response is correlated with the uremic condition, but not with the uremic levels.

La insuficiencia renal crónica conlleva un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el que existen como hechos fundamentales una intolerancia a la glucosa (1, 5, 8, 10, 12, 14, 20, 21) y una sensibilidad a la insulina anormalmente prolongada, aunque de efecto retrasado (1, 2, 5, 8, 21), atribuidos respectivamente a un antagonismo frente a la acción de la insulina (1, 5, 10, 14, 20) y a una prolongación de la vida media de esta hormona (4, 15, 16).

En el presente trabajo se plantea una indagación básica sobre este tema, utilizando la respuesta glucémica a la tolbutamida intravenosa.

### Material y métodos

Se estudiaron 30 personas, 15 con insuficiencia renal crónica y 15 normales, cuyos parámetros se utilizaron como base de comparación con el grupo anterior.

El grupo de normales fue constituido

por personas en víspera de alta hospitalaria, y cuyo ingreso había sido debido a procesos quirúrgicos leves: apendicitis aguda no complicada, 9; hernia inguinal, 3; y los restantes: higroma de rodilla, quiste cutáneo e insuficiencia perineal, cuya resolución databa de una semana antes de la prueba, como mínimo. En estos sujetos se tuvieron en cuenta los siguientes requisitos: condición clínica buena, deambulación normal, alimentación con dieta de 3.000 calorías con más de 250 g de hidratos de carbono, ausencia de antecedentes familiares y personales de diabetes. También se tuvo en cuenta el peso y la talla, con objeto de descartar desviaciones mayores de un 15 % por encima y por debajo del peso ideal, éste a su vez referido a las tablas de la *Metropolitan Life Insurance Co.* (7). La edad media del grupo fue  $32 \pm 10,9$  años. Fueron 8 hombres y 7 mujeres. Los datos de anamnesis, exploración física y análisis rutinarios: hemograma, examen elemental de orina (ausencia de proteinuria y de alteraciones en el sedimento), urea ( $29 \pm 6,87$  mg/100 ml) y creatinina ( $0,86 \pm 0,17$  mg/100 ml) en sangre, confirmaban la ausencia de enfermedad, y concretamente la normalidad desde el punto de vista renal.

En este punto debe señalarse que las eventuales alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado debidas a trauma leve, quirúrgico o no, desaparecen rápidamente. Ross *et al.* (17) encuentran en operados abdominales un máximo de alteración a las 24 horas de la intervención, que declina progresivamente hasta tres días después. HOWARD (11) encuentra en heridos leves una normalización de los valores de respuesta a la sobrecarga hidrocarbonada a los cuatro días del trauma.

Los 15 pacientes urémicos tenían un aclaramiento de creatinina de 10 o de menos de 10 ml/minuto, en fase de escleriosis renal sobre la patología original siguiente: pielonefritis crónica, 5; glomerulonefritis crónica, 3; nefroangioesclero-

sis, 5; hipogenesia renal, 1; poliquistosis renal, 1. En todos ellos estaba descartada la existencia de antecedentes personales y familiares de diabetes y de enfermedad hepática. La edad media del grupo fue  $38,93 \pm 7,82$  años. Fueron 12 hombres y 3 mujeres. La urea en sangre tuvo una media de  $240,06 \pm 61,92$  mg/100 ml; la creatinina en sangre:  $11,13 \pm 5,38$  mg/100 mililitros. La situación clínica de los pacientes en los días próximos a la prueba fue estable (en algunos casos, náuseas y vómitos de escasa cuantía, que no impedían la ingesta alimenticia); ninguno tenía signos de infección. La mayor parte de los pacientes, como trastornos propios de su insuficiencia renal, tenían grados moderados de hiposodemia, hipocalcemia, hiperfosforemia y niveles disminuidos de bicarbonato actual en sangre. El tratamiento de estos pacientes consistió en antihiper-tensivos por vía oral (reserpina e hidrazinoptalazina) y dieta de 3.000 calorías, conteniendo 20 g de proteínas y un mínimo de 250 g de hidratos de carbono, habiéndose asegurado una ingesta alimenticia suficiente en los días previos a la prueba.

*Metódica de la prueba.* Después de haber permanecido en ayunas durante 13-15 horas, la mañana de la prueba se coloca en una vena de la flexura del codo un catéter permanente, a través del cual se hacen todas las extracciones de sangre. Tras la toma basal se inyecta lentamente (3-5 minutos) en una vena del otro brazo un gramo de tolbutamida sódica en solución acuosa (20 ml). Las tomas de sangre se siguen a los 20, 30, 40 y 60 minutos de la inyección, y permanecen en nevera hasta el momento de la determinación; se emplea EDTA como anticoagulante. En los casos en que el proceso no se pudo realizar dentro de las dos horas tras la extracción, se procedió a la desproteinización de la sangre y conservación en congelador. El modelo de prueba seguido fue el de KNICK y LANGE (13).

Todas las determinaciones de glucemia se llevaron a cabo en sangre total y según el método glucosa-oxidasa (18). El resto de las determinaciones bioquímicas citadas se hicieron con los métodos habituales del laboratorio clínico (9).

La valoración de la prueba de la tolbutamida intravenosa se hizo según el tanto por ciento de descenso de la glucemia desde el nivel basal en los diversos tiempos de la prueba.

La elaboración estadística de los datos se hizo con calculadora programada, siguiendo los criterios: «t» de Student y de correlación.

### Resultados

La glucemia basal tuvo en los pacientes urémicos un nivel medio de  $77,27 \pm 10,10$  mg/100 ml, frente a los valores encontrados en los normales de  $80,91 \pm 12,44$  mg/100 ml, así pues, la glucemia en ayunas mostró rangos similares en urémicos y normales. Los pacientes urémicos mostraron un claro retraso en el ritmo de instauración de la hipoglucemia, así a los 20 minutos el descenso de glucemia fue sólo del  $20,20 \pm 9,20$  %, mientras que en los normales fue del  $32,60 \pm 12,39$  % ( $P < 0,005$ ); a los 30 minutos el descenso glucémico continuó siendo de menor cuantía que en las personas normales:  $29,80 \pm 8,09$  % en urémicos, y  $37,86 \pm 13,34$  % en normales ( $P < 0,05$ ). A los 40 minutos el porcentaje de descenso fue similar en ambos grupos:  $36,47 \pm 11,53$  % y  $36,53 \pm 10,46$  %. Posteriormente, mientras que en los normales la glucemia tendió a aproximarse a la basal, en los urémicos continuó descendiendo, alcanzando éstos el nódido de la prueba a los 60 minutos; en este tiempo las diferencias entre los porcentajes de descenso entre normales ( $27,21 \pm 10,10$  %) y urémicos ( $41,87 \pm 10,66$  %) fueron altamente significativas ( $P < 0,001$ ). La amplitud máxima del descenso glucémico fue en los normales a los 30 minutos, y en los urémicos a los 60 minu-

tos, siendo más acusada en estos últimos ( $P < 0,01$ ).

Así, pues, los pacientes con insuficiencia renal crónica en estado urémico mostraron un descenso glucémico en respuesta a la tolbutamida intravenosa, de instauración retrasada, de efecto prolongado, y de mayor amplitud que las personas normales.

Se estudió la correlación de las cifras de urea y creatinina en sangre con los parámetros establecidos en la prueba, en dos grupos de muestra: uno que incluía los pacientes urémicos junto con las personas normales, y otro en que se estudiaba el grupo de pacientes urémicos aisladamente (tabla I). La tasa de urea sanguínea tuvo una correlación significativa ( $P < 0,005$ ) de signo inverso con el porcentaje de descenso de la glucemia a los 20 minutos, y asimismo con el porcentaje de descenso de la glucemia a los 60 minutos ( $P < 0,005$ ), de signo positivo. Todo ello cuando fueron considerados en un mismo grupo urémicos y normales. La correlación de la concentración de creatinina en sangre con los parámetros mencionados antes fue de

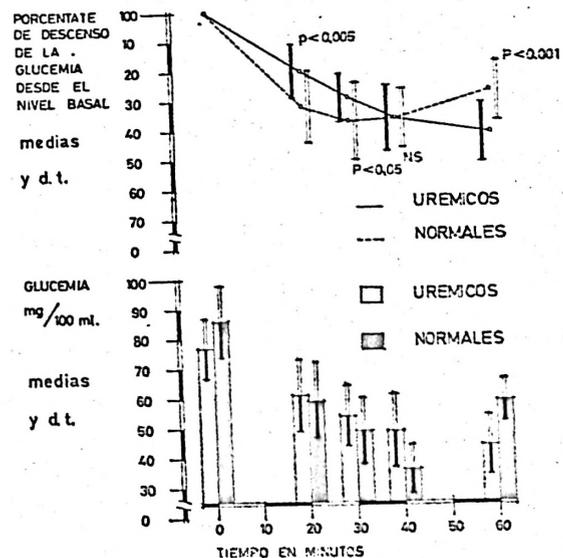


Fig. 1. Prueba de la tolbutamida i.v. en 15 pacientes urémicos y 15 personas normales.

Tabla 1. Correlación entre el porcentaje de descenso de la glucemia desde el nivel basal en los distintos tiempos de la prueba de la tolbutamida i.v. con las cifras de urea y creatinina en sangre.

Ecuación de regresión:  $y = mx \pm b$ ; r: coeficiente de correlación; P: probabilidad de significación.

Tiempo	Urea en sangre				Creatinina en sangre			
	m	b	r	P	m	b	r	P
A. Considerando globalmente los grupos de urémicos y de normales								
20	-4,65	257,29	-0,507	<0,005	-0,22	11,82	-0,425	<0,025
30	-3,42	250,49	-0,343	N.S.	-0,19	12,35	-0,339	N.S.
40	-0,25	143,69	-0,023	N.S.	-0,07	8,54	-0,117	N.S.
60	4,77	-26,51	0,519	<0,005	0,21	-0,84	0,430	<0,025
B. Considerando el grupo urémico aisladamente								
20	-1,02	260,71	-0,160	N.S.	-0,03	11,77	-0,057	N.S.
30	-0,45	253,55	-0,059	N.S.	-0,12	14,60	-0,175	N.S.
40	-0,42	255,51	-0,079	N.S.	-0,12	15,60	-0,263	N.S.
60	-0,10	244,35	-0,018	N.S.	0,09	15,11	-0,188	N.S.

orden similar al de la urea, aunque de menor grado de significación. Cuando fueron estudiados estos parámetros en el grupo de pacientes urémicos aisladamente, no se encontró correlación significativa en ninguno de los valores apuntados anteriormente.

### Discusión

Examinando en primer lugar los niveles de glucemia en ayunas (basal) en ambos grupos: urémicos y normales, anotamos escuetamente la similitud de rangos, de acuerdo con la afirmación de otros autores de que la insuficiencia renal crónica no cursa con hiperglucemia en ayunas, cuando la glucemia se determina por métodos específicos (glucosa-oxidasa) (1, 5, 10, 21).

Las tres notas peculiares del descenso glucémico en respuesta a la tolbutamida intravenosa en los pacientes con insuficiencia renal crónica, encontradas en el presente trabajo, a saber: instauración retrasada, efecto prolongado, y de mayor amplitud que el descenso normal, son semejantes a las encontradas por otros auto-

res: el descenso glucémico retrasado ha sido el hallazgo más frecuente (1, 3, 5, 6, 19, 21), unido a éste se ha observado el descenso glucémico prolongado en cuatro trabajos (1, 3, 5, 19), si bien cabe indicar que de las tres experiencias que refieren sólo un descenso glucémico retrasado, en dos de ellas no se testificaron tiempos tardíos (más allá de los 30 minutos tras la tolbutamida) (6, 21). La amplitud máxima del descenso glucémico es referida como normal por tres autores (1, 5, 21), y como de menor amplitud que lo normal por el resto de los autores (3, 6, 19, 20). En todo caso, exceptuando los trabajos de SPITZ *et al.* (20) y de COHEN *et al.* (3), los estudios referidos se realizaron sin utilizar en la misma experiencia un grupo de normales que permitiera una comparación directa.

Las correlaciones significativas entre la urea y la creatinina en sangre con el descenso glucémico a los 20 minutos, de signo inverso, y a los 60 minutos, de signo directo, cuando fueron estudiados en un mismo grupo urémicos y normales, parece indicar tan sólo una relación de este tipo de respuesta a la tolbutamida con el

síndrome de insuficiencia renal en sentido amplio, sin que el grado de anomalía de la citada respuesta sea influido por el grado de repercusión humoral de la insuficiencia renal, ya que cuando estas correlaciones se buscaron en el grupo urémico aisladamente no se encontró ninguna significación. No obstante, la afirmación de unas conclusiones más precisas sobre este punto requeriría un estudio de mayor amplitud.

### Resumen

Se ha estudiado la respuesta glucémica a la tolbutamida intravenosa en 15 personas normales y en 15 pacientes urémicos con insuficiencia renal crónica, con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto, urea en sangre:  $240,06 \pm 61,92$  mg/100 ml. Midiendo el porcentaje de descenso de la glucemia desde el nivel basal, se ha observado que el descenso de la glucemia es menor en los pacientes urémicos que en las personas normales a los 20 y 30 minutos de la administración de tolbutamida, y mayor en los urémicos que en los normales a los 60 minutos, siendo el máximo descenso glucémico de mayor amplitud en los urémicos. La correlación entre estos porcentajes de descenso de la glucemia y las cifras de urea y creatinina en sangre fue significativa a los 20 minutos, de signo negativo, y a los 60 minutos, de signo positivo, cuando se estudiaron en un mismo grupo normales y urémicos. No hubo correlación ninguna cuando se estudiaron los urémicos aisladamente. Se concluye: el descenso glucémico en respuesta a la tolbutamida intravenosa en los pacientes con insuficiencia renal crónica es de instauración retrasada, prolongado una vez establecido, y de mayor amplitud que lo normal. En este estudio este tipo de respuesta es correlativa con el estado urémico, no así con el grado de insuficiencia renal.

### Bibliografía

1. CERLETTY, J. y ENGBRING, N.: *Ann. Intern. Med.*, **66**, 1097, 1967.
2. COHEN, B. D.: *Ann. Intern. Med.*, **57**, 204, 1962.
3. COHEN, B. D., GALLOWAY, J. A., MCMAHON, R. E., CULP, H. W., ROOT, M. y HENRIQUES, K. J.: *Amer. J. Med. Sci.*, **254**, 608, 1967.
4. CHAMBERLAIN, M. J. y STIMLER, I.: *J. Clin. Invest.*, **46**, 911, 1967.
5. DEROT, M., COLLIN DE L'HORTET, G., ROSSELIN, G., ASAN, R. y TCHOBROUTSKY, G.: *J. Urol. Nephrol.*, **71**, 1088, 1965.
6. ESTEVAM, L. y SABBAGA, E.: *Rev. Ass. Med. Bras.*, **15**, 285, 1969.
7. GEIGY, J. R.: «Tablas Científicas» (6.ª ed.), S.A.D.A.G., Barcelona, 1965.
8. HAMPERS, C. L., SOELDNER, J. S., DOAK, P. B. y MERRILL, J. P.: *J. Clin. Invest.*, **45**, 1719, 1966.
9. HENRY, R. J.: «Química clínica, principios y técnicas». Jims, Barcelona, 1969.
10. HORTON, E. S., JOHNSON, C. y LEOVITZ, H. E.: *Ann. Intern. Med.*, **68**, 63, 1968.
11. HOWARD, J. M.: *Ann. Surg.*, **141**, 321, 1955.
12. KLINK, D. D., MEADE, R. C. y ROTH, D. A.: *Diabetes*, **14**, 459, 1967.
13. KNICK, B. y LANGE, H. J.: *Acta Diab. Lat.*, Supl. 1, 45, 1967.
14. LOWRIE, E. G., SOELDNER, J. S., HAMPERS, C. L. y MERRILL, J. P.: *J. Lab. Clin. Med.*, **76**, 603, 1970.
15. MIROUZE, J., ORSETTI, A., MION, C., CARTRY, E., ALMES, N., JULLIEN, C. y JAFFIOL, C.: *J. Urol. Nephrol.*, **74**, 317, 1968.
16. RABKIN, R., SIMON, N., SHELDON, S. y COLWELL, J.: *New Eng. J. Med.*, **282**, 182, 1970.
17. ROSS, H., JOHNSTON, I. D., WELBORN, T. A. y WRIGHT, A. D.: *Lancet*, **1**, 563, 1966.
18. SAIFER, A. y GERSTENFELD, S.: *J. Lab. Clin. Med.*, **51**, 448, 1958.
19. SARTORIUS, H. y PIAZZOLO, P.: *Acta Diab. Lat.*, Supl. 1, 231, 1967.
20. SPITZ, I. M., RUBENSTEIN, A. H., BERSON, I., ABRAHAMS, C. y LOWY, C.: *Quart. J. Med.*, **39**, 201, 1970.
21. WESTERVELT, F. B. y SCHREINER, G. E.: *Ann. Intern. Med.*, **57**, 266, 1962.

