

# Efecto de un incremento en la diuresis sobre la absorción y retención de algunos nutrientes en ratas\*

## *Effect of an increase in diuresis on absorption and retention of some nutrients in rats*

► Cecilia Monsalve<sup>1</sup>, Diamela Carías<sup>2</sup>, Anna María Cioccia<sup>3</sup>, Patricio Hevia<sup>4</sup>

- 
1. Licenciada en Biología.
  2. Doctor en Nutrición.
  3. Magíster en Ciencia de los Alimentos y Nutrición.
  4. PhD en Nutrición

\* Laboratorio de Nutrición. Universidad Simón Bolívar. Valle de Sartenejas, Caracas, Apartado Postal 89000, Caracas 1080A, Venezuela.

### Resumen

Estudios previos en ratas han demostrado que la administración del diurético furosemida aumenta la pérdida urinaria de electrolitos y nutrientes, causando un efecto negativo sobre las reservas de los mismos. Una alternativa para proteger esas reservas es incrementar la absorción intestinal. Así, se evaluó la absorción, pérdidas urinarias y reservas corporales de nitrógeno, calcio, magnesio, sodio, potasio y cinc, en cuatro grupos de ratas: control, y tres grupos experimentales que consumieron furosemida en concentraciones de 0,5; 1,0 y 1,5 mg/g de dieta, durante 23 días. El diurético causó poliuria dosis dependiente, disminución en el consumo de alimento, la eficiencia y el crecimiento. También, provocó un aumento en las pérdidas urinarias del nitrógeno y minerales. La absorción de nitrógeno, calcio y cinc no se modificó, mientras que la del magnesio, sodio y potasio aumentó ligeramente. Se determinó que la absorción no compensó las pérdidas urinarias. Así, la furosemida afectó negativamente la retención de nutrientes y electrolitos, provocando una reducción en las reservas corporales de los mismos. Este diurético tiene un efecto negativo sobre el estado nutricional en ratas, causado por la reducción en el consumo de alimento, así como en la utilización de los nutrientes consumidos. La reducción en la utilización de los nutrientes asociada con este diurético, puede ser explicada en parte, por una pobre retención de nutrientes por el riñón, que no puede ser compensada por un incremento en la absorción intestinal.

**Palabras clave:** furosemida \* crecimiento \* pérdidas urinarias \* reserva \* nutrientes \* ratas

### Summary

*Previous studies have shown that, in rats, the administration of the diuretic furosemide increases diuresis as well as urinary loss of electrolytes and essential nutrients. This loss has a negative effect on electrolytes and nutrient reserves. Since one alternative to help protect these reserves is to increase intestinal absorption, the purpose of this study was to evaluate the*

---

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

---

*absorption, urinary loss and tissue reserves of nitrogen, calcium, magnesium, sodium, potassium and zinc in rats offered 0, 0.5, 1.0 and 1.5 mg furosemide per g diet, daily during 23 days. The diuretic caused a dose dependent polyuria, a reduction in food intake, growth and feed efficiency. In addition, those rats had increased urinary loss of nitrogen and minerals. Nitrogen, calcium and zinc absorption were not affected, but magnesium, sodium and potassium increased slightly. Intestinal absorption could not compensate for urinary loss. In general, this study showed that in rats, this diuretic had a negative effect on nutritional status caused by a reduction in food intake and also in the utilization of the nutrients consumed. The reduction in nutrient utilization associated with this diuretic may be partly explained by a poor nutrient retention by the kidney which was not compensated by an increase in intestinal absorption.*

**Key words:** *furosemide \*growth \* urinary losses \* reserves \* nutrients \* rats*

## Introducción

Los seres vivos necesitan de un continuo suministro de materia y energía. En el caso del hombre, esa materia que sirve de alimento, debe aportar un conjunto de nutrientes que las células utilizan para sus diversas funciones. Sin embargo, no basta con ingerir las cantidades apropiadas de un determinado nutriente, sino que éste debe ser asimilado y estar "disponible" para satisfacer las necesidades del individuo.

La disponibilidad de un nutriente se define como aquella fracción de la cantidad ingerida que es absorbida a nivel intestinal y es retenida en el organismo a los fines del recambio y crecimiento tisulares y la reproducción (1). Dentro de esta definición, parece claro que la biodisponibilidad de un nutriente requiere, por una parte, de una apropiada función intestinal que asegure una adecuada absorción, y por otra, de un funcionamiento renal óptimo que permita una apropiada retención. Así, cualquier alteración en la función renal podría modificar la biodisponibilidad y el estado nutricional de los nutrientes absorbidos.

En este sentido, una diuresis elevada podría estar relacionada con una menor reabsorción de nutrientes en los túbulos renales, y por tanto, con una mayor pérdida de nutrientes en orina. Una manera de aumentar la excreción de orina, tanto en humanos como en animales, es con el uso de diuréticos.

Los diuréticos son fármacos muy útiles en el control de la hipertensión y otras patologías asociadas con la retención de fluidos, como es el caso del edema producido por la insuficiencia cardíaca (2-4). Sin embargo, fuera de la práctica clínica, el uso de diuréticos ha proliferado como una medida no controlada, entre adolescentes y adultos interesados en reducir rápidamente de peso y entre deportistas que practican disciplinas en las que se requiere mantener un bajo peso (5-8).

El principal efecto colateral de los diuréticos es un aumento en las pérdidas urinarias de electrolitos (9) (10). De éstos, las pérdidas que más preocupan son las de potasio, debido a los severos problemas de salud

asociados con una deficiencia de este mineral (9). Sin embargo, a pesar del énfasis impuesto por la práctica clínica sobre el potasio, el uso de diuréticos también aumenta las pérdidas de otros metabolitos y nutrientes esenciales como calcio, cloro, bicarbonato, vitamina C, B<sub>6</sub> y tiamina (11). Esto sugiere que los usuarios de diuréticos pueden estar en riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales que podrían perjudicar su salud, particularmente en el caso de los que deben utilizarlos por largos períodos de tiempo.

Un estudio previo mostró que el aumento en el volumen urinario en ratas que recibieron cantidades crecientes del diurético furosemida en la dieta por 15 días, estuvo asociado con pérdidas urinarias significativas de algunos nutrientes y electrolitos. Adicionalmente, estas pérdidas urinarias fueron proporcionales al volumen de orina y representaron una fracción importante del consumo diario de los animales. Por otra parte, también se encontraron asociaciones negativas y significativas entre las pérdidas urinarias de nutrientes y electrolitos con el contenido de estos en el hígado y la carcasa de los animales (12).

En este sentido, se planteó la necesidad de investigar si el consumo del diurético en estos animales promueve algún cambio positivo en la absorción intestinal de estos electrolitos y nutrientes a modo de compensar las pérdidas en la orina. Así, el experimento que aquí se describe tuvo como objetivo medir las pérdidas urinarias de nitrógeno, calcio, cinc, magnesio, sodio y potasio en ratas a las que se les indujo un aumento de la diuresis con concentraciones crecientes del diurético furosemida en la dieta. Igualmente, se pretendió evaluar la eficiencia de los animales para absorber y retener dichos metabolitos y nutrientes esenciales.

## Materiales y Métodos

Se utilizaron 24 ratas machos de la cepa *Sprague-Dawley*, de 2 meses de edad y un peso promedio inicial de  $125,83 \pm 9,12$  g, que fueron sometidas a un período

de acondicionamiento con una dieta control durante 4 días. Luego de este periodo, se distribuyeron al azar en cuatro grupos de 6 ratas cada uno, que recibieron dietas que contenían concentraciones crecientes del diurético furosemida durante 23 días. Así, un grupo de animales recibió la dieta control sin furosemida y los tres grupos restantes, dietas con 0,5; 1,0 y 1,5 mg de furosemida/g de dieta, respectivamente. Las dietas se prepararon de acuerdo a las recomendaciones del American Institute of Nutrition (13) (Tabla I).

Durante las tres semanas del experimento, los animales tuvieron libre acceso al alimento y al agua. Se registró el peso corporal y el consumo de alimento y agua cada dos días. A partir de los datos del peso corporal se determinó el crecimiento de cada animal, que correspondió a la diferencia entre el peso final (a los 23 días del experimento) y el peso inicial. Igualmente, se determinó la eficiencia alimentaria, que es la proporción entre el crecimiento y el consumo total de alimento.

Se realizaron 3 recolecciones de orina y heces de 48 horas cada una, los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento. Para esto, se utilizaron embudos ubicados debajo de cada jaula metabólica que contenían una malla de acero inoxidable con la finalidad de separar las heces de la orina. Las heces recolectadas fueron pesadas y secadas en estufa a 105 °C hasta peso constante; posteriormente fueron molidas y guardadas a temperatura ambiente. Las muestras de orina se recolectaron en envases con 0,5 mL de ácido clorhídrico 6N, se midió el volumen y se congelaron a -20 °C para análisis posteriores.

Finalizado el tiempo experimental, todas las ratas fueron sacrificadas mediante decapitación bajo anestesia con éter. Los cuerpos fueron secados (en estufa a 105 °C hasta peso constante) y molidos, para posteriormente ser utilizados en análisis de composición corporal.

En las dietas se determinó el contenido de proteína, utilizando un método colorimétrico (14) y cenizas según lo recomendado por la Association of Official

and Analytical Chemistry (1990) (15). En las cenizas se determinó el contenido de calcio, magnesio, cinc (espectrofotometría de absorción atómica), sodio y potasio (por emisión), utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 2380 (Norwalk, CT, USA). En los cuerpos se determinó el contenido de humedad (15), grasa (16), proteína (14) y cenizas (15). Posteriormente en las cenizas se determinó el contenido de calcio, magnesio, cinc, sodio y potasio. Para esto se utilizó la misma metodología citada anteriormente.

Tanto en las muestras de heces como en las de orina, se determinó el contenido de nitrógeno, calcio, magnesio, cinc, sodio y potasio, de acuerdo con la metodología ya señalada. Para la determinación de minerales en orina, se tomó una alícuota de 0,5 mL que fue digerida en 2 mL de ácido nítrico concentrado en un baño de agua a 70 °C por 2 horas. Luego fue filtrada y llevada a un volumen de 10 mL con agua destilada. Para las heces se pesaron 200 mg de las heces secas y pulverizadas, luego se agregaron 10 mL de una mezcla de ácido perclórico y ácido nítrico concentrado (1:1) y se colocaron en baño de agua a 70 °C por 2 horas. Posteriormente se filtraron y se llevaron a un volumen de 25 mL.

Para el cálculo del porcentaje de absorción y retención aparente del nitrógeno y los minerales, se utilizaron las siguientes ecuaciones:

$$\% \text{ absorción aparente} = (\text{Consumo} - \text{pérdidas en heces} / \text{consumo}) \times 100$$

$$\% \text{ retención aparente} = (\text{Consumo} - \text{pérdidas (heces + orina)} / \text{consumo}) \times 100$$

Los resultados fueron presentados como medias y desviaciones estándar. Se aplicó el análisis de varianza de una vía para establecer el efecto de la furosemida sobre cada una de las variables de respuesta evaluadas. En aquellas variables en que el ANOVA mostró un efecto significativo, se utilizó el método de las comparaciones múltiples de Tukey para identificar diferencias entre las medias de los cuatro grupos (17). Igualmente se

Tabla I. Composición de las dietas (mg/g).

Ingrediente	Grupo Control	Furosemida 0,5	Furosemida 1,0	Furosemida 1,5
Proteína de Soya <sup>1</sup>	150	150	150	150
Aceite de maíz	50	50	50	50
Mezcla mineral AIN - 93	35	35	35	35
Mezcla vitamínica AIN - 93	10	10	10	10
Bitartrato de colina	2	2	2	2
Metionina	3	3	3	3
Almidón de maíz	500	500	500	500
Sacarosa	250	250	250	250
Furosemida <sup>2</sup>	-	0,5	1	1,5

<sup>1</sup> Aislado proteico de soya Supro 601 Dupont Protein Technologies (contiene 85% de proteína en base húmeda).  
<sup>2</sup> Furosemida: tabletas de 40 mg (Lasix, Laboratorio Aventis). Molidas hasta 200 mallas.

realizaron análisis de correlación y regresión. El nivel de significancia fue del 5%. Para todas las pruebas estadísticas se utilizó el programa estadístico Minitab para Windows, versión 13.20.

## Resultados

En la Tabla II se puede observar que la inclusión de furosemida en la dieta causó un aumento en el volumen de orina, que fue proporcional al consumo del diurético ( $Y = 0,3422X + 3,373$ ;  $r = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ). La administración del diurético también provocó una disminución en el crecimiento, que estuvo asociada a una disminución en el consumo de la dieta y a una menor eficiencia en la utilización del alimento.

Por otra parte, el aumento en el volumen de orina causado por el consumo de cantidades crecientes de la furosemida, estuvo asociado con elevaciones en las pérdidas urinarias de nitrógeno, magnesio, calcio, cinc, sodio y potasio. Así, en la Tabla III puede observarse el porcentaje del consumo de cada nutriente que fue ex-

cretado en la orina para los diferentes grupos de animales. La fracción del nitrógeno y de los minerales consumidos que se perdió en la orina de las ratas que consumieron la furosemida, fue significativamente mayor que la observada en las ratas del grupo control. Sólo para el calcio las diferencias no fueron significativas.

En la Figura 1 se puede observar la excreción urinaria de calcio, sodio, cinc, magnesio, potasio y nitrógeno, expresada como porcentaje del consumo, en función del volumen de orina. La excreción en orina de esos nutrientes fue proporcional al volumen de orina. La forma de las curvas de regresión indican que el mayor aumento en la excreción de estos nutrientes se produjo para los menores volúmenes de orina (entre 20 y 40 mL/48 h) y a volúmenes superiores se estabilizó. Esto se corresponde, por otra parte, con la menor concentración del diurético en la dieta (0,5 mg/g-dieta), lo que equivale aproximadamente a 45 mg/kg de peso/día.

En lo que respecta a la excreción en la orina de calcio, sodio y potasio, igualmente se obtuvieron incrementos en las pérdidas urinarias de estos micronu-

Tabla II. *Peso inicial, consumo de alimento, eficiencia alimentaria, peso final, crecimiento, consumo total de furosemida y volumen de orina de las ratas controles y experimentales.*

Grupos	Control	Furosemida 0,5 mg/g dieta	Furosemida 1,0 mg/g dieta	Furosemida 1,5 mg/g dieta
Peso inicial (g)	126,02 <sup>a</sup> ± 9,28	125,53 <sup>a</sup> ± 9,87	125,78 <sup>a</sup> ± 10,22	126,00 <sup>a</sup> ± 9,70
Consumo de alimento (g/23días)	433,0 <sup>a</sup> ± 44,5	369,0 <sup>ab</sup> ± 46,6	338,6 <sup>b</sup> ± 53,2	338,9 <sup>b</sup> ± 51,2
Eficiencia alimentaria (%)	35,76 <sup>a</sup> ± 1,55	28,00 <sup>b</sup> ± 3,80	25,08 <sup>bc</sup> ± 3,27	21,64 <sup>c</sup> ± 5,64
Peso final (g)	281,20 <sup>a</sup> ± 23,08	229,90 <sup>b</sup> ± 23,10	211,20 <sup>b</sup> ± 29,70	201,20 <sup>b</sup> ± 30,03
Crecimiento (g)	155,18 <sup>a</sup> ± 20,19	104,30 <sup>b</sup> ± 24,70	85,37 <sup>b</sup> ± 20,80	75,20 <sup>b</sup> ± 30,70
Consumo de furosemida (mg/23días)	0,0 <sup>a</sup> ± 0,0	184,49 <sup>b</sup> ± 23,31	338,5 <sup>c</sup> ± 53,2	508,3 <sup>d</sup> ± 76,7
Volumen de orina (mL/48h) <sup>1</sup>	12,16 <sup>a</sup> ± 4,54	38,57 <sup>b</sup> ± 12,45	56,22 <sup>c</sup> ± 22,29	78,84 <sup>d</sup> ± 26,48

Los valores corresponden a la media ± la desviación estándar de 6 ratas. Medias con letras distintas en una misma fila, indican diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), de acuerdo a la prueba de los rangos múltiples de Duncan, luego de un análisis de varianza de 1 vía.

<sup>1</sup> Corresponden al promedio del volumen de orina excretado durante los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento.

Tabla III. *Porcentaje del nutriente consumido que fue excretado en la orina (48 h) de las ratas controles y experimentales.*

Grupos	Control	Furosemida 0,5 mg/g dieta	Furosemida 1,0 mg/g dieta	Furosemida 1,5 mg/g dieta
Zn	3,98 <sup>a</sup> ± 1,30	10,14 <sup>b</sup> ± 3,63	16,60 <sup>b</sup> ± 8,78	18,28 <sup>b</sup> ± 10,88
Ca	8,71 <sup>a</sup> ± 4,29	7,25 <sup>a</sup> ± 4,43	10,95 <sup>a</sup> ± 3,97	10,94 <sup>a</sup> ± 4,07
Mg	33,95 <sup>a</sup> ± 5,95	41,33 <sup>ab</sup> ± 14,60	51,31 <sup>b</sup> ± 8,36	52,07 <sup>b</sup> ± 17,66
Na	52,64 <sup>a</sup> ± 16,55	76,40 <sup>b</sup> ± 26,34	79,04 <sup>b</sup> ± 19,28	74,77 <sup>b</sup> ± 16,35
K	63,91 <sup>a</sup> ± 11,89	83,73 <sup>b</sup> ± 16,15	80,92 <sup>b</sup> ± 22,39	81,47 <sup>b</sup> ± 20,77
Nitrógeno	16,45 <sup>a</sup> ± 3,12	20,48 <sup>b</sup> ± 2,96	21,55 <sup>b</sup> ± 2,70	22,06 <sup>ab</sup> ± 4,12

Los valores corresponden a la media ± la desviación estándar de 6 ratas. Medias con letras distintas en una misma fila, indican diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), de acuerdo a la prueba de los rangos múltiples de Duncan, luego de un análisis de varianza de 1 vía.

Para calcular los valores mostrados en la tabla, se utilizó el promedio del porcentaje del nutriente consumido, que fue excretado en la orina los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento.

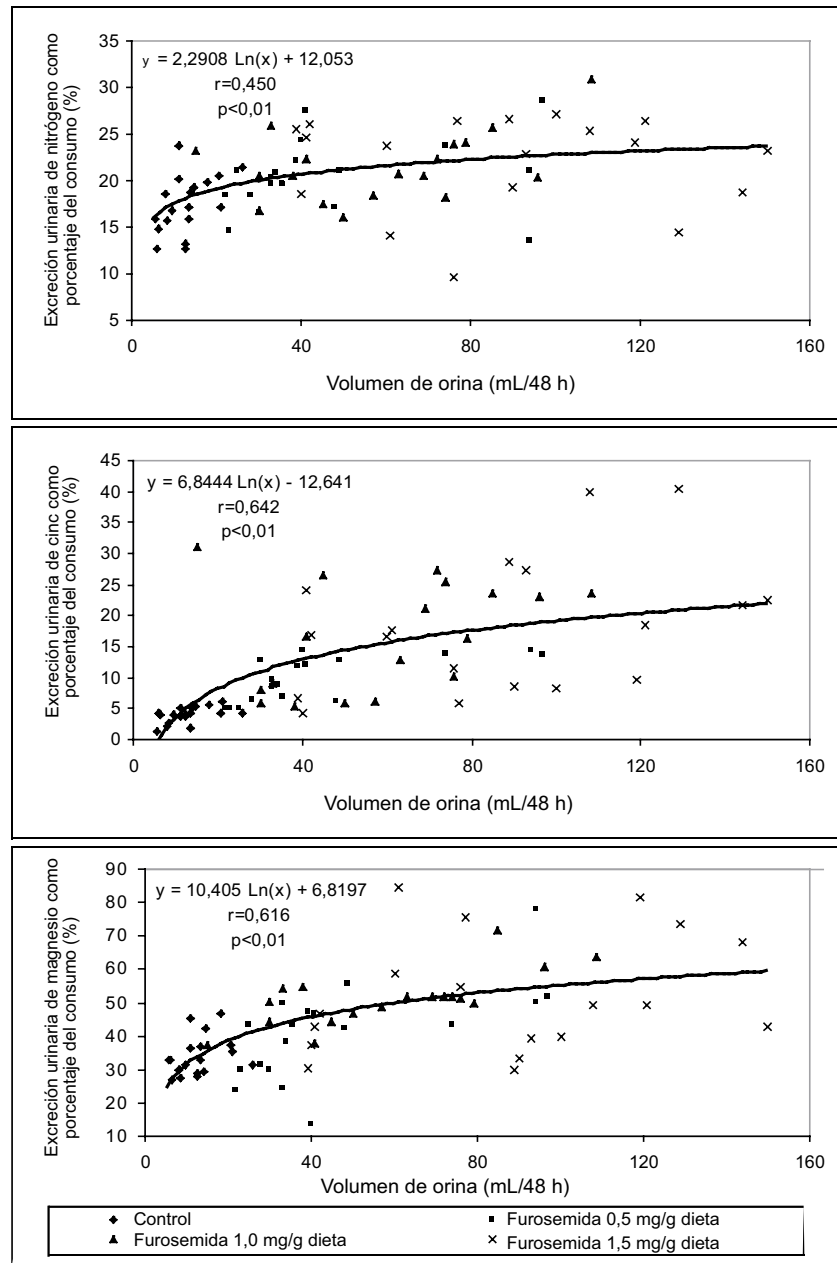


Figura 1. Relación entre el volumen de orina (x) y la excreción urinaria de nitrógeno, cinc y magnesio expresada como porcentaje del consumo (y), en las ratas controles y experimentales. La figura muestra los resultados de 3 recolecciones de orina realizadas los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento.

trientes, que fueron proporcionales al volumen de orina. La relación entre el volumen de orina (x) y el porcentaje de calcio consumido que se excretó en la orina (y), fue explicada por la ecuación  $y = 1,559 \ln(x) + 3,79$  ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,01$ ). En el caso del sodio la ecuación obtenida fue  $y = 11,31 \ln(x) + 20,44$  ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ) y para el potasio la misma relación fue descrita por la ecuación  $y = 14,994 \ln(x) + 28,01$  ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ). Las pendientes de estas rectas de regresión indi-

can un mayor efecto de la diuresis sobre la excreción de sodio, potasio y magnesio, en relación a la excreción de cinc, nitrógeno y calcio.

El efecto del consumo del diurético sobre la absorción de los nutrientes estudiados se puede observar en la Tabla IV. La incorporación del diurético en la dieta, tuvo un efecto positivo sobre el porcentaje de absorción de magnesio, sodio y potasio. Sin embargo, a pesar de haberse observado un efecto estadísticamente

Tabla IV. Porcentaje de absorción de nutrientes en las ratas controles y experimentales.

Grupos	Control	Furosemida 0,5 mg/g dieta	Furosemida 1,0 mg/g dieta	Furosemida 1,5 mg/g dieta
Zn	66,41 <sup>a</sup> ± 4,99	65,25 <sup>a</sup> ± 7,74	62,58 <sup>a</sup> ± 9,88	60,73 <sup>a</sup> ± 8,74
Ca	77,39 <sup>a</sup> ± 5,92	75,45 <sup>a</sup> ± 7,31	75,33 <sup>a</sup> ± 8,42	73,52 <sup>a</sup> ± 7,42
Na	99,41 <sup>a</sup> ± 0,29	99,75 <sup>b</sup> ± 0,09	99,78 <sup>b</sup> ± 0,09	99,80 <sup>b</sup> ± 0,07
Mg	84,37 <sup>a</sup> ± 4,40	87,29 <sup>ab</sup> ± 3,33	89,32 <sup>b</sup> ± 3,56	90,06 <sup>b</sup> ± 2,66
K	98,95 <sup>a</sup> ± 0,22	99,51 <sup>b</sup> ± 0,24	99,38 <sup>b</sup> ± 0,20	99,41 <sup>b</sup> ± 0,18
Nitrógeno	94,89 <sup>a</sup> ± 1,36	94,77 <sup>a</sup> ± 1,23	93,88 <sup>a</sup> ± 1,63	94,85 <sup>a</sup> ± 0,81

<sup>1</sup>Absorción de nutrientes promedio obtenida durante los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento. Los valores corresponden a la media ± la desviación estándar de 6 ratas. Medias con letras distintas en una misma fila, indican diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), de acuerdo a la prueba de los rangos múltiples de Duncan, luego de un análisis de varianza de 1 vía.

significativo sobre la absorción de sodio y potasio, estas diferencias fueron muy pequeñas, representan aumentos menores al 1%. Por otra parte, no se encontraron efectos significativos del consumo de furosemida sobre la absorción de cinc, calcio y nitrógeno.

El consumo de cantidades crecientes del diurético y por tanto, el aumento en la diuresis, provocó una reducción en la retención neta de nitrógeno, calcio, magnesio, cinc, sodio y potasio, a pesar de haberse encontrado pequeños aumentos en la absorción de magnesio, sodio y potasio. En la Figura 2 se presenta la retención porcentual de cinc, sodio y nitrógeno, respectivamente, en función del volumen de orina, observándose una relación inversamente proporcional estadísticamente significativa. Para el resto de los nutrientes: calcio, magnesio y potasio, se encontraron relaciones similares; las rectas obtenidas fueron para el caso del calcio  $y = -0,084x + 70,08$  ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), para el magnesio  $y = -0,10x + 52,51$  ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ), y para el potasio  $y = -0,17x + 34,6$  ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Estos resultados muestran una menor eficiencia en la utilización de los nutrientes consumidos por parte de los animales que recibieron furosemida.

De acuerdo con los resultados anteriores se encontró que la administración del diurético furosemida es-

tuvo asociada con una disminución en el contenido corporal de todos los nutrientes estudiados (Tabla V). Se encontraron en todos los casos, correlaciones negativas y significativas entre el volumen de orina y el contenido corporal de proteína ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ), calcio ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,01$ ), magnesio ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,01$ ), cinc ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,01$ ), sodio ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,01$ ) y potasio ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,01$ ), indicando que a mayor volumen de orina excretado, menor contenido de nutrientes en el cuerpo. Adicionalmente, en la Tabla V se incluyó el contenido de grasa corporal, el cual también disminuyó en los grupos que recibieron el diurético, evidenciando que la disminución en el consumo de alimento, asociada al consumo del diurético, también fue responsable del menor contenido de nutrientes en el cuerpo de estos animales.

Los resultados descritos fueron obtenidos a partir de mediciones realizadas en muestras de orina y heces de 48 horas recolectadas los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento. Un análisis de correlación realizado entre el volumen de orina, las pérdidas de nutrientes en orina y en heces y el tiempo experimental, mostró que ni la diuresis, ni las excreciones de nutrientes en la orina y heces, presentaron cambios significativos en el tiempo ( $p < 0,05$ ).

Tabla V. Contenido corporal de nutrientes de las ratas controles y experimentales.

Grupos	Control	Furosemida 0,5 mg/g dieta	Furosemida 1,0 mg/g dieta	Furosemida 1,5 mg/g dieta
Cinc (mg)	3,29 <sup>a</sup> ± 0,29	3,07 <sup>ab</sup> ± 0,35	2,79 <sup>b</sup> ± 0,35	2,62 <sup>b</sup> ± 0,38
Calcio (mg)	893,84 <sup>a</sup> ± 103,13	834,49 <sup>ab</sup> ± 103,58	739,50 <sup>ab</sup> ± 90,64	720,45 <sup>b</sup> ± 119,79
Magnesio (mg)	56,80 <sup>a</sup> ± 6,32	51,54 <sup>ab</sup> ± 4,36	47,83 <sup>ab</sup> ± 6,70	44,10 <sup>b</sup> ± 5,26
Sodio (mg)	59,78 <sup>a</sup> ± 5,47	48,50 <sup>ab</sup> ± 6,31	42,86 <sup>b</sup> ± 4,43	40,23 <sup>b</sup> ± 4,55
Potasio (mg)	110,61 <sup>a</sup> ± 10,52	88,41 <sup>b</sup> ± 7,50	80,66 <sup>bc</sup> ± 9,80	70,49 <sup>c</sup> ± 7,56
Proteína (g)	28,44 <sup>a</sup> ± 5,24	23,61 <sup>ab</sup> ± 4,51	18,37 <sup>b</sup> ± 3,33	18,32 <sup>b</sup> ± 3,26
Grasa (g)	17,96 <sup>a</sup> ± 2,19	13,28 <sup>b</sup> ± 2,91	13,29 <sup>b</sup> ± 3,38	13,57 <sup>b</sup> ± 3,62

<sup>1</sup> Determinaciones realizadas al finalizar el período experimental. Los valores corresponden a la media ± la desviación estándar de 6 ratas. Medias con letras distintas en una misma fila, indican diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), de acuerdo a la prueba de los rangos múltiples de Duncan, luego de un análisis de varianza de 1 vía.

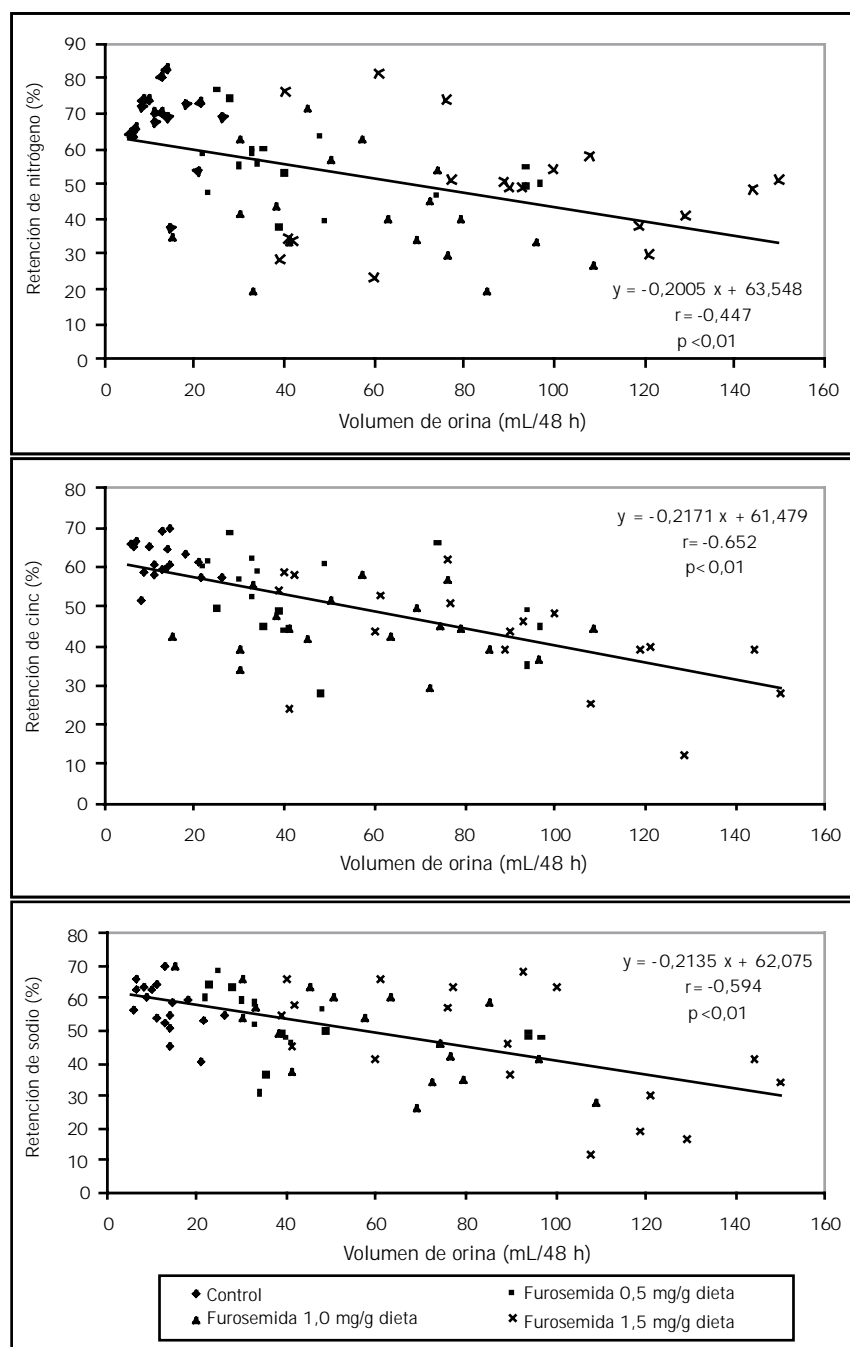


Figura 2. Relación entre el volumen de orina ( $x$ ) y la retención porcentual de nitrógeno, cinc y sodio ( $y$ ) en las ratas controles y experimentales. La figura muestra los resultados de 3 recolecciones de orina realizadas los días 8-9, 16-17 y 22-23 del experimento.

## Discusión

Las dosis del diurético furosemida utilizadas en este estudio, estuvieron en el rango de 45-135 mg/kg/día. Estas dosis son similares a las utilizadas en otras investigaciones con ratas (12) (18) (19). Por otra parte, son mayores a las dosis terapéuticas utilizadas en pacientes hipertensos, que están en el rango de 40-240

mg una o dos veces al día (2) o aproximadamente 0,61 a 7 mg/kg/día. Sin embargo, están en el rango de las dosis del diurético utilizadas en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardíaca de aproximadamente 7-57 mg/kg de peso por día (3) (19-24). Elevadas dosis de diuréticos (6,5-25,5 mg/kg/día) también han sido utilizadas para prevenir la oliguria asociada con la insuficiencia renal (25). Igualmente

se ha reportado la utilización de la furosemida por largos períodos de tiempo (3 a 28 años) en dosis de aproximadamente 0,6 a 40 mg/kg/día en individuos adultos con el propósito de controlar el peso y en el tratamiento de edemas (26).

Los resultados del ensayo biológico mostraron que la administración del diurético furosemida estuvo relacionada con un incremento en el volumen de orina. Dicho incremento se relacionó con la dosis del diurético y se mantuvo a lo largo del período experimental. Resultados similares han sido reportados en otros experimentos con ratas que reciben dosis similares o mayores de furosemida en la dieta (12) (23) (27) (28).

Estos incrementos en la diuresis se deben principalmente a que la furosemida inhibe a la bomba Na/K/2Cl a nivel de la porción ascendente gruesa del asa de Henle. Por lo tanto, se produce un aumento en la concentración de NaCl y KCl en el lumen de la nefrona, lo que aumenta la presión osmótica reduciendo la reabsorción de agua (29).

Las ratas que recibieron el diurético en sus dietas presentaron un menor crecimiento que los animales alimentados con la dieta control, indicando un efecto negativo de la furosemida sobre el estado nutricional de dichos animales. Se pudo determinar que el diurético produjo anorexia y además afectó la eficiencia en la conversión del alimento en tejido nuevo, a través del incremento que produjo en las pérdidas urinarias de los nutrientes consumidos. Así, el pobre crecimiento asociado con la administración del diurético, fue el resultado de la combinación de un menor consumo y una menor eficiencia en la utilización del alimento, de modo que las ratas que recibieron el diurético tenían al final del período experimental, un contenido corporal menor de grasa y proteína en comparación a los controles. Resultados similares fueron reportados recientemente por Berné *et al.* (12). Igualmente, Goodman y Gilman (30) y Kaissling *et al.*, (31) reportaron en ratas que recibieron furosemida, trastornos gastrointestinales severos asociados a una disminución en el consumo, así como a pérdidas sustanciales de peso.

El consumo del diurético estuvo asociado con un incremento en las pérdidas urinarias de nitrógeno, calcio, magnesio, cinc, sodio y potasio, que fueron proporcionales al volumen de orina. Los nutrientes más afectados fueron el sodio, el potasio y el magnesio. Esto puede estar relacionado con la acción directa del diurético sobre la bomba sodio-potasio ATPasa, que incrementa la excreción de NaCl y KCl (29). Paralelo a esto, se produce una mayor secreción de aldosterona que va a empeorar la pérdida de potasio, debido a que esta hormona promueve la excreción de este mineral. Adicionalmente, la inhibición del transporte activo de NaCl en la porción gruesa ascendente del asa de Henle produce un incremento en la excreción de magnesio y calcio debido a la disminución del

potencial positivo en el lumen (8) (28). Este mecanismo se ha puesto de manifiesto en perros con hipercalcemia, en los que la administración de furosemida provocó un aumento en la excreción de calcio, controlando el estado de hipercalcemia y produciendo hipomagnesemia (32).

Es de destacar que la forma de las curvas que describen la relación entre el volumen de orina y las pérdidas urinarias de los nutrientes estudiados, indicaron que la mayor pérdida de nutrientes se correspondió con la menor dosis del diurético. Por otra parte, el diurético afectó la excreción de todos los nutrientes de una manera similar; esto sugiere que el efecto de la furosemida podría estar más relacionado con la poliuria que éste produce, que con un efecto específico del diurético como tal. De acuerdo con esto, Rieck *et al.* (33) observaron en humanos, un aumento en las pérdidas de tiamina en orina, asociado al consumo de bajas dosis de furosemida. Lubetsky *et al.* (34) en ratas, igualmente reportan incrementos en las pérdidas en orina de tiamina asociados con el consumo de furosemida y otros diuréticos, lo que fue relacionado directamente con un aumento en el volumen de orina. Más recientemente Berné *et al.* (12) observaron en ratas que el aumento en el volumen de orina causado por la administración de cantidades crecientes de furosemida en la dieta, produjo un aumento en las pérdidas urinarias de nitrógeno, fósforo, sodio, potasio, magnesio, cinc, y retinol. Además, la excreción urinaria de esos nutrientes fue proporcional al volumen de orina.

El consumo del diurético tuvo un efecto muy leve sobre la absorción de los nutrientes estudiados. A pesar del pequeño aumento encontrado en la absorción de magnesio, sodio y potasio, la incorporación del diurético furosemida en la dieta, provocó una disminución en la retención neta de nitrógeno, calcio, magnesio, cinc, sodio y potasio. Esto indica, que la absorción intestinal no pudo compensar la pérdida de nutrientes a través de la orina, provocada por la administración de la furosemida.

Por otra parte, la eficiencia con que los animales utilizaron los nutrientes consumidos, presentó una relación inversamente proporcional con el volumen de orina. Es decir, el aumento en el consumo de furosemida en las ratas, provocó un aumento en el volumen de orina, que estuvo asociado a un incremento en las pérdidas de nutrientes, disminuyendo la eficiencia en la utilización del alimento consumido. Esto se reflejó directamente en el contenido de nutrientes presente en el cuerpo de los animales que recibieron el diurético. Así, se encontró que a medida que se incrementó el volumen de orina, disminuyó el contenido corporal total de proteínas, calcio, magnesio, sodio, potasio y cinc, de los animales que consumieron furosemida.



## Conclusiones

Los resultados de este estudio indican que en ratas, el consumo del diurético furosemida y más específicamente el aumento en la diuresis, podría resultar en un deterioro del estado nutricional tanto de macro como de micronutrientes, causado por una reducción en el consumo de alimento, así como en la utilización de los nutrientes consumidos. La reducción en la utilización de los nutrientes asociada con este diurético, puede ser explicada en parte por una pobre retención de nutrientes por el riñón, la cual no puede ser compensada por un incremento en la absorción intestinal.

De acuerdo con esto, se debe prestar mayor atención al consumo diario de nutrientes en las personas que reciben altas dosis de diuréticos, como la furosemida, por largos períodos de tiempo, especialmente si se trata de grupos nutricionalmente vulnerables como los ancianos. Igualmente, sería una llamada de alerta para aquellas personas que en su afán de perder peso de manera rápida, recurren al uso de diuréticos, sin la supervisión de un especialista. En este sentido, se requieren nuevos estudios con animales de experimentación, así como también con humanos, a fin de determinar las recomendaciones nutricionales para los individuos que inicien una terapia con diuréticos.

### CORRESPONDENCIA

DRA. DIAMELA CARÍAS PICÓN  
Departamento de Tecnología de Procesos  
Biológicos y Bioquímicos  
Edificio Química y Procesos, primer piso, USB  
Valle de Sartenejas, Caracas  
Apartado Postal 89000, CARACAS 1080A, Venezuela  
E-mail: dcarias@usb.ve  
Teléfono: +582129063422

## Referencias bibliográficas

- O'Dell BL. Bioavailability of trace elements. *Nutr Rev* 1984; 42: 301-8.
- Puschett JB. Diuretics and the therapy of hypertension. *Am J Med Sci* 2000; 319: 1-9.
- Rasool A, Palevsky PM. Treatment of edematous disorders with diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319: 25-37.
- Ascarelli M, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May W, Martin J. Postpartum preemclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 29-33.
- Serdula MK, Collins ME, Williamson DF, Anda RF, Pamuk E, Byers TE. Weight control practices of U.S. adolescents and adults. *Ann Intern Med* 1993; 119: 667-71.
- Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ, Perry CL, Irving LM. Weight-related concerns and behaviors among overweight and nonoverweight adolescents: implications for preventing weight-related disorders. *Arch Pediat Adol Med* 2000; 156:71-8.
- DePalma MT, Koszewski WM, Case JG, Barile RJ, DePalma BF, Oliaro SM. Weight control practices of lightweight football players. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 694-701.
- Moore JM, Timperio AF, Crawford DA, Burns CM, Cameron-Smith D. Weight management and weight loss strategies of professional jockeys. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002; 12: 1-13.
- Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000; 319: 10-24.
- Dussol B, Moussi-Francis J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 349-53.
- Mydlik M, Derzsiova K, Zemberova E. Influence of water and sodium diuresis on furosemide on urinary excretion of vitamin B6, oxalic acid and vitamin C in chronic renal failure. *Miner Electrol Metab* 1999; 25: 352-6.
- Berné Y, Carías D, Cioccia A, González E, Hevia P. Effect of the diuretic furosemide on urinary essential nutrient loss and on body stores in growing rats. *Arch Latinoam Nutr* 2005; 55 (2): 154-60.
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: Final report of The American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 1993; 123: 1939-51.
- Hevia P, Cioccia AM. Application of a colorimetric method to the determination of nitrogen in nutritional studies with rats and humans. *Nutr Rep Int* 1988; 38: 1129-36.
- Association of Official and Analytical Chemists. *Official Methods of Analysis*. Washington, DC: AOAC; 1994.
- Blight EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Phys* 1959; 37: 911-6.
- Steel RG, Torrie JH. *Bioestadística: Principios y procedimientos*, 2ª edición. México DF: McGraw Hill; 1988.
- Hoprot ME, Klaus E, Unwin N, Giebish G. Diminished diuretic and natriuretic response to furosemide in potassium depleted rats. *Renal Physiol Bioch* 1994; 17: 10-20.
- Lumau H, Bak M, Petersen J. Renal adaptations to continuous administration of furosemide and bendroflumetiazide in rats. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 216-22.
- Kuchar DL, O'Rourke MF. High dose furosemide in refractory cardiac failure. *Eur Heart J* 1985; 11: 954-8.
- Gerlag PG, van Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 286-91.

22. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russell FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996; 2: 376-82.
23. Merino A, Moreno G, Mercado A, Bobadilla NA, Gamba G. Na(+):K(+):ATPase mRNA expression in the kidney during adaptation to sodium intake and furosemide treatment. *Arch Med Res* 2000; 31: 486-92.
24. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennet SJ, Perkins SM, *et al.* Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513-20.
25. Prandota J. High doses of furosemide in children with acute renal failure. A preliminary retrospective study. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 383-92.
26. Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, *et al.* Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 2303-9.
27. Modena B, Holmer S, Eckardt KU, Schricker K, Riegger G, Kaissling B, *et al.* Furosemide stimulates renin expression in the kidneys of salt-supplemented rats. *Pflug Arch* 1993; 424: 403-9.
28. Scherzer WH, Popoptzer MM. Inhibition of thick ascending limb Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in salt-loaded rats by furosemide. *Am J Physiol* 1989; 256: 549-55.
29. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319(1): 38-50.
30. Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. San Diego: Mc Graw Hill; 1972.
31. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemida treatment. *Am J Physiol* 1985; 248: 374-81.
32. Kadar E, Rush J, Wetmore L, Chan D. Electrolyte disturbances and cardiac arrhythmias in a dog following pamidronate, calcitonon and furosemida administration for hypercalcemia of malignancy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 75-81.
33. Rieck J, Halkin H, Almog S, Seligman H, Lubetsky A, Olchovsky D, *et al.* Urinary loss of thiamin is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. *J Lab Clin Med* 1999; 34: 238-43.
34. Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, Olchovsky D, Almog S, Halkin H, *et al.* Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics and volume load. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 232-7.

**Aceptado para su publicación el 20 de diciembre de 2006**