

QUIMIOTERAPIA DE LA DIABETES MELLITUS E HIPOGLICEMIANTES ORALES*

DR. AMADO RUIZ SÁNCHEZ**

IMPORTANCIA SOCIAL DE LA DIABETES

CONTRARIAMENTE a la opinión que antes se tenía en el ambiente médico, hoy se sabe que la diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica, que constituye un grave problema para la nación por su prevalencia cada vez mayor, por la incapacidad física y social que ocasiona y por sus altos coeficientes de morbilidad y mortalidad.

Las encuestas nutriólogicas realizadas en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición de la ciudad de México y los estudios epidemiológicos por ellas encabezados,¹ han enseñado, sorprendentemente, la alta prevalencia de la enfermedad en nuestro medio, encontrándola en el 3% de los sujetos mayores de 10 años y en el 1.7% de la población total. Entre los 60 y los 70 años esta incidencia fue más alta al grado de que una de cada 8 personas examinadas se encontró que padecía diabetes; además, por cada diabético que conocía su enfermedad había otra que lo ignoraba.¹

Bajo el concepto dinámico y funcional de las enfermedades metabólicas y endocrinas como la diabetes, llegamos a la conclusión de que esta última es una enfermedad social y que es nuestra obligación promover un programa de acción sanitaria² con propósitos de disminuir su frecuencia, prolongar la vida de los enfermos y retardar la aparición de las incapacidades, lineamientos que cumpliremos en los propósitos de trabajo claramente establecidos en las clínicas de diabetes.

El estudio de la quimioterapia oral de la diabetes mellitus tiene por objeto indagar una forma más sencilla, más controlable, más económica y en el fondo

* Trabajo leído por su autor en la sesión del 11 de noviembre de 1964.

** De la División de Farmacología Clínica del Depto. de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Guadalajara.

más humana de llegar al control clínico y metabólico de la enfermedad. Si bien es cierto que algunos critican a estos agentes hipoglicemiantes orales como son las sulfonilureas y el fenformín, de que sólo abaten las cifras de glucosa sanguínea pero sin corregir el desarreglo metabólico en el que consiste la enfermedad, sin embargo, con esto que logren más la observancia de los requerimientos dietéticos apropiados, creemos que es suficiente motivo para dedicarles atención en trabajos clínicos y de investigación.

Más aún, las concepciones más modernas sobre esta enfermedad metabólica de la diabetes, expuestas a través de las ideas de Antoniades³ y de Forscham,⁴ nos permiten entrever una posibilidad del uso profiláctico en la diabetes de estos agentes que, al abatir los niveles de glicemia, favorecen la liberación de insulina circulante activa e inducir al aprovechamiento periférico de la glucosa, puedan tal vez evitar el agotamiento de la reserva insulínica de las células beta del páncreas, en lo que consiste, fundamentalmente, el trastorno intrapancreático de la diabetes y ayudar a la disociación de insulina complejo a insulina libre en los tejidos periféricos, que es en lo que consiste el segundo desarreglo metabólico de esta enfermedad.

LA DIABETES COMO UNA RUPTURA DEL EQUILIBRIO ENDOCRINO

Bioquímicamente puede considerarse que existe un equilibrio endocrino entre las hormonas hipoglicemiantes como la insulina (hormona anti-diabética) y las hormonas hiperglicemiantes como los glucocorticoides, la adrenalina, la HACT, el glucagón y la somatotrofina (hormonas diabetogénicas) y metabólicamente puede considerarse a la diabetes como la ruptura de este equilibrio, cambiándose así el concepto clásico sobre la patogenia de la diabetes que la consideraba fundamentalmente como una enfermedad por carencia de insulina.

Esta ruptura del equilibrio endocrino puede realizarse a varios niveles pero el resultado es el mismo: la diabetes.

Este cambio conceptual del quimismo en la diabetes y en su propia patogenia insiste en la necesidad de proteger a las células beta del páncreas por todos los medios a nuestro alcance que favorezcan el aprovechamiento periférico de la glucosa, evitando así las hiperglicemias prolongadas que son las que producen una descompensación en la insulinogénesis y a la larga un agotamiento en la reserva insulínica del páncreas con la obligada aparición del cuadro clínico de la diabetes.

BIOSÍNTESIS DE LA INSULINA EN LAS CÉLULAS BETA DEL
PÁNCREAS Y PROBABLE MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS
HIPOGLICEMIANTE ORALES TIPO SULFONILUREAS

Tres son los procesos fundamentales, con respecto a la insulínogénesis que tienen asiento dentro de las células beta, como parte de su metabolismo:

- 1º Biosíntesis.
- 2º Almacenamiento.
- 3º Liberación.

Siendo esta secuencia metabólica un proceso sujeto a mecanismos reguladores de orden endocrino, alimenticio, neurohormonal, etc. en un constante dinamismo, habrá muchos factores que los puedan modificar.

En su concepción dinámica y muy amplia, la diabetes podrá sobrevenir cuando haya una alteración de esta secuencia metabólica de la insulina, que se puede producir en:

- a) El páncreas es incapaz de biosintetizar la insulina.
- b) El páncreas es incapaz de almacenar la insulina.
- c) El páncreas es incapaz de liberar la insulina de sus células beta.

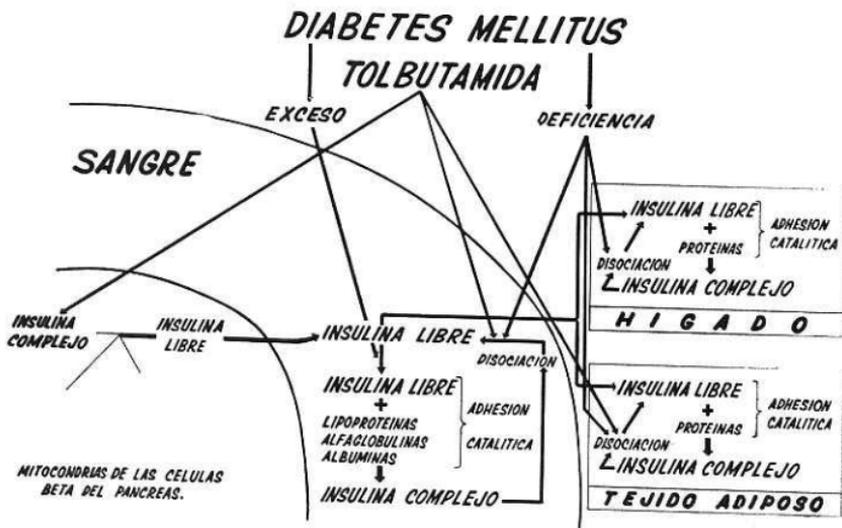
Dentro de esta misma concepción bioquímica de la insulínogénesis, las sulfonilureas hipoglicemiantes parecen atacar únicamente el tercero de los pasos, o sea que sin obrar mayormente en la síntesis y almacenamiento de la insulina, de acuerdo con las ideas de Williams⁵⁻⁶ y Lazarow,^{7, 9, 10} sí favorecen su liberación, facilitando los mecanismos fisiológicos de esta liberación, o sea su respuesta a estímulos como es la llegada de azúcar a la sangre o de un agente hipoglicemiante tipo sulfonilureas; así lo sugieren la gran degranulación de las células beta que se realiza después de una prolongada administración de sulfonilureas.

En la figura 1 hemos concretado esta concepción del metabolismo de las células beta y el proceso de la insulínogénesis.

MECANISMOS REGULATORIOS DE LA INSULINA Y LAS
SULFONILUREAS EN LA DABETES MELLITUS.
MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS
SULFONILUREAS

Frente a estos mecanismos, regulaciones de la biosíntesis y degradación catabólica de la insulina en la diabetes, uno se pregunta cómo obrarían los agentes de acción hipoglicemiante, particularmente las sulfonilureas y de entre ellas en especial la tolbutamida, y las biguanidas.

Recientemente, el grupo de Antoniades,³⁻⁸ en Boston, ha tratado de poner en claro el mecanismo de la acción hipoglicemiante de la tolbutamida, indicando que ésta tiene una doble acción: 1º Estimula la liberación de insulina del páncreas. 2º Aumenta la utilización de la forma inactiva de la insulina circulante o sea de la llamada insulina complejo.



MECANISMOS REGULATORIOS DE LA INSULINA CIRCULANTE EN ESTADO DE SALUD, EN LA DIABETES Y BAJO LA ACCION DE LA TOLBUTAMIDA.

FIGURA 1

Estudios experimentales, por demás cuidadosos y muy bien llevados a cabo, tanto experimentalmente como en humanos, han enseñado que la tolbutamida provoca un aumento de la insulina activa "libre" de la sangre así como de la insulina complejo, cuando se administra por vía endovenosa en diabéticos. Parece ser que la tolbutamida estimula la secreción de insulina en el páncreas y restaura, aunque sea temporalmente, los mecanismos regulatorios de la insulina, inhibiendo la adhesión ("binding") de la insulina "libre" secretada por el páncreas o estimulando la utilización de la insulina complejo circulante.

Dentro de toda esta complejidad metabólica, la tolbutamida obra de acuerdo con estos estudios del grupo de Antoniades, aumentando el grado de liberación pancreática de la insulina y el grado de utilización de la insulina complejo de la sangre; ella o sus metabolitos disparan o ponen en acción los mecanismos que

liberan la insulina del páncreas y estimulan los tejidos periféricos, como el tejido graso, a utilizar la insulina compleja.

Como recientemente se ha demostrado que la insulina es almacenada en el páncreas bajo la misma forma de la insulina compleja que camina en la sangre y que para liberarse debe transformarse en insulina libre, se ha pensado que la tolbutamida (o la glucoza) pueden afectar las síntesis de liberación de insulina de sus formas complejas tanto pancreáticas como sanguíneas.

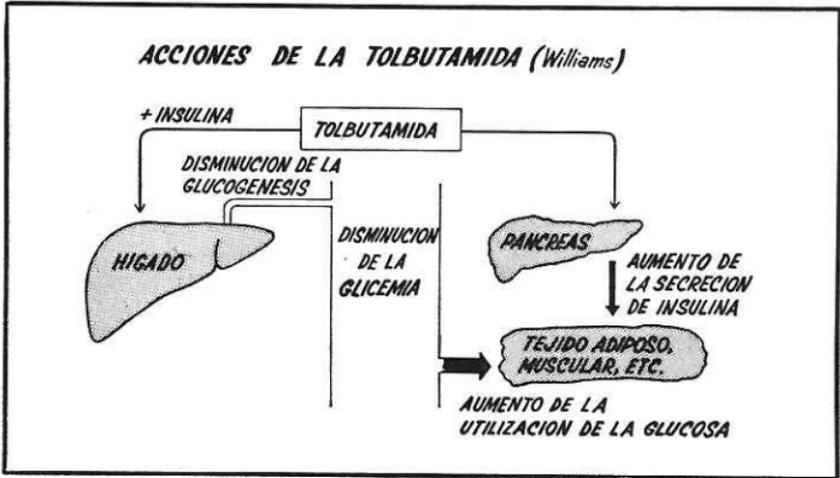


FIGURA 2

Dentro de estos mecanismos regulatorios de la insulina, la tolbutamida obra estimulando la liberación de insulina compleja del páncreas en insulina libre que se vierte a la sangre y aumentando también la utilización de la insulina compleja de la sangre disociándola de esta forma compleja inactiva en insulina circulante. En pocas palabras, la tolbutamida va a favorecer la disociación de la insulina compleja del páncreas en insulina libre circulante y también la disociación de la insulina compleja de la sangre misma, inactiva, en insulina libre activa que se asocia a la anterior y va a tratar de corregir los trastornos metabólicos que caracterizan a la diabetes; resulta que la tolbutamida es una droga que por dos mecanismos diferentes ayuda a la insulinemia, a la biosíntesis de la insulina libre activa, transformando a la insulina compleja inactiva del páncreas y a la insulina compleja inactiva de la sangre misma en insulina libre activa.

El esquema de la figura 2 señala las posibles acciones de la tolbutamida en los humanos y que se pueden enumerar de la siguiente manera:

1. Promueve un aumento de la insulina cuantificable en el plasma sanguíneo.
2. Favorece la biosíntesis de la insulina bajo la forma de gránulos y que se eliminan de las células beta del páncreas.
3. Puede producir hipoglicemia, sobre todo si se le administra por vía intravenosa.
4. En ausencia de insulina exógena se requiere la existencia de células beta del páncreas funcionalmente activas, para que haya acción hipoglicemian- te de la tolbutamida.
5. En presencia de la insulina disminuye la glucogénesis hepática, y dismi- nuye la glucosa circulante.⁶⁻¹¹

MECANISMO de la HIPOGLICEMIA PROVOCADA por el FENFORMIN



(WILLIAMS)

FIGURA 3

MECANISMO DE ACCIÓN HIPOGLICEMIANTE DE LAS GUANIDAS

El esquema de Williams¹² que aparece en la figura 3 señala los posibles mecanismos de acción del segundo tipo de agentes hipoglicemiantes: las biguanidas, tipo fenformín; parece que inhibe ciertos procesos oxidativos de fosforilación e induce a la anoxia tisular, causando al mismo tiempo inhibición de los procesos oxidativos que tienen lugar en las mitocondrias, por bloqueo de algunos sistemas enzimáticos como la oxidasa del citocromo y la deshidrogenasa succínica.

Con la inhibición de estas enzimas oxidativas se provoca una anoxia tisular que induce a la hipoglicemia por un doble mecanismo: *a)* Aumento del gasto de glucosa en los tejidos periféricos, *b)* Disminución de la glucogénesis hepática.¹³

La inhibición de la respiración que esto provoca causa a su vez un aumento de la glicolisis anaeróbica con un aumento de la producción de ácido láctico y una disminución del glicógeno muscular. La inhibición por anoxia de la gluconeogénesis conduce a una baja del glicógeno hepático y a una alza de la gluco-génesis hepática.¹²

Se produce además una reducción del índice de lipogénesis y de la oxidación por el tejido adiposo de la glucosa, del acetato y del succinato.

En consecuencia, según este esquema de Williams¹² el fenformín se parece a la insulina por las siguientes acciones farmacodinámicas:

1. Promueve hipoglicemia.
2. Aumenta el aprovechamiento de glucosa por los tejidos.
3. Aumenta el piruvato y el lactato de la sangre después de la administración de glucosa.
4. Disminuye la gluconeogénesis.

Es diferente de la insulina, farmacodinámicamente hablando, por los siguientes motivos:

1. Produce anoxia.
2. No aumenta el consumo de glucosa cuando la anoxia ha sido producida por otros medios.
3. Inhibe la fosforilación oxidativa.
4. Inhibe la oxidasa del citocromo y la deshidrogenasa succínica.
5. Provoca disminución del índice de desaparición del piruvato, lactato y citrato.
6. Inhibe la glucogénesis y disminuye las reservas de glicógeno.
7. Disminuye la oxidación de la glucosa, del acetato y del succinato.
8. Disminuye los fosfatos sanguíneos.

Por lo visto, el fenformín no obra como la insulina y no tiene mayor acción tampoco sobre el metabolismo de las células beta del páncreas; no tiene acción sobre la insulinogénesis y las secuencias metabólicas de biosíntesis, almacenamiento y liberación de insulina del protoplasma y las mitocondrias de las células beta del páncreas escapan a su acción. Tampoco sigue los lineamientos de acción de las sulfonilureas. Concretamente, el fenformín parece inhibir los procesos oxidativos y el transporte electrónico a nivel enzimático, del hígado, del tejido adiposo y del músculo, y, también, parece favorecer la glicolisis anaeróbica;¹⁴ ambos fenómenos por caminos diferentes (disminución de la gluconeogénesis y aumento

del aprovechamiento de la glucosa), abaten los niveles de glicemia, produciéndose la hipoglicemia transitoria, mientras dura la acción del medicamento.

ESTUDIO CRÍTICO DE LA MEDICACIÓN ORAL ANTIDIABÉTICA

La era de la quimioterapia oral de la diabetes mellitus se inició en 1955, cuando Franke y Fuchs¹⁵ en Berlín empezaron a tratar diabéticos con BZ-55, más tarde conocida como carbutamida, extendiéndose luego a toda Alemania¹⁶ y a las grandes clínicas del mundo, particularmente en los Estados Unidos de Norteamérica.¹⁴

Unos meses después, en el mismo año de 1955, los investigadores alemanes modificaron ligeramente la molécula del BZ-55, introduciendo un grupo metilo en lugar del grupo amino de la posición para del bencilo, desapareciendo con esto la naturaleza sulfamídica del producto pero aumentando sus posibilidades de uso clínico al disminuir su toxicidad; así obtuvieron y empezaron a usar rápidamente el D-860 o tolbutamida; a la larga se convertiría en una de las drogas más usadas para balancear este desequilibrio endocrino que caracteriza a la enfermedad metabólica de la diabetes (figura 4).

Aún no acaba de establecerse la posición de la tolbutamida en el arsenal terapéutico de la diabetes cuando acortando la cadena lateral de las moléculas de las sulfonilureas, núcleo central de la carbutamida y la tolbutamida, de cuatro a tres carbonos (de butil a propil) e introduciendo un átomo de cloro en la posición para del benceno, se obtuvo la cloropropamida, tercera de las sulfas antidiabéticas, la cual resultó de propiedades antidiabéticas superiores a las anteriores. La modificación en la estructura molecular del núcleo químico central, común a todas las sulfas antidiabéticas, había potenciado sus propiedades de balancear mejor el metabolismo hidrocarbonado; si en el organismo humano la carbutamida se acetilaba en gran parte y se eliminaba lentamente, teniendo una vida media de alrededor de 30 horas, lo que junto con su naturaleza sulfamídica la hacía ser tóxica, la tolbutamida por su parte, se carboxilaba, se eliminaba más pronto y su vida media era de 4 a 5 horas, lo que la hacía menos tóxica; la cloropropamida, a su vez, se absorbía con rapidez y casi sin metabolizarse se eliminaba lentamente, aumentando su vida media a 35 horas, lo que la hacía la más potente de ellas.¹⁴

Después de la cloropropamida se han sintetizado cientos de compuestos de pretendida acción antidiabética en general e hipoglicemiante en particular; algunos han resultado verdaderamente eficaces o cuando menos tan eficaces como la tolbutamida y la cloropropamida y menos tóxicos que la carbutamida. Mediante la sustitución del grupo amino de la posición para de las sulfonilureas por un grupo acetilo, más la adición de un grupo ciclohexilo en el radical urea, se

obtuvo la acetil-fenil-sulfonil-ciclohexilurea, conocida farmacológicamente con el nombre de acetohexamida. Aparentemente este hipoglicemiante resultó ser más activo que la tolbutamida y la clorpropamida,¹⁷ como veremos más adelante.

Cuando en la molécula de la tolbutamida se pudo sustituir el radical butilo por un radical ciclo-hexílico se obtuvo otro hipoglicemiante, la tolclclamida (ciclohexil-tolil-sulfonilurea), la cual a su vez resultó igual o mejor que la tolbutamida en algunos aspectos y a iguales dosis, como lo veremos en su oportunidad.

S U L F O N I L U R E A S	$H_2N - \text{C}_6H_4 - SO_2 - NH - \overset{O}{\parallel} C - NH - (CH_2)_3 CH_3$	<i>CARBUTAMIDA</i>
	$H_3C - \text{C}_6H_4 - SO_2 - NH - \overset{O}{\parallel} C - NH - (CH_2)_3 CH_3$	<i>TOLBUTAMIDA</i>
	$Cl - \text{C}_6H_4 - SO_2 - NH - \overset{O}{\parallel} C - NH - (CH_2)_2 CH_3$	<i>CLOROPROPAMIDA</i>
	$CH_3C(=O) - \text{C}_6H_4 - SO_2 - NH - \overset{O}{\parallel} C - NH - \text{C}_6H_{11}$	<i>ACETOHEXAMIDA</i>
	$H_3C - \text{C}_6H_4 - SO_2 - NH - CO - NH - \text{C}_6H_{11}$	<i>TOLCLLAMIDA</i>
	$CH_3 - \text{C}_6H_4 - \overset{O}{\parallel} S(=O) - NH - \overset{O}{\parallel} C - NH - \text{C}_6H_{11}$	<i>TOLAZAMIDA</i>
<i>BIGUANIDA</i>	$\text{C}_6H_4 - (CH_2)_2 - NH - \overset{NH}{\parallel} C - NH - \overset{NH}{\parallel} C - NH_2$	<i>FENFORMIN</i>

FIGURA 4

Por último, otra modificación a la molécula general de las sulfonilureas, consistente en introducir un grupo hexa-hidro-azepeníl, conservando el radical metilo unido al grupo fenilo, dio la ocasión de obtener uno de los últimos compuestos hipoglicemiantes (la tolazamida), de gran potencia antidiabética y de

gran tolerancia. Nosotros lo hemos estudiado preliminarmente en un pequeño grupo de enfermos, evaluación clínica que presentaremos más adelante.

CASUÍSTICA

De nuestro Servicio de Observación (Diagnóstico) y de nuestra consulta de Nutrición, Endocrinología y Hematología del Depto. de Consulta Externa del Hospital Civil de Guadalajara, hemos seleccionado un grupo de enfermos con diabetes mellitus, el cual nos ha servido, de 1957 a la fecha, para estudiar la farmacología clínica y hacer una evaluación comparativa de la medicación oral

TABLA 1
FARMACOTERAPIA DE LA DIABETES MELLITUS
CON HIPOGLICEMIANTES ORALES

Número de casos	156	
<i>Sexo:</i>		
Masculino	60	
Femenino	96	
<i>Edad:</i>		
Menor	17 años	
Mayor	82 años	
Promedio	47 años	
<i>Tipo de diabetes:</i>		
Estable del adulto	124 casos	
Inestable del adulto	28 casos	
Juvenil	4 casos	
<i>Tiempo de evolución de la diabetes:</i>		
Mínimo	1 mes	
Máximo	18 años	
Promedio	3 años 7 meses	
<i>Tratamiento previo con:</i>		
Insulina	58 casos	
<i>Duración del tratamiento:</i>		
Mínima	4 semanas	
Máxima	52 semanas	
Promedio	10 semanas	
<i>Resultados:</i>		
Buenos	90 casos	58%
Regulares	27 casos	17%
Malos	39 casos	25%

antidiabética, tratando de aclarar el verdadero valor de los llamados agentes hipoglicemiantes orales. Ha servido de material de estudio para seis trabajos de tesis en la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara.

Como lo señala la tabla N° 1 fueron 156 casos en total, 60 hombres y 96 mujeres, entre 17 y 82 años de edad, promedio 47 años; 152 eran diabetes del adulto, (124 tipo estable y 28 tipo inestable), sólo 4 casos fueron d'abetes juveniles. La edad de la enfermedad osciló entre un mes y 18 años, siendo de 3 años siete meses como promedio.

En todos los enfermos usamos los medicamentos hipoglicemiantes bajo la forma de comprimidos o cápsulas de 100, 250 ó 500 mgs. tal como se encuentran en el comercio. La dosis inicial se dio en administración múltiple, después de cada comida (0.250 Grms. a 3 Grms. para la carbutamida, tolbutamida, acetohexamida y tolclclamida y 150 a 300 mgs. para la clorpropamida, la tolazamida o el fenformín) manteniéndose por un tiempo discreto hasta abatir las curvas de glicemia y glicosuria, reduciéndose luego hasta llegar a una dosis de mantenimiento que osciló, según el medicamento entre 200 y 500 mgs. al día para los primeros y 50 a 300 mgs. al día para los segundos. La duración de este tratamiento osciló entre 4 y 52 semanas, siendo de 10 semanas como promedio.

TABLA 2

RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES CON HIPOGLICEMIANTE
ORALES Y SUS MEZCLAS

<i>Hipoglicemiante</i>	<i>Resultados del tratamiento</i>			
	<i>Número de enfermos</i>	<i>Buenos</i>	<i>Regulares</i>	<i>Malos</i>
Carbutamida	24	17 (70%)	4 (17%)	3 (13%)
Tolbutamida	23	12 (52%)	3 (13%)	8 (35%)
Fenformín	17	12 (71%)	2 (12%)	3 (17%)
Clorpropamida	12	6 (50%)	2 (17%)	4 (33%)
Acetohexamida	15	7 (47%)	3 (20%)	5 (33%)
Tolclclamida	11	7 (64%)	3 (27%)	1 (9%)
Tolazamida	33	15 (45.5%)	6 (18.1%)	12 (36.4%)
Tol-Fen. (Tolbutamida más Fenformín)	10	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)
Clor - Fen. (Clorpropamida más Fenformín)	11	7 (64%)	3 (27%)	1 (9%)
Totales	156	90 (58%)	27 (17%)	39 (25%)

RESULTADOS

Nuestra experiencia, discreta y limitada a estos 156 enfermos (tabla N° 2) nos permite establecer que los 5 hipoglicemiantes derivados de las sulfonilureas: tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolclclamida y tolazamida (los estudios de farmacología clínica ya han descartado a la carbutamida del arsenal farmacoterapéutico moderno) y el único derivado de las guanidas, el fenformín, forman un grupo de 6 medicamentos (figura N° 4) de efectos hipoglicemiantes

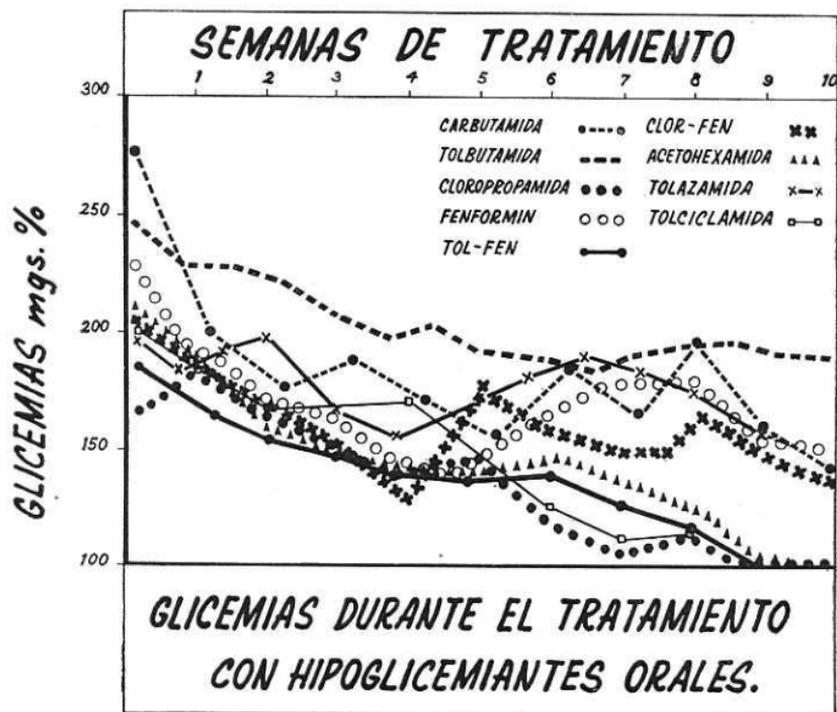


FIGURA 5

potentes y que bien manejados son una arma poderosa para combatir algunos de los trastornos sintomáticos de la enfermedad metabólica de la diabetes. Comparando las cifras de resultados buenos obtenidos y las curvas de glicemia durante el tratamiento (figura N° 5), es indudable que todos se comportan, clínica y farmacológicamente dentro de los mismos derroteros, d'firiendo sólo en detalles, según las manos del investigador que los maneja y algunos efectos colaterales más

o menos desagradables. En esencia las curvas de glicemia, seguidas ocasionalmente hasta 6 meses o un año, se abaten con el mismo ritmo de descenso con todos y cada uno de estos medicamentos y también con todos y cada uno de ellos, si la administración se continúa por suficiente tiempo, en un porcentaje considerable de casos estas curvas vuelven a ascender originando las llamadas fallas secundarias.

Correlacionando esta mejoría metabólica de la enfermedad, con la mejoría clínica presentada por los enfermos, casi siempre hay una correspondencia clara y positiva, en un alto porcentaje de enfermos y por un tiempo suficientemente largo, pero también hay cierto número de enfermos en los que, no obstante llenar los requisitos para que teóricamente los medicamentos hipoglucemiantes orales obraran, o no hay el menor efecto desde un principio (las llamadas fallas primarias) o a lo largo del tratamiento sólo hay control sintomático y signológico de la enfermedad, verdadero control clínico por períodos más o menos largos, pero bioquímicamente no existe un control metabólico de la enfermedad, pues no obstante la declaración enfatizada del diabético de que prácticamente todas sus molestias han desaparecido, los desarreglos químicos subsisten, sobre todo las cifras altas de glicemia y glicosuria, prestas a orillar a complicaciones metabólicas y electrolíticas en ocasión de infección o stress psicológico o físico, y complicaciones degenerativas vasculares y neuríticas, con el correr del tiempo.

Creemos, sinceramente, apegados a la realidad clínica que nos liga el contacto diario con nuestros enfermos, que la medicación oral antidiabética no pueda corregir esta disparidad clínico-farmacológica no obstante que aumentemos su dosis a límites tóxicos o prolonguemos su administración por tiempo indefinido. La farmacología clínica nos ha enseñado que ni uno ni otro proceder crean virtudes a una droga que no las tiene.

En nuestras manos, la combinación de agentes hipoglucemiantes potenció los efectos terapéuticos de las drogas dadas por separado, particularmente la tolbutamida y la clorpropamida, pues cuando las usamos solas obtuvimos un 52% y 50%, respectivamente, de resultados buenos, y cuando las combinamos con fenformín estas cifras subieron a 70% y 64%, respectivamente, lo que no deja de tener una significación muy especial. Por lo que respecta al fenformín los resultados difieren de las anteriores, no habiendo aparentemente potenciación de efectos sino más bien disminución de efectos, pues si con la droga sola obtuvimos un 71% de resultados buenos, cuando se la usó combinada con tolbutamida y clorpropamida estas cifras bajaron a 70% y 64% respectivamente. No sabemos a que atribuir este fenómeno ni tenemos una explicación farmacológica o farmacodinámica qué dar pero la observación clínica nos enseñó que el efecto obtenido por el fenformín no se mejora con la adición de otras drogas y que por

el contrario los efectos clínicos obtenidos por tolbutamida y clorpropamida sí se potencian o aumentan con la adición del fenformín.

COMENTARIOS

Si tratamos de aplicar a nuestra casuística cada una de las interrogaciones que se hacen a los pretendidos agentes antidiabéticos, capaces de llevar a cabo un control sencillo, práctico, económico y eficiente de la diabetes mellitus, resulta lo siguiente:

1. ¿Son acaso las sulfonilureas y las biguanidas este tipo de agentes medicamentosos?

Los derivados de las sulfonilureas y las guanidas no son precisamente este tipo de medicamentos pues que, comparativamente hablando, son más caros que la insulina y, con mucho, menos eficaces, aunque su manejo sí es práctico y sencillo por la enorme ventaja de su administración oral.

2. ¿Son estos elementos realmente agentes antidiabéticos o únicamente agentes hipoglicemiantes?

Hoy por hoy, hasta donde la experiencia laboratorial y clínica nos ha llevado, sólo podemos decir que los primeros de estos medicamentos, los derivados de las sulfonilureas, son capaces de inducir a la elaboración endógena de insulina por parte de las células beta de los islotes endocrinos del páncreas, a su elaboración o a su liberación, pero, de todos modos, a la transformación de la insulina granular, complejo, inactiva, del páncreas, la sangre y el tejido adiposo, en insulina libre, activa, circulante. Así pues, obran sólo en presencia de insulina endógena o de tejidos endocrinos suficiente en cantidad.

Los segundos medicamentos, los derivados de las guanidas, muy al contrario, no necesitan de la presencia de tejidos acinar del páncreas para obrar, sino que obran periféricamente y en el hígado produciendo hipoxia tisular y disminución de la glucogénesis por inhibir los procesos oxidativos de fosforilación.

Unos y otros no son antidiabéticos directos, no son capaces de hacer las veces de la insulina; es decir, de hacer una terapia supletoria o sustitutiva completa. El primero porque necesita de la insulina misma o el tejido pancreático endocrino para obrar, y el segundo porque ni siquiera es capaz de esto sino que se reduce a un claro efecto hipoglicemiante, independientemente del páncreas y más impotente que los anteriores en su pretendida acción antidiabética. La diabetes es una enfermedad metabólica y nutricional tan compleja, que estos hipoglicemiantes orales no pasan de ayudar un poco a abatir los niveles circulantes de glucosa pero sin resolver los desarreglos metabólicos más complejos en los que ella consiste.

3. ¿Han ellos introducido un mejor o peor control de la diabetes en la población general?

Que nosotros sepamos la medicación oral antidiabética sí ha facilitado el control de grandes núcleos de enfermos diabéticos de nuestra población, particularmente de nuestra población humilde, pues ha bastado el hecho de que no tenga que administrarse por vía parenteral para que no obstante que sigan las mismas restricciones dietético-sanitarias, el enfermo se vea más entusiasmado a controlarse su enfermedad con la toma de 1 a 3 pastillas en el día en un principio, y, como término medio con una sola pastilla al día como dosis de sostenimiento; así hemos visto crecer la población de diabéticos que ocurren a la consulta externa del Hospital Civil, no por el hecho mismo de que la enfermedad haya aumentado (que sí ha pasado esto en realidad) sino por la circunstancia de la mayor sencillez y lo práctico que resulta su administración, no obstante sus grandes limitaciones y su desventaja de que sólo aproximadamente en la mitad de los casos obren, a pesar de que los casos sean seleccionados y que se ajustan a los requerimientos teóricos para un buen efecto de la droga.

4. ¿Realmente merecen un lugar en el arsenal terapéutico y en el manejo diario de la enfermedad?

Sí creemos que sus propiedades farmacológicas y sus virtudes terapéuticas los hayan hecho acreedores a un lugar bien definido, limitado y con indicaciones precisas, del arsenal terapéutico para el manejo diario de la diabetes. Cabría insistir en que la farmacología clínica de estos quimioterapéuticos orales no habla de una terapéutica sintomática, sino tan sólo de agentes capaces de abatir las cifras de glicemia, corrigiendo así, en parte, uno de los aspectos en que metabólicamente consiste la enfermedad, hecho que les da suficiente categoría farmacológica para ocupar ese lugar que en la terapéutica de la diabetes se tenía reservado para algún agente químico capaz de hacer terapia sustitutiva de la insulina, pero que, al no lograrlo, basta con la ayuda hipoglucemiante que ellos provocan.

5. ¿No son acaso suficientemente agresivos como para permitir su uso indiscriminado a lo largo del tiempo?

No justificamos su uso indiscriminado a lo largo del tiempo como tampoco lo hacemos con cualquier medicamento potencialmente peligroso por su dosis, por sus efectos colaterales, por su agresividad a los parénquimas nobles de los tejidos o, sencillamente por su potencialidad de daño a distancia. Por eso sí los consideramos como suficientemente agresivos para que requieran un uso científicamente controlado y una enseñanza doctrinaria en los enfermos que los consumen, evitando la automedicación y siguiendo las disciplinas que las clínicas de diabetes prodigan en todas partes del mundo, inclusive en nuestro medio.

6. ¿A lo largo de su uso no han aparecido nuevas manifestaciones de toxicidad que no presentaron al principio?

No ha estado a nuestro alcance la información de nuevas manifestaciones de toxicidad que estos medicamentos no hayan presentado al principio. Sí nos consta que algunos de ellos, como la carbutamida, prácticamente se han suprimido por tóxicos; que otros no han pasado de la fase de farmacología experimental a la fase de farmacología clínica humana por el mismo motivo; que algunos más sí han llegado hasta esta fase de farmacología clínica humana pero que se han quedado en su fase experimental en los humanos y al encontrarse lo suficientemente graves se les ha guardado como verdaderas promesas fallidas y no se ha logrado su introducción al comercio, tal como ha sucedido recientemente con una serie de drogas de bastante acción hipoglucémica, pero, simultáneamente, con efectos hepatotóxicos, neurotóxicos y nefrotóxicos profundos. Pero la experiencia de casi cerca de 10 años, las estadísticas globales que ya cifran más de un millón de personas tratadas con estos medicamentos, no han emanado nuevas manifestaciones tóxicas por la administración crónicamente sostenida durante varios años, aunque como era de esperarse, las cifras por fallas secundarias cada vez aumentan más, particularmente por su uso inadecuado o por su abuso.

7. ¿Podrán acaso a lo largo de los años prevenir las complicaciones degenerativas del sistema vascular y nervioso que tanta importancia tienen sobre todo en la fase tardía de la enfermedad?

No creemos que estos agentes, que tan sólo ayudan a mejorar un aspecto parcial de los trastornos metabólicos de la diabetes, sean capaces, ni a lo largo de los años, de prevenir las lesiones degenerativas vasculares y nerviosas, aunque sí, es nuestra opinión, si las campañas actuales de detección y prevención de la diabetes se siguen fomentando y logran descubrir la enfermedad en sus periodos más tempranos, aún sub-clínicos, asintomáticos, y se sigue estimulando a que el diabético considere su enfermedad como fácil de controlar con unas cuantas medidas dietéticas y la toma de unas cuantas pastillas en el día; con esto, quizá a lo largo de los años, pudiese llegar a haber menos procesos degenerativos vasculares y menos emergencias diabéticas, pero todo como el resultado final de una profilaxis educacional y sólo parcialmente, y muy parcialmente, de una quimioprofilaxis de la misma.

Estas preguntas y otras más se hacen los investigadores en todas partes del mundo,¹⁴ pero todos aceptan, con más o menos experiencia clínica, que es posible mantener la glicemia dentro de límites normales y la orina libre de azúcar en la gran mayoría de los diabéticos cuya enfermedad se ha iniciado en edad adulta y requiera alrededor de 20 a 30 U. de insulina para su control. Pero igualmente se ha visto que el no seguir las normas apropiadas para la selección de enfermos y el mal uso y abuso de estos agentes ha orillado a fracasos, desprestigios y aún accidentes que pudieron haber sido prevenidos con un mejor estudio de los enfermos y una selección apropiada de los medicamentos.

Con respecto a cuál medicamento elegir, si carbutamida²⁰ (ya descartada por tóxica), tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolclclamida o tolazamida, entre las principales sulfonilureas, o fenformín entre las principales biguanidas, o sus mezclas, es cuestión de cada investigador y de criterio clínico basado en la experiencia tenida con cada uno de los agentes. Hay autores como los del grupo de Boston⁸ que no obstante la incidencia de fallas secundarias relativamente altas, consideran a la tolbutamida como la droga de elección en el manejo del diabético adulto, sin que por esto dejen de reconocerle sus limitaciones, las cuales suelen ser más bien de factor humano que de patología, pues la selección inapropiada de los enfermos suele ser la causa principal de las fallas secundarias. Para otros autores son superiores las biguanidas¹⁹ y, por último también los hay que creen que la medicación de elección debe ser la combinación de una sulfonilurea que favorece la liberación de insulina circulante (tolbutamida o clorpropamida principalmente), con una biguanida que obrando fuera del páncreas ayuda al aprovechamiento periférico de la glucosa.¹⁸

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1. La diabetes, contrariamente a lo que antes se pensaba, constituye un grave problema para México por su prevalencia cada vez mayor, por la incapacidad física y social que ocasiona y por sus altos coeficientes de morbilidad y mortalidad.

Las encuestas nutriciológicas señalan la alta prevalencia de la enfermedad en nuestro medio, encontrándola en 3% de los sujetos mayores de 10 años y en el 1.7% de la población total.

De aquí la importancia social de esta enfermedad metabólica y nutricional y de los esfuerzos por lograr una quimioterapia que además de ser por vía oral sea barata y no tóxica y que no requiera de mayores restricciones dietéticas para que se convierta en un medio práctico y sencillo de atenderla.

2. En su concepto dinámico y moderno, la diabetes puede considerarse como una ruptura del equilibrio endocrino entre las hormonas hipoglicemiantes como la insulina (hormona antidiabética) y las hormonas hiperglicemiantes como los glucocorticoides, la adrenalina, la HACT, el glucagón y la somatotropina (hormonas diabéticas).

3. En la diabetes existe un trastorno metabólico que gira alrededor de la fabricación molecular de insulina o un trastorno del mecanismo enzimático para disociar a la insulina libre de las formas de insulina complejo circulante o periférica, tanto del páncreas, hígado, como del tejido grasoso.

Las sulfonilureas tipo tolbutamida favorecen el grado de liberación pancreática de la insulina y el grado de utilización de la insulina complejo en la sangre;

ella o sus metabolitos disparan o ponen en acción los mecanismos que liberan la insulina del páncreas y estimulan los tejidos periféricos a utilizarla.

El fenformin inhibe los procesos oxidativos de fosforilación e induce a la anoxia tisular, que por hipoxia producen hipoglicemia por un doble mecanismo: aumento del gasto de glucosa en los tejidos periféricos y disminución de la glucogénesis hepática.

4. Se trataron 156 enfermos diabéticos, 60 hombres y 96 mujeres, con los agentes quimioterapéuticos orales de que se dispone en el comercio y se obtuvieron los siguientes resultados favorables:

Carbutamida	70%
Tolbutamida	52%
Clorpropamida	50%
Acetohexamida	47%
Tolciclámida	64%
Tolazamida	45%
Fenformín	71%

5. Correlacionando la mejoría metabólica de la enfermedad, con la mejoría clínica presentada por los enfermos, se advirtió un mero control sintomático y signológico de la diabetes que pronto desapareció al abandonar el tratamiento; así, estos medicamentos no son verdaderos antidiabéticos directos, es decir, capaces de hacer las veces de la insulina o el tratamiento supletorio sustitutivo y hay que considerarlos sobre todo como agentes hipoglicemiantes que sólo ayudan a abatir los niveles de glucosa circulante pero sin resolver los desarreglos metabólicos más complejos de la enfermedad.

6. Su toxicidad es discreta y son intercambiables en su uso clínico.

7. Hoy por hoy, en la búsqueda por encontrar nuevas armas farmacoterapéuticas para luchar contra la enfermedad endocrino-metabólica de la diabetes, estos medicamentos significan una verdadera aportación al arsenal terapéutico con que cuenta el médico en su ejercicio diario profesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zubirán, S. y Chávez, A.: *Symposium sobre los problemas fundamentales de la diabetes. Epidemiología de la diabetes en México*. Prensa Méd. Mex. XXVII:119, 1962.
2. Rodríguez, R.: *Symposium sobre los problemas fundamentales de la diabetes*. Funcionamiento de una clínica de diabetes. Prensa Méd. Mex. XXVII:130, 1962.
3. Antoniades, H. N. y col.: *Insulin-regulatory mechanisms and diabetes mellitus Effect of tolbutamide on the insulin regulatory mechanisms* New Eng. J. Med. 269:386, August 22, 1963
4. Forsham, P. H.; Grodsky, G. M.; Karam, J. H. y Pavlatos, F. Ch.: *Recent Changes in the Concept of Diabetes*. Presentado ante la III Reunión Anual de la Sociedad de Nutrición y Endocrinología. México, 1962.

5. Williams, R. H.: *Diabetes, with a chapter on Hypoglycemia*. Paul B. Hoeber, Inc. 1960. New York, N. Y. (U.S.A.).
6. Williams, R. H.: *Textbook of Endocrinology*. Third Edition. W. B. Saunders, Co., 1962.
7. Lazarow, A.: *Insulin and Glucagon Secretion, in Diabetes*. Williams, R.H. Chapter 4a. Paul B. Hoeber, Inc. 1960. New York, N.Y. (U.S.A.).
8. Antoniadis, H. N.; Gundersen, K.; Beigelman, P. M.; Pyle, H. M. y Bougas, J. A.: *Studies on state, transport and regulation of insulin in human blood*. *Diabetes 11*: 261-270. 1962.
9. Lazarow, A.: *Cell types of the Islets of Langerhans and the Hormones they produce*. *Diabetes 6*:222, 1957.
10. Lazarow, A.: *Alloxan diabetes and the mechanism of beta cell damage by chemical agents, in Experimental Diabetes and its relation to clinical disease*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1954.
11. Williams, R. H.; Pollen, R. H.; Tanner, D. C. y Barnes, R. H.: *Oral antidiabetic therapy*. *Ann. Int. Med.* 51:1121, 1959.
12. Williams, R. H.: *Oral Drugs in Diabetes*. In *Diabetes*, Williams R.H. Paul B. Hoeber, Inc. Chapter 35, New York, N. Y., 1960.
13. Williams, R.H.; Steiner, D.F.; Odell, W.D.; Tanner, D.C. y Henley, E.D.: *Diabetes Mellitus, Third Congress of the International Diabetes Federation, Dusseldorf, July, 1958*. Stuttgart, George Thieme Verlag., 1959.
14. Marble, A.: *Critique of the Therapeutic Usefulness of the Oral Agentes in Diabetes*. *Amer. Jour. Med.* 31:919, 1961.
15. Franke, H. y Fuchs, J.: *Un nuevo principio antidiabético. Investigaciones clínicas*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 80:1449 (oct. 7), 1955. (Versión castellana de la casa Hoechst).
16. Bertram, F.; Bendfeldt, E. y Otto, H.: *Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55)*, *Deutsche med. Wchnschr.* 80: 1455-1460 (Oct. 1), 1955. *Wetere klinische und experimentelle untersuchungen zur oralen behandlung des diabetes mellitus mit N (4-Metyl-benzol-sulfonyl)-N²-butyl-harnstoff (D 860)*, *ibid.* 82: 1513-1592 (Sept. 6), 1957. c) *Symposium on "Aktuelle Diabetesfragen"*. Hambur. Jan. 24, 1957. Reported and summarized by F. Bertram and Kuntze, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1957. pp. 1-56 (d) Reference 6.
17. Maha, G. E.; Kirtley, W. R.; Root, M. A. y Anderson, R. C.: *Acetohexamida. Informe Preliminar sobre un nuevo agente hipoglucemiante oral*. *Diabetes, J.A.D.A.* XI/83-90 (marzo-abril), 1962.
18. Beaser, M. S.: *The use of orinase in diabetes*. *Metabolism*, 5: 933 (nov.), 1956.
19. Barclay, R. L.: *Clinical evaluation of phenformin (DBI) in office practice*. *J.A.M.A.*, 174: 474. 1960.
20. Ruiz Sánchez, A.; Ruiz Sánchez, F. y Ruvalcaba Andrade, R.: *Quimioterapia oral de la diabetes azucarada*. *Pren. Méd. Méx.* XXII: 11 (octubre diciembre), 1957.