

Tratamiento de la Diabetes con el BZ-55 (Carbutamida). Estudio Clínico - Terapéutico

ALFREDO PLANCHART Y PABLO LIENDO COLL *
Instituto Nacional de Nutrición

Desde el descubrimiento de la insulina y su aplicación en el tratamiento de la diabetes, se ha estado buscando un medicamento que al ser administrado por la vía oral pudiera servir de sustituto para esta hormona, que hasta el momento actual ha sido insustituible en el tratamiento de la afección. Es de todos conocido que son numerosas las drogas que han sido estudiadas en este sentido; sólo de paso recordaremos aquí la sintalina, la cual, al producir lesiones hepáticas que pueden llegar hasta la necrosis, provoca un descenso de la glicemia causada por la propia lesión del hígado, como había sido visto por Best y sus colaboradores (1) desde los primeros estudios sobre la colina, que se llevaron a efecto en perros pancreatocotomizados. Otras substancias, al interferir con algunas de las fases del metabolismo de los hidratos de carbono, pueden provocar una disminución de la glicemia; así, una aceleración en la velocidad del tránsito gastrointestinal, producida por un laxante, al disminuir la absorción, disminuye también la glicemia. Entre nosotros se ha observado (2), sin una confirmación definitiva, que los extractos de túa-túa (*Jatropha Gossypifolia* L.), al provocar una elevación del dintel renal de la glucosa, son engañosos para el control de la diabetes, ya que hacen desaparecer la glicosuria. Así mismo, algunos fármacos que tienden a disminuir el apetito disminuyen también la glicemia, por razones de todo punto obvias.

* Los autores quieren manifestar su agradecimiento a los laboratorios Remedia, S. A., de Caracas; a los laboratorios Hoechst, de Franckfurt, Alemania, y a los señores Etica, C. A., de Caracas, por el suministro de la droga.

Por estas razones la aparición del BZ55, "esta interesante sustancia química", como la llama Best (3), merece un estudio detallado en los pacientes diabéticos.

Antes de entrar de lleno en el estudio de los casos clínicos, es de interés revisar las razones históricas que conducen a la utilización clínica de los sulfamidados en la diabetes. Los primeros autores que se ocuparon de esta acción metabólica de estos compuestos fueron Janbon y colaboradores en 1942 (4), quienes observaron que la administración de p-amino-benzeno-sulfonamido-isopropil-tiodiazol a pacientes humanos, provocaba una caída de la glicemia que podía llegar hasta el coma. Posteriormente, Loubatieres (5), trabajando en perros, encuentra el mismo efecto y demuestra que la presencia del páncreas es necesaria, ya que en los animales pancreatectomizados no se observa acción. También encuentra que la intensidad de la hipoglicemia es proporcional a los niveles de concentración de sulfamidados en la sangre. La continuación de estos estudios, así como la investigación toxicológica de las sulfonamidas y de sus derivados, tales como el diamox (6), con su efecto diurético, por acción sobre la anhidrasa carbónica, trajo como consecuencia que los autores alemanes Achelis y Hardebeck (7) y Franke y Fuchs (8) redescubrieran el efecto hipoglicemiante de las sulfonamidas e introdujeran en clínica la utilización del BZ55 (carbutamida) en el tratamiento de la diabetes humana.

La experiencia obtenida en el extranjero y los datos obtenidos por uno de nosotros (A. P.) sobre el papel de los compuestos tiólicos en la etiología de la diabetes en pacientes venezolanos, así como los diversos trabajos extranjeros, nos llevaron a estudiar esta droga. Estamos convencidos de que si existen diabetes en las que el principal trastorno no es la falta absoluta de insulina, sino su utilización defectuosa, la solución lógica es la corrección de este trastorno y no la administración suplementaria de insulina.

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados un total de 104 pacientes diabéticos que habían sido seguidos por períodos de tiempo variable. La duración de la diabetes oscilaba entre 1 mes y 30 años. El pro-

medio de edad de esta serie fué de 54 años ,variando entre 7 y 68. Todos estos casos habían sido diagnosticados por los métodos usuales (permanencia de hiperglicemia o de glucosuria si no eran sometidos a tratamiento antidiabético, glicemia mayor de dos gramos por litro hora y media a dos horas después de un desayuno, curva de sobrecarga a la glucosa característica, etc.). A todos se les practicó glicemia y determinación de otras constantes hematológicas al final de la primera semana (urea, colesterol, hemograma, etc.) y repetidas veces durante el curso de los cinco meses que duró el estudio. La mayor parte de estos pacientes recibían insulina anteriormente a la administración de BZ55 (un promedio de 50 unidades de insulina protamina, otros de 32 de insulina NPH), en tanto que 7 eran controlados con mezclas de NPH e insulina cristalina y 2 se controlaban con restricciones de tipo dietético solamente. A 40 de los casos se les suspendió la administración de vitaminas del complejo B durante varios meses, para verificar si podría haber alguna inhibición del efecto antidiabético de la droga, basándonos en el hecho de que la acción antimicrobiana de las sulfonamidas es ocasionada por su inhibición por competencia de algunos metabolitos celulares (9). En 9 casos se utilizó la droga combinada con insulina; en la mayor parte de estos casos se trataba de pacientes jóvenes que no habían mostrado efecto adecuado a la administración del BZ55. Sólo se estudiaron nueve casos de diabetes juvenil que se incluyen entre los 104 casos mencionados.

El procedimiento que seguimos para la administración de la droga fué el siguiente; la cantidad de insulina inyectada se mantenía durante el primer día, se reducía la dosis a la mitad el segundo día del tratamiento, suspendiéndose totalmente del tercer día en adelante; más tarde se empezó a suspender la insulina, desde el primer día, sin observar inconvenientes; la droga se administró a las dosis siguientes: el primer día, 2,50 gramos; el segundo día, 2 grs.; el siguiente, 1,50, y así sucesivamente se disminuía la dosis en 0,50 grs. hasta alcanzar los niveles de mantenimiento, que fueron de 1 gr. diario para un número reducido de casos y 0,50 para la mayoría de los mismos.

RESULTADOS

En 86 casos, o sea el 89,4% del grupo, se observó un control adecuado de la enfermedad: las cifras de glicemia se mantuvieron alrededor de 1,46, estando todos libres de azúcar en la orina, salvo escasas oportunidades en que en 18 pacientes de los mencionados se observaron reacciones muy ligeramente positivas en la orina siempre consecutivas a fuertes transgresiones de la dieta. En general, en este grupo la glicemia permaneció bastante más estable de lo que es usual en nuestra experiencia al tratarlos con insulina. En ningún caso se presentaron reacciones hipoglicémicas y fué muy notable en más del 50% de ellos una señalada mejoría subjetiva, reportando sistemáticamente en los controles, una sensación de bienestar y aptitud para el trabajo en comparación a sus condiciones antes de la administración de la droga. Prácticamente, en todos los pacientes juveniles la droga fracasó en el control absoluto de la enfermedad, pero al observar que la reanudación del tratamiento insulínico podía ser hecha con mucha menor cantidad de la insulina previamente inyectada, se pusieron en tratamiento mixto de insulina y BZ55, consiguiéndose una reducción de la cantidad de insulina inyectada, que varió del 25% al 75% en todos los casos, menos en uno, en el cual, habiendo llegado a la dosis previa de insulina para mantener el control, se consideró prudente suspender la administración de BZ55.

Los 18 casos que no respondieron totalmente al tratamiento incluyen a los 7 niños. En los 11 pacientes restantes cinco también reaccionaron favorablemente a la administración conjunta de BZ55 con insulina. En los otros 6 el fracaso de la droga fué completo, debiendo observarse que uno de ellos, una vez puesto en tratamiento y suspendida la insulina, se descontroló rápidamente, llegando a la glicemia, a niveles alarmantes, superiores a 4 gramos, con acetona fuertemente positiva. El caso es de interés, pues demuestra un real peligro en el cambio de insulina a BZ55. Los otros dos casos también se salieron de control, aunque en forma menos alarmante, y fué necesario pasarlos de nuevo al régimen de insulina. Los tres últimos fueron casos de intolerancia.

Es también digno de interés que en todos los casos incontrolables la administración de BZ55 no permitió ninguna re-

ducción de la insulina, lo que era de esperarse por razones teóricas acerca del mecanismo de acción de la droga.

La experiencia ha durado cinco meses, en cuyo periodo estos pacientes han sido tratados por tiempos variables y actualmente continúan recibiendo la droga todos aquellos en los cuales no se ha suspendido por alguna de las razones mencionadas.

En cuanto a efectos tóxicos o de intolerancia, hemos de reportar dos casos, manifestada por un rash cutáneo que desapareció al suspender la droga y ordenar por tres días anti-histamínicos. La administración, 10 días después, de medio comprimido, ocasionó la misma reacción, demostrando evidentemente la intolerancia de estos sujetos al medicamento, y un caso de intolerancia gástrica con reaparición de los síntomas de úlcus péptica que desaparecieron al suspender la droga.

Los resultados de los exámenes de laboratorio practicados a estos pacientes durante el curso de la investigación muestran los resultados siguientes:

Glicemia	Antes de BZ55 1,77	Después de BZ55 1,45
Eritrocitos	4.193.800	4.097.050
Leucocitos	6.910	7.223
Urea	0,32	0,29
Colesterol	2,25	2,35

El hemograma promedio de los casos tratados sería el siguiente:

Neutrófilos	Antes de BZ55 57	Después de BZ55 56
Eosinófilos	4,4	3,5
Linfocitos	36,3	39
Monocitos	2,3	1,5

Los resultados de los análisis de orina, llevados a cabo repetidas veces, mostraron trazas de albúmina en 7 casos, eliminación de uratos en 4 casos, oxalatos en 2 casos, trazas de pigmentos biliares en 4 casos y fosfatos en 1 caso, cuyos fenómenos no aparecían anteriormente con la insulina o con la dieta.

Por otra parte, durante el curso de la terapéutica con carbutamida la glicemia se mantuvo bastante más estable que con la insulina. En estos pacientes, cuya glicemia era mantenida a un nivel medio de 170 miligramos por 100 cc. con los procedimientos anteriores, se obtuvieron glicemias promedio de 145 mgr. al final del tratamiento con la droga; entre estos casos están incluidos 3 en los cuales se presentó infección durante el tratamiento, lo cual hizo subir la glicemia intensamente; en uno de ellos hubo que administrar insulina conjuntamente con la droga.

Prácticamente en todos los casos de diabetes juvenil la droga fracasó en el control absoluto de la enfermedad, pero en 7 de estos casos, al reanudar la terapéutica insulínica, se pudo observar que el control de la diabetes se llevaba a efecto con una menor cantidad de insulina, cuya disminución llegó a ser de 25 a 75% de la que se inyectaba anteriormente. En estos mismos casos la determinación de glicosuria y cetonuria, realizadas varias veces al día, mostraron una estabilidad mayor que con el tratamiento anterior. La frecuencia de aparición de cuerpos cetónicos se hizo mucho menos frecuente en dos pacientes, en los cuales se presentaba muy a menudo.

No se encontró inhibición de la acción antidiabética de esta droga cuando se administró conjuntamente con vitaminas del complejo B.

Los resultados fueron en general mejores en los pacientes venezolanos que en los extranjeros; uno de los casos en que fracasó la administración de la BZ55, quizá el más típico, fue el de una diabética extranjera con más de diez años de enfermedad y con 6 años de permanencia en el país. Es éste un hecho de gran interés, puesto que se han señalado características bastante diferentes entre la "diabetes nostras" y la de otros países, ya que los pacientes venezolanos muestran cierta benignidad en la evolución de su enfermedad, en especial un mejor pronóstico en la evolución de la acidosis y en el coma diabético.

DISCUSION

Los resultados obtenidos por nosotros muestran que en los casos de diabetes en pacientes venezolanos, como los tratados, son sumamente favorables, ya que en la gran mayoría fueron mejor que los obtenidos con la terapéutica insulínica clásica. No se observaron reacciones tóxicas de importancia y en la mayor parte de los casos se notó una mejoría subjetiva sobre el estado general que en los mismos pacientes tratados con insulina.

Estos resultados muestran dos características de mucho interés: la primera es que en los casos de diabetes autóctona, es decir, en los pacientes venezolanos, la terapéutica con aril-sulfonamidas es más favorable que en los pacientes extranjeros residentes en el país y que los resultados obtenidos por otros autores en otros países (10); la segunda es que el bienestar subjetivo es mayor con el BZ55 que con las insulinas de acción prolongada.

La primera de estas características indica que con respecto a esta enfermedad no se deben aplicar directamente los resultados obtenidos en otros países, ya que la diabetes entre nosotros muestra características diferentes.

Un fenómeno similar había sido observado en otros países, atribuyendo las diferencias al hecho de la dieta más rica en hidratos de carbono. Los resultados obtenidos por nosotros (11) en la curva diabetoide y en la glutacionemia de nuestros obesos, así como en la curva de sobrecarga con glucosa de nuestros diabéticos (algunos muestran hasta remisión de la afección por tiempo prolongado), con el tratamiento a fuertes dosis de vitamina B₁₂, puede ser una prueba más de la diferencia de la "diabetes nostras" con la de otros países.

La segunda de estas características, o sea la del aumento de bienestar y mejoría evidente del estado general durante el tratamiento con BZ55, hace pensar en los diferentes mecanismos de acción de las insulinas de acción prolongada y de las aril-sulfonil-ureas. Tanto la insulina protamina como la NPH, utilizadas por nosotros, actúan liberando paulatinamente la insulina del sitio de la inyección (12, 13), lo cual indica que

la cantidad de insulina activa y presente en el organismo (niveles sanguíneos, etc.) es igual durante los momentos de absorción digestiva máxima (durante las comidas) que durante los periodos fisiológicos de ayuno (es decir, en los momentos en que la persona no está en proceso de digestión), o sea en los periodos entre las comidas y principalmente durante la noche. Fisiológicamente, la emisión de insulina por el páncreas es controlada por los niveles de glicemia; por tanto, el ideal de la terapéutica del diabético, que es eminentemente una terapéutica sustitutiva, sería la de obtener una insulina de acción prolongada que actuara principalmente en los momentos en los cuales la glicemia se encontrara alta, cuyo ideal no es alcanzado definitivamente por ninguna de las insulinas que se encuentran actualmente en uso.

El estudio de estos pacientes nos muestra que el mecanismo de acción de estas drogas favorece el metabolismo general y en especial el de los hidratos de carbono.

Aún no está claro cuál es su mecanismo de acción. El aumento en el bienestar general de los pacientes estudiados por nosotros, así como datos que aparecen en la literatura (14), muestran que existe la posibilidad de una mejor utilización de la insulina endógena del propio paciente, lo cual permitiría una mejor metabolización de la glucosa en los momentos de ascenso de la glicemia. Este fenómeno señala hacia la inhibición de factores que impiden la utilización periférica de la insulina endógena en los diabéticos. Este hecho es corroborado por la acción favorable de estos compuestos en los pacientes jóvenes, en los cuales se observó una disminución en la dosis de insulina después del tratamiento con BZ55 o la intensa disminución de la misma dosis diaria cuando se administraban conjuntamente la insulina y la carbutamida. Debemos recordar inclusive que en uno de nuestros pacientes que manifestaba constante cetosis, ésta disminuyó claramente.

Todos estos datos señalan hacia la inhibición de algún factor anti-insulina, tal como la insulinasa señalada por De Witt Stetten (15) y estudiada por Mirsky y Broh Kahn (16). Ya Mirsky y sus colaboradores (17) observaron este efecto de inhibición de la insulina por este tipo de drogas. Las diferencias encontradas por nosotros con otros autores podrían explicarse en el sentido de que en nuestros diabéticos sea más frecuente la presencia de factores periféricos de inhibición de

la insulina que la propia disminución de su secreción pancreática.

Los estudios de De Venanzi (18) sobre el descenso del fósforo en pacientes venezolanos muestran que en muchos casos no existe una disminución de la reserva de insulina.

Los trabajos de Mohnike y Bibergeil (14) sobre la movilización del fósforo en perros demuestran que estas sulfonamidas tienen una acción similar a la de la insulina. Como, por otra parte, no actúan en animales depancreatectomizados (19), es lógico pensar que se trate de una acción más amplia de la hormona en presencia de la droga.

En resumen creemos que la droga puede llegar a ser un instrumento útil en el tratamiento de la diabetes si no aparecen intolerancias o perturbaciones serias, como reacción a tratamientos de larga duración, lo que desde luego es impredecible, pero por otra parte la evidencia que se tiene hasta ahora demuestra que si ello no fuese el caso, la droga produce un control de la enfermedad superior al de la administración parenteral de insulina. Ciertas consideraciones teóricas apoyan este punto de vista, ya que si la droga, como parece desprenderse de la literatura, hace más utilizable para el paciente la insulina endógena evidentemente, el control es mucho más fisiológico y la regulación es mejor que con la inyección parenteral de insulina. Este es un hecho que, a nuestro modo de ver, constituiría lo más positivo de estas drogas, ya que es sabido que si bien la insulina administrada parenteralmente controla los incidentes y síntomas inmediatos de la diabetes, es incapaz, aun en manos de los diabetólogos más experimentados, de controlar los fenómenos degenerativos de larga evolución. En la literatura abundan pruebas y opiniones que señalan que esto puede ser debido a que la acción de la insulina parenteral no está ajustada a los requerimientos reales de cada momento, por lo que produce controles generales de la glicemia, pero persisten fuertes variaciones diurnas cuando la insuficiencia pancreática es considerable.

Por otra parte, no es de despreciar el hecho concreto y real que el tratamiento ideal insulínico raras veces se realiza a cabalidad por las dificultades prácticas que para el enfermo presenta el ajustar perfectamente las cantidades de insulina inyectadas a sus necesidades. Todos los diabetólogos saben que

la gran mayoría de sus pacientes se quedan cortos en el alcance de este ideal.

Tampoco es de despreciar el problema humano que constituye para el paciente la diferencia entre inyectarse diariamente o no, así como el verse libre de los inconvenientes que le acarrearán constantemente sus errores en la evaluación de las cantidades de insulina que se inyecta.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º Se estudian 104 pacientes diabéticos, los cuales se someten a tratamiento con carbutamida, BZ55.

2º Se encuentra acción adecuada del medicamento sobre los niveles de glicemia y para el mantenimiento de 86 de estos pacientes, o sea un 82,7%, mientras que fracasó en 18 de los casos, un 17,3%.

3º Se hace notar una mayor frecuencia de fracaso en pacientes de origen extranjero.

4º Se encuentra un definido mejoramiento del estado general con este tipo de medicación comparado con las insulinas en uso.

5º Se discuten los resultados obtenidos.

6º Se encuentra que los resultados obtenidos en otros países con respecto a la diabetes no pueden ser aplicados directamente a nuestro país.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1st. 104 diabetic patients treated with carbutamide are studied.

2nd. An adequate action on blood glucose levels and a favorable effect on the maintenance of 86% of these patients (82.7%) was found. It was not effective in 18 cases (17.3%).

3d. The amount of failures was greater among patients of foreign extraction.

4th. A definitive improvement in general health and sense of well-being in several patients in comparison with the treatment with current use Insulins, was found.

5th. The results obtained with this type of treatment are discussed.

6th. It is found that the results, regarding Diabetes, obtained in other countries cannot be applied directly to Venezuela.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 104 Diabetiker mit BZ55 oder Carbutamid während 5 Monaten behandelt.

Die Behandlung bewirkte eine Normalisierung der Blutzuckerwerte und des Allgemeinzustandes in 86 der Fälle (82.7%) und war unzureichend in 18 Fällen (17.3%).

Die Misserfolge waren am häufigsten in Patienten ausländischen Ursprungs.

Die Behandlung hatte eine bessere Wirkung auf das Allgemeinbefinden als die übliche Insulinbehandlung.

Die Ergebnisse werden diskutiert.

Die in andern Ländern erhaltenen Ergebnisse über Diabetes können nicht ohne weiteres auf die venezolanischen Verhältnisse übertragen werden.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Best, C. H. — Can. Med. Ass. Jour. 74, 957, 1956.
- (2) De Venanzi, F. — Gac. Méd. Car. 59, 11, 1951.
- (3) Janbon M., J. Chaptal, A. Vedel y J. D. Schaap. — Montpellier Med. 138, 441, 1944.
- (4) Loubatieres, A. — Com. Rend. Soc. Biol. 138, 766, 1944.
- (5) Pitts R. F., R. S. Alexander y K. Fagan. — Am. Jour. Physiol. 144, 239, 1945.
- (6) Achelis J. D. y K. Hardebeck. — Dtsch. Med. Wsschr. 80, 1.452, 1955.
- (7) Francke H. y J. Fuchs. — Dtsch. Med. Wsschr. 80, 1.449, 1955.
- (8) Planchart A. — Acta Cien. Ven. 4, 130, 1953.
- (9) Woods, D. D. — Brit. Jour. Exp. Path. 21, 74, 1940.
- (10) Third Lilly Conference on Carbutamide, citado en J.A.M.A. 162, 976, 1956.
- (11) Planchart, A. — Arch. Ven. Nut. 6, 23, 1955.
- (12) White, P. — J.A.M.A. 141, 312, 1949.
- (13) Ricketts, H. T. — Amer. Jour. Med. Sc. 201, 51, 1941.

- (14) Mohnicke G. y H. Bibergeil. — Dtsch. Med. Wssch. 81, 887, 1956.
- (15) Stetten, D. W., en Third Symposium Day on Diabetes Mellitus, reportado en Arch. Ven. Nut. 2, 271, 1955.
- (16) Mirsky, I. A., y R. H. Broh Khan. — Arch. Biochem. 20, 1, 1949.
- (17) Mirsky, I. A., G. Perisutti y D. Diengott. — Metabolism, 5, 156, 1956.
- (18) De Venanzi, F. — Acta Med. Ven. 1, 87, 1953.
- (19) Loubatieres, A., en Memoria del XX Congreso de Fisiología, Bruselas, 1956.