

MECANISMO DE ACCION DE LAS SULFAMIDAS HIPOGLUCEMIANTES

H. V. CAÍNO (*) y A. CABARROU.

Profesores Adjuntos de Clínica Médica.

Servicio de Nutrición y Endocrinología.

Instituto General San Martín. La Plata (Argentina).

Jefe: Doctor ARTURO CABARROU.

Subjefe: Doctor HÉCTOR V. CAÍNO.

El trastorno metabólico de la diabetes mellitus, tanto en el hombre como en los animales, es debido a un déficit absoluto o relativo de insulina para satisfacer los requerimientos de los tejidos.

En los casos de insuficiencia pancreática permanente inducida quirúrgicamente por ablación de la glándula, o farmacológicamente provocada por la administración de aloxana o por extractos de lóbulo anterior de hipófisis, la cantidad de insulina se reduce, mientras que los requerimientos permanecen esencialmente inmodificados.

En sólo una relativamente pequeña proporción de circunstancias puede, sin embargo, la diabetes mellitus del hombre ser atribuida en forma exclusiva a un daño pancreático de una severidad tal que conduzca a una disminución efectiva en la producción de insulina.

El hecho de que el páncreas de un diabético joven que muere contenga menos cantidad de insulina que el de un enfermo de más edad, puede simplemente reflejar una mayor severidad en la insuficiencia hormonal del paciente joven, consecutiva a una acentuada desproporción entre las necesidades de insulina y la capacidad productiva del páncreas.

Consecuentemente, ha sido propuesto que la diabetes humana espontánea es debida, en alguna medida, a un aumento en las demandas de insulina, más allá de la capacidad de elaboración de los islotes de Langerhans¹.

El reciente conocimiento de la efectividad clínica, por vía oral, de los derivados sulfamídicos como agentes hipoglucemiantes, necesariamente ha promovido la realización de estudios dirigidos a dilucidar la forma en que estas drogas actúan.

En una publicación anterior hemos referido conceptos generales acerca del empleo de las sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes².

TEORÍAS PATOGENICAS VINCULADAS CON EL MECANISMO DE LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE DE BZ 55

Un primer punto concreto a analizar consiste en establecer si el efecto hipoglucemiante de estos agentes está asociado o no con la liberación de insulina endógena. Los estudios experi-

mentales deponen en contra de esta presunción³.

Una posibilidad mucho más definida es determinar si la influencia de BZ 55 se realiza a través de una intensificación en la acción de la insulina.

Este planteamiento involucra la consideración de diversos aspectos relacionados con la formación, liberación, metabolismo, excreción y destrucción de esta hormona.

La administración de glucosa puede aumentar el promedio de liberación de insulina por el páncreas, y por otra parte, la hormona de crecimiento de la hipófisis, la hormona tiroidea y la cortisona a dosis apropiadas son capaces experimentalmente de incrementar el desarrollo de las células beta.

La hipótesis de que las sulfamidas hipoglucemiantes pueden acrecentar la liberación de insulina desde el páncreas por estímulo directo de las células beta, ha sido sustentada por LOUBATIERES⁴ y apoyada por otras investigaciones en animales, indicativas de que estos fármacos producen un aumento en el tejido de los islotes⁵.

Sin embargo, las experiencias de HOUSSAY y PENHOS⁶ señalan que la acción hipoglucemiante, tanto del 2.254 R. P. como de BZ 55, no se debe principalmente a un aumento en la secreción de insulina.

Tanto los autores franceses⁷ y⁸ como los alemanes⁹,¹⁰ y¹¹ interpretaron inicialmente que la influencia de estos agentes se ejercía por inhibición o destrucción de las células alfa del páncreas, productoras del glucagón, factor hiperglucemiante glucogenolítico.

Numerosos estudios posteriores han descartado esta presunción⁶,¹² y¹³, demostrando también que estas sulfas son ineficaces para reducir la hiperglucemia del animal con diabetes aloxánica grave¹⁴.

La investigación parcial de ciertos efectos del BZ 55 sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y en el músculo con técnicas "in vitro" son contradictorias. Unas, demuestran que este agente inhibe ciertos procesos metabólicos en la glándula hepática¹⁵. Otras, en cambio, no encuentran aumento de la glucólisis.

Es necesaria la comprobación del mismo efecto en el animal vivo para poder aceptar que, al menos en parte, la acción hipoglucemiante es imputable a su influencia sobre el hígado¹⁶. Aun siendo así, la mayor asimilación de glucosa por la célula hepática y los tejidos periféricos requeriría la presencia de insulina, pues no se ha comprobado acción hipoglucemiante de las sulfas en pancreatoprivos⁶. También puede descartarse que la referida influencia lo sea como consecuencia de un efecto hepatotóxico, dado que el descenso de la glucemia no está presente en animales con diabetes aloxánica grave¹⁴.

Continuando con el análisis de otros aspectos del ciclo metabólico de los hidratos de carbono a nivel del hígado, podría pensarse que el BZ 55

(*) 6-683. La Plata (Argentina).

insulinasa-actividad que las obtenidas en normales.

El aumento en el promedio de destrucción de insulina en estas circunstancias puede ser debido a un incremento en la actividad de la insulinasa o a una disminución en la capacidad del sistema competitivo insulinasa-inhibidor.

En la actualidad, la posibilidad más consistente para explicar la acción hipoglucemiante del BZ 55 sustenta la teoría de que este agente actúa inhibiendo la insulinasa.

Esta inhibición es de tipo no competitivo, y lograría su objetivo disminuyendo de esta forma la destrucción de la insulina endógena³ y¹⁴.

De todas maneras, también es lógico suponer que la influencia hipoglucemiante de las sulfonilureas obedece a más de una acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Relacionando el hecho de que las sulfonamidas son efectivas en cierto tipo de pacientes con diabetes con los resultados de las investigaciones precedentemente enunciadas, puede suponerse que un aumento en la actividad de la insulinasa, o una disminución en la capacidad del sistema enzimático competitivo insulinasa-inhibidor, sería responsable de la insuficiencia de insulina de estos enfermos.

Finalmente, y teniendo presente que BZ 55 es sólo efectivo en diabéticos que tienen cierta cantidad de insulina endógena, y carece de acción en quienes no la poseen, puede inferirse que la hipoglucemia resultante de su administración obedece al efecto de la insulina liberada de las trabas que obstaculizan su acción y no a la influencia directa de la sulfamida misma.

No se ha demostrado hasta el presente que estos agentes hipoglucemiantes ejerzan cualquier tipo de potencialización de la insulina exógena¹⁸.

La falta de respuesta a las sulfonilureas por aquellos pacientes en quienes la enfermedad comenzó en la infancia o juventud, y lleva años de evolución, puede ser debida a un agotamiento del páncreas, similar al que ocurre en animales expuestos crónicamente a un aumento en las demandas de insulina por los tejidos periféricos. Si esto fuera verdad, la inhibición de la destrucción de insulina poco tiempo después del comienzo del trastorno metabólico podría prevenir la exhaustación y degeneración del páncreas²².

En razón de que la acción de las sulfamidas hipoglucemiantes se ejerce a niveles íntimos del metabolismo de los hidratos de carbono, es condición "sine qua non" para su comprensión total dilucidar previamente algunos aspectos de dicho ciclo metabólico aún no totalmente conocidos.

Así, por ejemplo, desde ya queda planteada la necesidad de investigar si las sulfonilureas suplementan el efecto de la insulina aumentando el promedio de oxidación del carbono ligado a la dextrosa, si incrementan la permeabilidad de

las células al azúcar o si liberan una inhibición de la hexoquinasa³.

Los avances de la enzimología y la utilización de isótopos desde el descubrimiento de la insulina, han promovido un cambio sustancial en las concepciones acerca de la perturbación intrínseca responsable de la diabetes²³.

Por estudios efectuados con insulina ligada a isótopos radioactivos²⁴ se conoce que la misma se distribuye rápidamente por todo el organismo, alcanzando su máxima concentración en el hígado y en los riñones, penetra en las células, tomando íntimo contacto con los elementos intracelulares, pudiendo aparecer finalmente fijada a los tejidos o circulando ligada a las proteínas plasmáticas. Se sabe también que la hormona es rápidamente degradada en el organismo, y que su desintegración en el hígado y en el músculo se produce al menos por dos factores: uno, termoestable, y otro, termolábil, integrando este último grupo, entre otros, una fracción tisular no identificada denominada insulinasa-inhibidor.

Conociendo que actualmente se presentan tres teorías acerca de la acción de la insulina: la primera, supeditando a esta hormona la penetración de la glucosa en las células; la segunda, responsabilizándola de la conversión de la glucosa a su forma activa glucosa-6-fosfato a través de un sistema enzimático, y la tercera, actuando sobre las cadenas enzimáticas y el ciclo de Krebs²⁵, es necesario saber también si las sulfonilureas intensifican cada fase o sólo ciertos aspectos de la insulina.

Debe quedar perfectamente establecido que las sulfamidas hipoglucemiantes difieren en su acción de la que ejerce la insulina.

Así, por ejemplo, mientras que la insulina es capaz de producir coma hipoglucémico tanto en el normal como en el diabético, el descenso glucémico determinado por las sulfas nunca llega a esta situación extrema y, por lo demás, no es tan marcado en el sano como en el diabético.

En este último, la acción hipoglucemiante es menos pronunciada a medida que la glucemia se aproxima a niveles fisiológicos.

Otro distingo a señalar es que mientras la insulina desciende la glucemia en cualquier tipo de diabéticos, las sulfonilureas solamente lo logran en aquellos que poseen cierta cantidad de insulina endógena, careciendo por consiguiente de eficacia en pacientes con insuficiencia insulínica absoluta, característica que, como es sabido, particulariza a las diabetes iniciadas durante la infancia o juventud.

Además debe recordarse que mientras que la insulina por sí misma inhibe la cetosis, aumenta la utilización periférica de glucosa, incrementa el contenido de glucógeno hepático y muscular, y eleva el nivel sanguíneo de piruvato, no está probado que BZ 55 ejerza tales efectos y, aún más, es preciso señalar su inoperancia en los casos de acidosis.

Por estas y otras razones se piensa que el des-

censo de la glucemia resultante de la administración de estos agentes obedece a la acción de la insulina endógena misma, liberada de los impedimentos (enzimáticos, etc.) que interfieren en su actividad metabólica.

Finalmente, debe recordarse que todos los diabéticos que requieren además de la dieta correcta el suministro de insulina para obtener buen control, se descompensan más o menos rápidamente al suspender las inyecciones de esta hormona pancreática. En cambio, en algunos diabéticos tratados con BZ 55 su efecto puede prolongarse por un tiempo variable, ya como consecuencia del mantenimiento de un nivel útil de la sulfa en sangre, ya quizá como resultado (esto, naturalmente, en el terreno de la hipótesis) de su influencia directa sobre los sistemas enzimáticos que gravitan en la acción de la insulina.

Muchos interrogantes se han suscitado en el campo de la diabetología, tanto en los estudios fisiológicos y experimentales como en las investigaciones clínicas desde el advenimiento de las sulfonilureas.

Entre los que esperan respuesta, nos parece importante, por sus proyecciones alejadas, señalar uno.

La glucemia es el índice más objetivo y accesible de un trastorno metabólico general mucho más amplio, que en su encadenamiento llega a comprometer la intimidad misma de las células y de sus sistemas enzimáticos.

El correcto control de la diabetes, logrado merced a la dieta y la insulina, ha demostrado a través de los años ser el único medio eficaz para prevenir o posponer la aparición de las lesiones vasculares degenerativas de estos pacientes.

Queda por dilucidar si la reducción de la glucemia que se logra con las sulfonilureas expresa simplemente una corrección parcial del disturbio hidrocarbonado o traduce una total y estable normalización del desequilibrio aun en aquellos aspectos metabólicos (mucopolisacáridos, lipoproteínas, etc.) actualmente incriminados en el determinismo de las lesiones degenerativas.

SUMARIO.

El reciente conocimiento de la efectividad clínica por vía oral de los derivados sulfamídicos como agentes hipoglucemiantes ha promovido estudios dirigidos a dilucidar la forma en que estas drogas actúan.

Esto ha significado la necesidad de analizar a qué nivel o niveles es ejercida la acción de estos fármacos en el intrincado mecanismo de regulación del metabolismo de los hidratos de carbono.

Como la intimidad del precitado ciclo no es totalmente conocida aún, las teorías patogénicas más sugestivas que intentan explicar el efecto del BZ 55, tanto en normales como en diabé-

ticos, no alcanzan a despejar muchas de las incógnitas que en este apasionante problema ya existían y algunas de las nuevas surgidas a partir de su empleo experimental y terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. MIRSKY, I. A.—*Metab.*, 5, 136, 1956.
2. CABARROU, A. y CAÏNO, H. V.—*Leido Soc. Med. La Plata*, Sesión 11-XII-56. *Rev. Soc. Med. La Plata* (en prensa).
3. BEST, CH.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 957, 1956.
4. LOUBATIERES, A.—*Presse Méd.*, 63, 1,701, 1955.
5. ASHWORTH, M. y HAIST, R.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 785, 1956.
6. HOUSSAY, B.—*Rev. Arg. End. y Met.*, 2, 205, 1953.
7. LOUBATIERES, A.—*C. R. Soc. Biol.*, 138, 766, 1944.
8. LOUBATIERES, A.—*Arch. Int. Phys.*, 14, 58, 1946.
9. FRANK, N. y FUSCHS, J.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 80, 1,449, 1955.
10. ACHELIS, J. y HARDEBEK, K.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 80, 1,452, 1955.
11. BERTRAN, F., BENDFELDT, E. y OTTO, H.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 80, 1,455, 1955.
12. STEIGERWALD, F.—*Med. Monasschrift*, 9, 793, 1955.
13. COX, R., HENLEY, E. y WILLIAMS, R.—*Diabetes*, 5, 366, 1956.
14. MIRSKY, I. A., APERISUTTI, G. y DIENGOTT, D.—*Metab.*, 5, 156, 1956.
15. CLARKE, D., DAVIDSON, M., SCHONBUM, E. y SENMAN, H.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 966, 1956.
16. LOUBATIERES, A.—*Presse Méd.*, 54, 754, 1946.
17. HAWKINS, R. D., ASHWORTH, M. A. y HAIST, R. E.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 972, 1956.
18. LEVINE, R.—16th Meet. of the Am. Diab. Ass. Chicago, June 10, 1956, *Diabetes*, 5, 375, 1956.
19. HOUSSAY, B. A. y PENHOS, J.—*Soc. Arg. Biol. Reunión 7-VI-1956*.
20. WRENSHALL, G. y BEST, CH.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 968, 1956.
21. ALLEN, F.—16th Ann. Meet. of the Am. Diab. Ass. Chicago, June 10, 1956, *Diabetes*, 5, 371, 1956.
22. MIRSKY, I. A.—*Year Book*, 298, 1,955, 1956.
23. STADIE, W. C.—*Am. J. Med. Sci.*, 229, 233, 1955.
24. WILLIAMS, R. H.—*Metabolismo*, 5, 128, 1956.

SUMMARY

The recent finding of the effective clinical action of sulphanilamide derivatives as hypoglycaemic agents by oral route has promoted investigations aiming at the elucidation of the mode of action of such drugs.

This has called for an analysis of the level or levels at which the action of those drugs is exerted on the intricate mechanisms by which carbohydrate metabolism is regulated.

Since there are still some obscure points in this metabolism, even the more promising pathogenetic views attempting to explain the effect of BZ 55 in both normal and diabetic subjects fail to throw light on many questions long associated with this fascinating problem and on some of the new questions posed since this drug is being used experimentally and therapeutically.

ZUSAMMENFASSUNG

Die in jüngster Zeit erworbene Erkenntnis einer klinisch blutzuckersenkenden Wirkung der per os verabreichbaren Sulfonamid-Derivate, hat zu kontrollierten Untersuchungen geführt, welche die Wirkungsweise dieser Pharmaka aufdecken sollen.

Dadurch wurde es unumgänglich das Niveau oder die Niveaux in dem verwickelten Me-

chanismus der Stoffwechselregulierung der Kohlenhydrate zu erforschen, wo die Wirkung dieser Pharmaka stattfindet.

Angesichts der Tatsache, dass der oben erwähnte Zyklus noch nicht bis ins Innerste erfasst ist, ergibt sich, dass auch die verlockendsten Theorien der Pathogenese, die in Gesunden und Diabetikern die Wirkung des BZ 55 zu erklären versuchen, nicht imstande sind die vielen schon vorhandenen aber noch unbekannten Aspekte dieses fesselnden Problems zu klären und auch für die seit Beginn der experimentellen und therapeutischen Verwendung des Mittels aufgetauchten unzulänglich sind.

RÉSUMÉ

Le fait d'avoir connu récemment l'effectivité clinique par voie orale des dérivés sulfamidiques comme agents hypoglycémisants a donné lieu à des études pour connaître la forme d'action de ces drogues.

Ceci a représenté le besoin d'analyser à quel niveau, ou niveaux, a lieu l'action de ces médicaments dans le mécanisme embrouillé de régulation du métabolisme des hydrates de carbone.

Comme l'intimité du précité cycle n'est pas totalement connue, même les théories pathogéniques les plus suggestives qui tâchent d'expliquer l'effet du BZ 55, aussi bien chez les normaux que chez les diabétiques, n'arrivent pas à dissiper bien de doutes qui existent dans ce passionnant problème, et certains autres présentés dès son emploi expérimental et thérapeutique.

RESUMEN DE NUEVE CASOS DE ATROFIA CRÓNICA MUSCULAR PROGRESIVA TRATADA CON HORMONA DE CRECIMIENTO POR VIA ENDOARTERIAL (*)

E. ENRÍQUEZ INCLÁN, JOSÉ PÉREZ ALAMÁ
y LORENZO LÓPEZ ZEPEDA.

Hospital General. México, D. F.

Con esta designación, o la de atrofas crónicas musculares progresivas, se llaman desde hace algún tiempo, por varios clínicos e investigadores, a un conjunto de sufrimientos que afectan de preferencia los músculos de las extremidades, tanto superiores como inferiores, que son de etiología incierta, marcha de gran cronicidad,

sin terapéutica efectiva, y que además tienen como denominador común un ataque a las neuronas motoras periféricas en alguna época de su evolución, como lo señalan ya PIERRE-MARIE¹ y GRINKER².

La primera descripción histórica de atrofas aparece en 1789 por UNDERWOOD³.

Años más tarde, en 1849, ARAN describe una variedad de atrofia de manera maravillosa, dados los conocimientos de la época, y poco después DUCHENNE amplía los datos clínicos e insinúa el factor familiar, que también lo señala BOURDEL⁴.

El primer estudio histopatológico lo realiza CRUVEILHIER en un saltimbanqui, que padeció la ya conocida enfermedad de Aran-Duchenne con lesiones medulares musculares y en nervios periféricos.

CONSIDERACIONES ETIOPATOGÉNICAS.

La mayor parte de autores, como BARRAQUER⁵, BRENNEMANS⁶ y COSTERO⁷, muestran una carencia de conocimientos incontrovertibles sobre la causa de estos males.

HOFF⁸ piensa que la causa sean excitaciones en el parasimpático, continuas y permanentes, durante mucho tiempo.

Ultimamente, KEN-KURÉ⁹ demuestra, al excitar el vago, atrofas experimentales musculares en animales.

Se ha discutido también mucho sobre la influencia de traumatismos psíquicos. TURNER¹⁰ revisa 70 casos y no lo comprueba.

El favor hereditario existe en tipos como Charcot-Marie, lo que fué ampliamente demostrado hace mucho tiempo por ERB, quien lo encontró en un 50 por 100.

Hay otros tipos en que este factor no se comprueba, como dice ORLANDO, en el Aran-Duchenne.

CONSIDERACIONES BIOQUÍMICAS.

HOFF⁸ dice que los trastornos de inervación simpática producen anomalías metabólicas en la creatinina y la glicocola, que al fin desencadenan trastornos tróficos.

En este padecimiento la creatinina se libera muy poco por la orina, al grado de que existe una prueba en la que, suministrando 3 gr., y no habiendo eliminación por la orina, el paciente sufre atrofia muscular. No obstante, PEARSON¹² cita casos en que no se observa este fenómeno.

Las ribosurias urinarias, modificadas en su eliminación urinaria para algunos, son negadas por autores como RAZZONI, WALD LAM y GILDEA¹³.

PEARSON encuentra en los músculos afectados disminución en la cantidad de la mioglobina, lo mismo que la miosina y del adenosin-trifosfato, y supone que existen combinaciones deficientes del hierro.

(*) Trabajo leído en el Congreso Internacional de Cirujanos, 12 febrero. México, D. F.