

ORIGINALES

INDICACIONES Y DOSIS DE BZ 55 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES. CONTRAINDICACIONES. CONTROL DEL TRATAMIENTO. SULFAMIDEMIA

A. CABARROU (*) y H. V. CAÍNO.

Profesores Adjuntos de Clínica Médica.

O. A. PINTADO y N. O. BIANCHI.

Bioquímico. Médico Agregado.

Servicio de Nutrición y Endocrinología.
Instituto General San Martín. La Plata. Argentina.

Jefe: Doctor ARTURO CABARROU.
Subjefe: Doctor HÉCTOR V. CAÍNO.

En publicaciones anteriores¹ y ² hemos analizado los conceptos generales acerca del empleo de las sulfamidas hipoglucemiantes, por vía oral, en el tratamiento de la diabetes sacarina, como así también los diversos mecanismos patogénicos sustentados para explicar su acción.

En este trabajo es nuestro propósito destacar que el empleo clínico de estos fármacos debe ajustarse a prescripciones formales, habida cuenta de que si bien han demostrado su eficiencia para corregir la hiperglucemia y glucosuria cuando la indicación es correcta, son, por el contrario, inoperantes para cierto tipo de diabetes, y pueden ser riesgosos para otros si su administración se hace en forma indiscriminada.

Es conveniente recordar que el BZ 55 no debe, en modo alguno, ser conceptuado como una insulina oral, y también es necesario señalar que la valoración de la eficiencia de estos nuevos agentes terapéuticos ha de ser efectuada con las determinaciones humorales clásicas para el control de la diabetes, a las que ha de agregarse un nuevo elemento: la sulfamidemia. Esta investigación es fundamental, en primer término, para conocer el nivel hemático del medicamento; en segundo lugar, como elemento decisivo para resolver, ante un presunto fracaso, hasta qué punto es prudente aumentar la dosis oral suministrada, y en última instancia, para estimar que debe suspenderse por ineficaz el empleo de BZ 55, toda vez que alcanzada la máxima concentración sanguínea exenta de riesgos no se acompañe del descenso glucémico deseable.

Estos planteamientos involucran la necesidad de considerar sucesivamente las indicaciones, contraindicaciones y dosis de BZ 55 y la significación y técnica de la sulfamidemia.

I. INDICACIONES.

Tomando como base la experiencia hasta el presente recogida, es posible agrupar a los diabéticos en tres categorías, de acuerdo a la probable respuesta ante la administración de BZ 55: aquellos en quienes la indicación es precisa; otros, en quienes la posibilidad de éxito es relativa, y, finalmente, un tercer tipo en los cuales el suministro de este agente está contraindicado.

Factores que atañen al paciente mismo y caracteres peculiares de la diabetes han de ser conjuntamente ponderados para decidir ante un caso determinado si en aconsejable o no el empleo de las sulfonilureas.

La indicación precisa se formula en sujetos obesos de hábito pícnico, mayores de cuarenta y cinco años, con una diabetes mediana o moderadamente grave, con una evolución no mayor de diez años (preferentemente menor de cinco años), con poca o ninguna tendencia a la acidosis sin labilidad de la glucemia, poco sensibles a la insulina, con requerimientos no muy elevados, que no hayan recibido insulina por lapsos prolongados, y que no tengan lesiones degenerativas graves.

Tanto mayores son las posibilidades de éxito cuanto más cercano sea el comienzo de la enfermedad, máxime tratándose de enfermos vírgenes de insulino-terapia, cuya diabetes se ha iniciado después de los cuarenta y cinco años^{3, 4, 5, 6} y ⁷.

En todos estos pacientes en quienes las perspectivas de éxito son buenas, se suspenderá la insulina durante todo el curso del tratamiento con BZ 55.

Sin embargo, en una situación especial, la insulino-resistencia, ambos agentes terapéuticos se administran conjuntamente, lográndose de esta manera, o en algunos casos, una reducción de los requerimientos diarios de insulina que puede ser muy considerable^{8, 9} y ¹⁰.

Otra circunstancia en la cual el empleo de las sulfonilureas está especialmente indicado es en los casos de alergia a la insulina, siempre que los restantes caracteres clínicos encuadren dentro de las condiciones precedentemente enunciadas.

Se puede presumir que las probabilidades de éxito del BZ 55 han de ser menores frente a un diabético también adulto, delgado, de hábito asténico, o ante un obeso, cuya enfermedad lleva más de diez años de evolución, o que haya recibido insulina durante varios años.

(*) 53-666. La Plata. Argentina.

II. CONTRAINDICACIONES.

En principio, las sulfamidas hipoglucemiantes están contraindicadas en diabetes infantil, en las diabetes lábil y/o graves, en la acidosis y coma, en pacientes con compromiso hepático o renal parenquimatoso, en las hemopatías con perturbación de la serie blanca y de las plaquetas, en los sometidos a un severo stress, y por supuesto en los casos con antecedentes de alergia a las sulfas o en aquellos con enfermedades del colágeno^{3, 5, 6, 9, 10, 11 y 12}.

Sin dejar de reconocer la validez general de las referidas contraindicaciones, existen publicaciones señalando que aun ciertos niños y adolescentes pueden exhibir descenso de la glucemia al administrar BZ 55, a condición de que su diabetes lleve poco tiempo de evolución¹³.

Ocasionalmente se han observado casos de diabetes juvenil, con comienzo en la infancia, cuya enfermedad en determinado momento toma un carácter similar al del adulto, en quienes es posible sustituir parte de la dosis diaria de insulina por las sulfas⁵.

III. TRANSFERENCIA.

Decidido el empleo de BZ 55 para el tratamiento de un determinado diabético, especiales recaudos han de ser observados.

Instrucciones precisas y por escrito deberán suministrarse a los pacientes no hospitalizados acerca de la dosis y distribución del medicamento, días en que deberá concurrir para controles clínicos y humores, como así también posibilidad de efectos colaterales, ante los cuales consultará.

La prescripción de BZ 55 no implica en modo alguno la posibilidad de abandono de la dieta, que continúa siendo uno de los pilares básicos en el tratamiento de la diabetes.

Cuando se resuelva reemplazar con BZ 55 la dosis total de insulina, esta última será suspendida veinticuatro horas antes del comienzo de la medicación oral.

En cambio, el reemplazo será progresivo en diabéticos con insulino-resistencia, o en los que por tener elevados requerimientos insulínicos se considere riesgosa la supresión brusca de la hormona pancreática. En esta última eventualidad existe la posibilidad de que aparezcan accidentes hipoglucémicos.

Cuando sea necesario efectuar la transferencia inversa, es decir, de BZ 55 a insulina, no se plantea ningún problema, por cuanto las sulfonamidas no crean resistencia a la insulina^{3 y 6}.

IV. FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS.

Existen diversos esquemas terapéuticos para iniciar la administración oral de BZ 55.

En principio, no hay mayores diferencias en

la respuesta suministrando la cuota diaria de una sola vez o repartida en dos tomas con doce horas de intervalo.

Con el objeto de lograr rápidamente una concentración sanguínea útil del medicamento, la dosis inicial será superior a la de los días siguientes, destinada ya al mantenimiento del efecto terapéutico.

Se administrará el primer día, de acuerdo al caso, 3 a 5 gr. (6 a 10 comprimidos de 0,50 gr.) y se proseguirá con 2 gr. diarios del segundo al cuarto día.

Los controles clínico y de laboratorio efectuados durante todo este lapso indicarán, en primer lugar, si la respuesta es satisfactoria, y en segundo término, servirán de guía para establecer la dosificación futura.

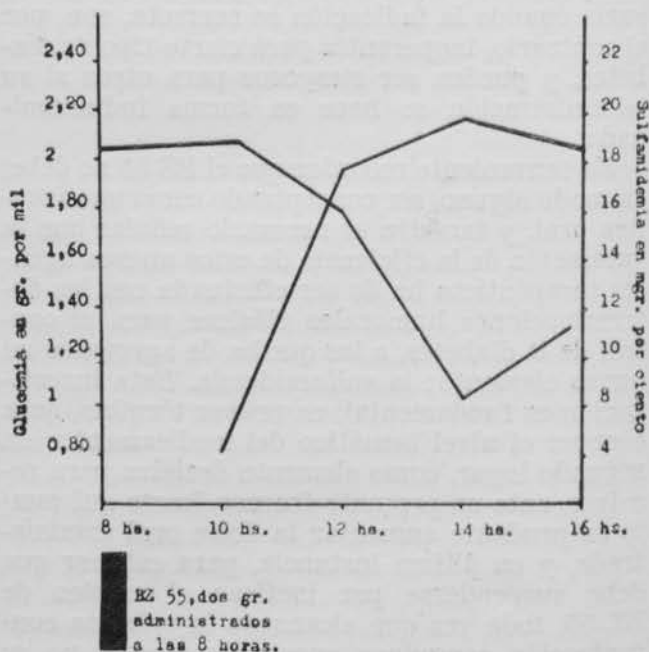
Cuando la droga produce el efecto deseado, la dosis de mantenimiento para los días sucesivos oscilará entre 1 y 2 gr.

V. CONTROL DEL TRATAMIENTO - SULFAMIDEMIA.

Los diabéticos sometidos a terapéutica oral con sulfonilureas han de ser constantemente controlados, extremando la vigilancia durante los primeros días.

Para valorar la respuesta hipoglucemiente en sí, dos determinaciones humores (glucemia, sulfamidemia) han de ser analizadas en armónica conjunción (gráfico núm. 1).

GRAFICO I-NIVELES DE GLUCEMIA Y SULFAMIDEMIA



La realización simultánea de ambas investigaciones de laboratorio adquiere especial jerarquía en los casos en que el descenso de la glucemia no alcance los niveles esperados.

En estas circunstancias, el conocimiento dia-

rio de las cantidades de sulfamida en sangre es el más fiel elemento de juicio para decidir si es conveniente o no acrecentar la dosis de BZ 55.

Si no se ha llegado al nivel óptimo de 15 miligramos por 100, se debe aumentar la cuota del medicamento hasta alcanzar dicha concentración útil, que en determinados pacientes podrá ser hasta 20 mg. por 100. Sobrepasando estas cifras puede observarse sopor.

Por el contrario, si la diabetes no se controla con una sulfamidemia apropiada, debe considerarse que se está ante un fracaso y suspender la medicación.

Una vez normalizada la glucemia será necesario buscar la dosis mínima útil de BZ 55 con la que sea factible tal desideratum, aunque el nivel sulfamídico sea inferior al precedentemente señalado.

La absorción intestinal de BZ 55 es rápida, y su concentración hemática se mantiene relativamente constante durante las veinticuatro horas, actuando como una droga de depósito merced a su reabsorción tubular muy grande. La mayor parte circula en forma libre y una pequeña proporción lo hace en forma acetilada.

Todos los valores referentes al nivel sulfamídico se expresarán en sangre total, pero debe recordarse que su concentración es un 30 por 100 mayor en el suero.

La concentración urinaria es baja, menor que la de otras sulfas, predominando la forma acetilada.

Como el BZ 55 es muy soluble, aun en la forma acetilada, la cristalluria no es de esperarse incluso con pH ácido¹⁴.

El umbral renal para la glucosa no aumenta por el empleo de este medicamento.

Finalmente, habida cuenta de la posibilidad de efectos colaterales de la droga sobre determinados sectores del sistema hemopoyético, el control de los pacientes involucrará también periódicas determinaciones de los elementos figurados de la sangre.

En ciertos casos puede ser aconsejable efectuar, antes y durante la terapéutica con BZ 55, estudios del funcionalismo hepático y renal.

RESUMEN.

El empleo clínico de BZ 55 en el tratamiento de la diabetes debe ajustarse a prescripciones formales, tiene indicaciones precisas y contraindicaciones hasta ahora absolutas.

Al valorar su eficiencia deben ser estimados factores clínicos y humorales. Entre estos últimos es de particular significación la sulfamidemia.

Los esquemas de dosificación de BZ 55 son simples.

La posibilidad de efectos colaterales de las sulfamidas hipoglucemiantes obliga a realizar controles periódicos de los distintos sectores del organismo que la experiencia con el uso de las

sulfas en general indica como potencialmente susceptibles de ser perturbados por estos agentes quimioterápicos.

BIBLIOGRAFIA

1. CABARROU, A. y CAÍNO, H. V.—Leido Soc. Med. La Plata, sesión cient. 11-XII-56. Rev. Med. La Plata (en prensa).
2. CAÍNO, H. V. y CABARROU, A.—Leido Soc. Med. La Plata, sesión cient. 11-XII-56. Rev. Med. La Plata (en prensa).
3. BERTRÁN, F., BENDELDT, E. y OTTO, H.—Dtsch. Med. Wschr., 80, 1.455, 1955.
4. STEIGERWALDT, F.—Med. Monatsschrift, 9, 793, 1955.
5. ROOT, H. F. y CAMBRINI DÁVALOS, R.—Día Méd., 1.205, 1956.
6. COX, R., HENLEY, B., FERGUS, W. y WILLIAMS, R.—Diabetes, 5, 358, 1956.
7. LEIBEL, B.—Canad. Med. Ass. J., 74, 979, 1956.
8. DUNCAN.—16th Ann. Meet. Am. Diab. Ass., 10, 1956. Diabetes, 5, 373, 1956.
9. LANDAUERE, P.—Día Méd., 1.100, 1956.
10. HOUSSEY, B.—Rev. Arg. End. y Met., 2, 205, 1956.
11. KINSELL, L., BROWN, F., FRISKEY, R. y MICHAELS, G.—J. Clin. Endocrinol., 16, 821, 1956.
12. WATT, J.—Canad. Med. Ass. J., 74, 983, 1956.
13. MIRSKEY, I.—Year Book Endocrinology, 298, 1955-1956.
14. ACHELIS, J. D. y HARDEBECK, K.—Dtsch. Med. Wschr., 80, 1.452, 1955.

SUMMARY

The clinical use of BZ 55 in the treatment of diabetes should conform to strict rules. The indications are precise and contraindications absolute for the time being.

An evaluation of its effectiveness should take into account clinical and body-fluid factors. Prominent among the latter are blood-sulphanilamide levels.

Dosage is easily established in the case of BZ 55.

Owing to the possibility of side-effects of hypoglycaemic sulphanilamides, periodic examinations of the different parts of the body which the use of sulpha drugs in general has shown to be potentially susceptible of being disturbed by these chemotherapeutic agents should be carried out.

ZUSAMMENFASSUNG

Die klinische Verwendung von BZ 55 in der Behandlung der Diabetes muss nicht nur eine bestimmte Verordnung befolgen, sondern sie hat auch ihre genauen Indikationen und Kontraindikationen, die bis heute unbedingt einzuhalten sind.

Zur Bewertung der Wirksamkeit des Mittels müssen klinische und humorale Faktoren in Betracht gezogen werden, wobei unter den letzteren der Sulfonamidämie eine besondere Bedeutung zukommt.

Das Dosifizierungsschema mit BZ 55 ist einfach.

Die Möglichkeit, dass mit Verabreichung von blutzuckersenkenden Sulfonamiden Nebenerscheinungen auftreten können, erfordert eine regelmässige Kontrolle der verschiedenen Körpergebiete, welche erfahrungsgemäss dem Ge-

brauch der Sulfas gegenüber im allgemeinen mit einer Empfindlichkeit zum Auftreten von Störungen reagieren.

RÉSUMÉ

L'emploi clinique du BZ 55 dans le traitement du diabète doit s'adapter à des prescriptions formelles; à des indications précises et, jusqu'ici des contreindications exactes.

Pour calculer son efficacité on doit estimer les facteurs cliniques et humoraux; parmi ces derniers la sulfamidémie a une particulière signification.

Les schémas de dosage du BZ sont simples.

La possibilité d'effets collatéraux des sulfamides hypoglycémiantes oblige à réaliser des contrôles périodiques des différents secteurs de l'organisme que l'expérience acquise par l'usage des sulfas en général, indique comme potentiellement susceptibles d'être troublés par ces agents chimiothérapiques.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION CON LA ASOCIACION DE NOKHEL-RESERPINA-FENOBARBITAL

F. ARRIETA ALVAREZ.

Clinica Médica Universitaria del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

El concepto de la hipertensión ha variado poco desde que VOLHARD hizo su sistemática de hipertensión benigna o roja y de hipertensión maligna o blanca, en la que la afectación renal era el signo más evidente. El concepto patogenético ha transcurrido por diversos cauces sin que en la actualidad su mecanismo haya sido desbrozado, a pesar de los intentos que para ello se han llevado a cabo.

También se ha clasificado la hipertensión por las lesiones encontradas en el fondo del ojo. El grado I corresponde a la imagen que viene dada por la existencia de arterias más o menos estrechadas, sinuosas y brillantes. La tensión en la arteria retiniana se encuentra elevada, con una relación entre los diámetros arterial y venoso de 8/10 a 6/10.

En el grado II las arterias se encuentran más estrechadas, y aun más tortuosas, que en el grado I; acompañando a estas lesiones suele haber una retinitis circinada en torno a la punta de los capilares. La relación entre los diámetros arterial y venoso es de 6/10 y 4/10.

Las lesiones del grado III y IV acusan alteraciones muy profundas de las arteriolas. El diámetro es inferior a 4/10, encontrándose hemorragias retinianas o exudados. Hay edema de

papila y del nervio óptico con zonas exudativas y hemorrágicas en la retina.

Hasta hace pocos años nos encontrábamos desprovistos de una terapéutica eficaz de la cual pudiéramos echar mano en el tratamiento de la hipertensión. Han sido en los últimos seis años, en que la aparición de una serie de drogas con marcado efecto hipotensor (Rauwolfia, Ftalacinas, Protoveratrin, Hexametonium, Pentapyrrolidinium, etc.) han venido a aliviar la gran laguna terapéutica existente, y aunque el problema no se encuentra totalmente resuelto, sí son evidentes los avances alcanzados. No obstante, todas estas medicaciones nuevas, y también las antiguas, no han resuelto todavía el problema de la hipertensión definitivamente. Por sus acciones algunas veces bruscas, otras veces lentas y de poca duración, sin hablar de los efectos secundarios indeseables, los farmacólogos y clínicos buscan nuevas fórmulas más manejables, y un gran número de nuevas combinaciones ha sido propuesto últimamente para estos tratamientos.

En la actualidad, en el tratamiento de la hipertensión existe cierta tendencia a buscar la asociación de la reserpina con un gangliopléjico, siendo el más usado los de la serie de los Methoniums^{30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 y 37}. Sin embargo, la acción tan brusca y difícil de controlar hace necesario el uso de otro gangliopléjico de acción más suave. Tal preparado es el Nokhel (Amikeline o dietilamino-8-hidroxi-5-metil-furocroma), cuyas propiedades gangliopléjicas, soslayadas por TIFFENEAU²⁸, han sido claramente demostradas por VIDAL BERETTERVIDE²⁹. Esta asociación de Nokhel y Reserpina refuerza la acción hipotensora de esta última sin accidentes circulatorios.

Bien conocidos son los efectos de los barbitúricos suaves en el tratamiento de las enfermedades vasculares hipertensivas, que suelen dar a veces resultados espectaculares.

La idea de combinar estos tres fármacos (Reserpina-Nokhel-Fenobarbital) ha sido sometida a investigaciones farmacológicas para establecer su valor y su dosis. Los resultados de estas investigaciones en ratas, hechas por BEAUVILLAIN, pueden resumirse como sigue:

20 mg./kg. de fenobarbital y 0,2 mg./kg. de reserpina no dió ninguna acción hipnótica o sedativa.

El fenobarbital solo a dosis de 100 mg./kg. tiene una acción hipnótica prácticamente nula o muy débil. Sin embargo, los animales muestran una somnolencia marcada que la excitación interrumpe inmediatamente. Se observa, entonces, una falta de coordinación de movimientos muy clara. Este estado comienza tres cuartos de hora después de la administración y dura alrededor de hora y media.

La reserpina sola a 1 mg./kg. no tiene ninguna acción notable.

La asociación de fenobarbital a dosis de 100 mg./kg. y de reserpina a 1 mg./kg. demue-