

NUEVO TRATAMIENTO DE LA DIABETES POR LAS SULFAMIDACARBAMIDAS

—APOLEÓN ZEGARRA ARAUJO

Profesor de la Facultad de Medicina

Hace treinta y seis años, los investigadores Frederick Grant Banting y Best, de Toronto, logran aislar la insulina del páncreas y aplicarlo al tratamiento de la diabetes, se trata de la insulina corriente, natural, de acción rápida; pero por esta propiedad de ser de acción rápida es que se hace laborioso su manejo, requiere muchas inyecciones al día y se gasta mucha insulina, sembrando cierta desconfianza en los pacientes por los accidentes a que da lugar. Entonces hay que resolver el primer problema de la insulinización: *Retardar la acción de la insulina*, para cuyo efecto se le asocia a los vasoconstrictores, como las hormonas hipofisarias y la adrenalina, con lo que se prolonga su acción a las ocho horas, pero, endocrinólogos de ese tiempo como Umber, no la admiten como insulina de depósito, y es retirada del uso terapéutico.

Scott, asocia la insulina con metales como el zinc, con lo que logra una acción prolongada.

Es el investigador H. Hagedorn, quien usa como un retardador de la absorción de la insulina a una proteína de la trucha, alcanzando una duración de catorce horas, de donde resulta la *insulina-protamina*, cuyo inconveniente es la protamina, que desencadena con facilidad reacciones alérgicas en los pacientes, por ser una proteína extraña al organismo, ya que procede de la trucha.

En Copenhague, K. Hallas y Moller, estudian la composición de la insulina natural y encuentran que es una proteína compuesta de nueve aminoácidos, uno de ellos es la histidina, sobre la que actúan modificándola, así obtienen la Iso-insulina, de acción retardada, que dura 24 horas. Se mezcla posteriormente a partes iguales con la insulina corriente y se tiene la Di-insulina, que es de depósito y que actúa casi en forma similar a la insulina que fisiológicamente utiliza nuestro organismo.

Esta Di-insulina, permite modificar el concepto sobre la dieta, ya que personas de condición económica modesta o los habitantes de países empobrecidos por las guerras, no pueden llevar una dieta rigurosa con gran restricción de hidratos de carbono, y a los diabéticos, para que puedan trabajar, se les alimentó con mayores cantidades de hidratos de carbono y su depósito de Di-insulina, con buenos resultados.

Los pacientes en los cuales la insulina corriente produce una acción lenta y su mayor efecto viene a producirse a las seis horas de aplicada, así se les administra en la mañana, y la glucosa sanguínea y urinaria permanecen altas hasta la tarde, en que bruscamente bajan y el enfermo entra en estado pre-comatoso, hipoglicémico, porque sus mecanismos de *contrarregulación* fracasan y son así muy lábiles. Estos pacientes con Di-insulina, van bien, se estabilizan, aumentan de peso, trabajan bien y, según sus propias expresiones, tienen más ánimos para vivir.

Si en ayunas se encuentra una glicemia alta, ello no indica poca insulina, sino la reacción del organismo a la crisis insulínica del mediodía anterior. *Las crisis o accesos insulínicos o hipoglicémicos* lo notan los pacientes, tienen tiempo para tomar sus medidas corrientes: usan caramelos, naranjadas, agua con azúcar, etc. Se debe tomar nota de la hora en que se presentan, para poder suministrar una comida una hora antes. Si el paciente se despierta con mucho dolor de cabeza, indica que la glicemia bajó mucho durante la noche.

Se produce en la mayoría de los casos a las doce de la noche y a las 6 u 8 de la mañana. Estas crisis, son de tres grados: *Ligeras, Moderadas y Graves*, estas últimas no matan en los obesos porque sus reservas de glucógeno, lo movilizan y salvan la baja brusca de glucosa en la sangre, tienen amnesia de lo que han realizado, es así que los niños que van al colegio por las mañanas, deambulan por una serie de sitios hasta llegar a su casa donde comen con avidez insaciable y logran neutralizar la crisis, pero no recuerdan absolutamente por los lugares que han pasado antes de llegar a su casa. Se trata de oficinistas, que van guiando su carro, entran en crisis, chocan después de deambular por una serie de sitios, son localizados por tarjeta de diabéticos, donde consta que se les aplicó insulina y es posible entonces salvarlos de la crisis de hipoglicemia.

En suma, con la Di-insulina, se tiene un depósito de 24 horas, más regular, que se aplica en una sola inyección, se economiza insulina, permite comer más glúcidos; la dieta, de gran restricción de hidratos de carbono, se cambia por una dieta en que se puede usar, por ejemplo, para 2,000 calorías: 70 grs. de proteínas; 100 grs. de grasas y 200 grs. de hidratos de carbono. Teniendo siempre presente que en la regulación de la dieta intervienen factores como los siguientes: dificultades con que se deje regular la diabetes que presente el paciente, el peso, la edad y el sexo.

Fisher y Scott, apoyados en H. Hagedorn, dicen que se puede asociar a la insulina-protamina, partículas de zinc y se tiene entonces que Hagedorn y sus colaboradores trabajan en este sentido consiguiendo la *protamina-zinc-insulina*, que se conoce con el nombre de NPH, N-Neutra, P-Protomina, y H-Hagedorn, en homenaje a este investigador y sus colaboradores. Esta insulina permite una sola inyección diaria y duración prolongada, tiene su fundamento en la observación hecha de que las células beta que elaboran la insulina en el páncreas, constituyen un gran depósito de zinc, entonces se demostró que el zinc al cambiarse con la insulina, retarda su solubilidad en la sangre, siendo necesario agregar a 1,000 unidades de insulina 2 grs. de zinc.

Sin embargo, estas insulinas, con la protamina, la globulina y otros agentes retardadores como el surfeno, tienen el inconveniente de desencadenar reacciones alérgicas en ciertas personas, además, precisa tener en cuenta que en la aplicación de la insulina, cada paciente reacciona de muy distinta manera bajo las mismas condiciones. Esto induce a buscar, en la práctica, las *diversas reacciones de los diabéticos* ante la insulina, catalogándose en tres tipos estas reacciones: *Reacción A*: actúa bien la insulina durante el día, pero en la noche aumenta la glucosa en la sangre. *Reacción B*: la insulina actúa bien en forma regular durante el día y la noche. *Reacción C*: durante el día no actúa bien dejando que suba la glucosa en la sangre, y durante la noche produce descensos bruscos de la glucosa sanguínea que puede llevar a las crisis hipoglicémicas.

Entonces se busca la razón de estas reacciones y se encuentra que en la insulina no cristalizada, procedente de páncreas de ganado vacuno o porcino, que son utilizados en la elaboración de las diferentes insulinas, existe una hormona hiperglicemiante que viene como una impureza y que perturba la acción de la insulina,

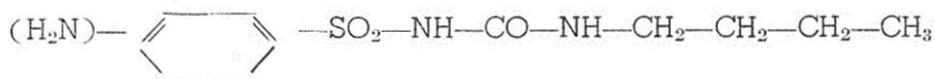
pues aumenta la glucosa en la sangre. Trabajan entonces los laboratorios purificando el producto por métodos de cristalización y recristalización, obteniéndose insulinas puras que unidas solamente al zinc, permite ponerse a cubierto de los inconvenientes antes mencionados, ya que, se tienen así insulinas de acción *semilenta*, *lenta* y *ultralenta*, con duraciones de 12 horas, 24 horas y 36 horas, respectivamente, siendo posible mezclarlas en las proporciones que uno crea conveniente, de acuerdo al caso, o usarlas solas, de la misma manera que se hace con la insulina NPH y la insulina corriente.

Los diabéticos tienen entonces un control más seguro, pueden disponer de una dieta más adecuada que les permita trabajar y sentir satisfacción de vivir sin las privaciones alimenticias que en muchos casos los conducía a la tuberculosis, reducen la frecuencia de las inyecciones a una diaria o menos. Pero, siempre son inyecciones con las dificultades y molestias consiguientes, amén de las complicaciones infecciosas.

Se trabaja entonces por resolver el problema de la aplicación de las *drogas antidiabéticas por vía oral*, ya que la insulina no puede ser usada por esta vía, por cuanto los jugos gastro-intestinales la destruyen. Se ensayan sustancias de origen vegetal y sintéticas, pero no se generaliza su uso por ser tóxicas, tales como la sintalina y la galeguina. En 1954 y 1955, se informa, en las Sociedades de Farmacología alemanas y norteamericanas, sobre los resultados experimentales de nuevas drogas antidiabéticas de aplicación por vía oral.

Se trata de las Sulfonilcarbámidas que comprenden varias sustancias activas en el tratamiento de la diabetes por vía oral, son Sulfas.

Clínicamente se ensaya durante dos años el N-Butil-Sulfanil-Carbamida, cuya fórmula es la siguiente:



Droga que llega hasta nosotros para el uso terapéutico con el nombre de INVEROL, la cual hemos aplicado en cuarentidós casos debidamente seleccionados, con magníficos resultados.

El INVEROL, es un cuerpo sólido, blanco, insípido, soluble en los disolventes orgánicos, en el agua se disuelve con menos

facilidad. Aplicado en los animales de experimentación, por vía oral e intravenosa, produce descensos de la glucosa en la sangre, rápidos, prolongados y uniformes, notándose que en el perro su acción es más intensa que en el conejo.

En el hombre sano, con uno o dos grs. por vía oral disminuye la glucosa por varias horas. En el diabético, con la misma dosis, normaliza la glucosa sanguínea; siendo necesario aumentar la dosis inicial a 3 y 4 grs. en algunos casos, como hemos podido constatar, tanto en los enfermos ambulatorios como en los hospitalizados. Al tomar 2 grs. a las 3 o 4 horas ya se tienen concentraciones máximas en la sangre. Como su eliminación es lenta, en el curso de 24 horas, en la mayoría de los casos basta una dosis inicial de 3 grs. y sostener con 1 gr. cada 24 horas. Su eliminación se hace por el riñón en forma acetilada, reabsorbiéndose parte de este órgano.

Como sulfá que es, tiene acción bacteriostática, combatiendo así algunas variedades de gérmenes de cierta frecuencia en los diabéticos. No es tóxico, no produciendo intoxicaciones agudas, ni crónicas. Las investigaciones histológicas de cerebro, hígado, corazón, riñones, pulmones, glándulas, suprarrenales, sangre, no acusan lesiones de ninguna clase. A dosis muy altas se nota hiperfunción tiroides. No altera la fecundidad, ni lesiona la vista. El contenido de glucógeno del hígado permanece invariable; no conociendo su mecanismo íntimo de acción.

En la aplicación a nuestros casos clínicos, hemos tomado en cuenta consideraciones fundamentales e indispensables, que mencionamos a continuación. Los pacientes más indicados son los obesos y de edad adulta; notándose el efecto favorable sobre las 4P: Poliuria, Polidipsia, Polifagia y Pruriti; así como sobre la cantidad de glucosa en sangre y orina, en algunos casos a las 24 horas, en otros al segundo o quinto día, y en raros casos en mayor tiempo de 10 a 14 días.

Es necesario controlar la dieta durante y después del tratamiento con el INVEROL y a medida que se obtienen sus efectos favorables se permite más amplitud de glúcidos en la alimentación.

Su uso es continuo pero puede suspenderse al cabo de un tiempo para volver a usarlo al momento oportuno, teniendo en cuenta que no crea resistencia a la insulina y que, en cualquier momento, se puede volver al uso de ella cuando el caso lo requiere.

Nuestros pacientes que hemos tratado, todos cuentan con más de 40 años, de constitución pícnica y adiposa en más o menos grado, los hemos dividido en dos grupos: Primero los de nuestro tratamiento, se había regulado su diabetes sólo modificando su dieta, sin usar insulina. Segundo, los pacientes que ya estaban usando insulina. Todos han respondido magníficamente, llegando a permitir una dieta bastante confortable en glúcidos. No hemos aplicado a niños, ni a adolescentes, ya que en ellos las oscilaciones del metabolismo son más amenazadoras, pues van con facilidad al coma por baja o alza excesiva de glucosa en sangre. Nuestros enfermos no han presentado manifestaciones de intolerancia, sus controles de sangre y orina no acusan acción tóxica; una de nuestras pacientes hizo un ligero rash urticariano que se neutralizó con antihistamínicos.

No hemos obtenido aquí a las contraindicaciones, tales como: Diabetes infantil, diabetes juvenil, pre-coma, nefritis, infecciones, afecciones hepáticas.

Las dosis usadas han variado dentro de las oscilaciones siguientes: Primer día: 2 grs. — 2.5 — 3 — 3.5 — 4 grs. Segundo día: 1.5 — 2 grs.— Los días siguientes: 0.5 grs. — 1 — 1.5 grs. Suministrándose en dosis fraccionadas después de los alimentos y siguiendo su control clínico de laboratorio y dietético.