VALORACION CLINICA DE TRES NUEVOS ANTIDIABETICOS *

(METAHEXAMIDA, CLORPROPAMIDA Y FENFORMINA)

Dr. J. M. CAÑADELL

Del Departamento de Endocrinología y Nutrición
de la Clínica Médica B (Director: Prof. M. Soriano)

EN el curso de unos ensayos de tratamiento de enfermedades infecciosas graves, Janbon y col. [9], en 1942, observaron fortuitamente que el p-aminobenceno-isopropil-tiodiazol posee propiedades hipoglucemiantes. Este fue el punto de partida de una serie de trabajos experimentales y clínicos que han permitido el tratamiento de algunas formas de diabetes mediante compuestos que, a diferencia de la insulina, resultan activos cuando se administran por vía oral (Hedon [7]; Loubatieres [12]).

A la serie de compuestos del *tiodiazol,* ensayados por los farmacólogos y clínicos de Montpellier, pronto se sumó la investigación alemana, encabezada por Francke y Fuchs [5] y por Achelis y Hardebeck [1], con la aplicación clínica de la *carbutamida* (N-*p*-amino-benzosulfanil-N'-butilurea) y posteriormente de la *tolbutamida* (N-4-metil - benzosulfanil - N' - butilurea). Han transcurrido cinco años, durante los cuales la tolbutamida ha afianzado su posición en el tratamiento de la diabetes, la carbutamida ha iniciado su ocaso y se han establecido varias modificaciones en la estructura de la molécula de estos compuestos investigando nuevos productos de mayor actividad hipoglucemiante o mejor tolerancia. Fruto de estos trabajos ha sido la introducción en la terapéutica de la diabetes mellitus de dos nuevas sulfonilureas, la *metahexamida* o N-(3-amino-4-metilbenceno-sulfonil) - N' - ciclohexilurea y la *clorpropamida* o N-propil-N'-p-clorobencenosulfonilurea, y de la *fenformina* o N'-betafenetil-biguanida, substancia de estructura totalmente distinta de las sulfonilureas pero que guarda un lejano parentesco con la *sintalina* o decametil-guanidina, agente hipoglucemiante investigado en 1926 por Frank y col. [4] pero que pronto fue abandonado por sus efectos tóxicos sobre el riñón y el hígado.

La metahexamida y la clorpro-

* Comunicación presentada a la Real Academia de Medicina en la sesión del 31 de marzo de 1960.

pamida son sulfonilureidos cuyo mecanismo de acción terapéutica probablemente es idéntico al de la tolbutamida y sobre el cual son válidas las mismas hipótesis y conjeturas. Por tanto, su indicación radica en el tratamiento de la diabetes estable del adulto imposible de compensar únicamente con la dieta adecuada.

La fenformina, compuesto totalmente distinto de los anteriores, según Williams y Steiner [22], probablemente debe sus efectos hipoglucemiantes a un aumento de la glucolisis anaeróbica secundario a la inhibición de algunos enzimas oxidásicos (citocromo-oxidasa, succino-oxidasa). Por tanto, desde el punto de vista teórico, es posible que sus indicaciones clínicas sean distintas a las de los sulfonilureidos.

METODOS DE ESTUDIO

Nuestros ensayos con la metahexamida y la clorpropamida han sido llevados a cabo en un grupo de 48 diabéticos del grupo estable, tratados anteriormente con dieta sola o bien asociada a tolbutamida o a insulina a dosis variables entre 10 y 60 u.i. al día. Todos los individuos seleccionados eran conscientes y cooperadores y a todos se indicó que se trataba de efectuar una prueba de cuyo resultado dependía la posibilidad de una mejor regularización de su trastorno metabólico y probablemente también la supresión de la inyección diaria de insulina, pero que durante cierto período de tiempo deberían estar sometidos a vigilancia extrema y asídua a fin de evitar un eventual empeoramiento o la aparición de complicaciones.

Para el ensayo de la fenformina, cuyo mecanismo de acción, como ya ha sido indicado, probablemente es diferente al de las sulfonilureas, elegimos a un grupo de doce diabéticos, totalmente distintos de los anteriores, constituido por cinco pacientes con diabetes infantil, tres casos de diabetes juvenil inestable y cuatro diabéticos adultos con tendencia a la cetoacidosis. Para su compensación, estos pacientes necesitaban imprescindiblemente de 18 a 65 u. diarias de insulina, administradas en una sola inyección y en forma de insulina lenta Novo, eventualmente mezclada con un pequeño suplemento de insulina semilenta o ultralenta. Todos los diabéticos de este grupo aseguraron también su cooperación al ensayo y a todos se les hicieron las mismas consideraciones que a los del grupo anterior.

En todos los casos se reajustó la dieta. Los enfermos que estaban tomando tolbutamida o insulina siguieron con una u otra forma de medicación, adaptando las dosis hasta obtener una idea precisa de la respuesta y de las necesidades de una u otra. Durante la fase inicial del ensayo se procedió a determinar la presencia de glucosa y acetona diariamente en la

orina de la mañana, tarde y noche. A intervalos máximos de uno a tres días se determinó la glucemia en condiciones basales o post-prandiales. En ocho enfermos se procedió a determinar el perfil glucémico diario en dos o más ocasiones. Finalmente, en períodos de 15 a 18 días se estudió el hemograma y se llevaron a cabo pruebas exploratorias del funcionalismo hepático; estos últimos exámenes se prodigaron más a menudo en los enfermos que acusaron manifestaciones de intolerancia digestiva o alteraciones tóxicas generales.

En principio, efectuamos el ensayo de los tres hipoglucemiantes siguiendo el método de las dosis lentamente progresivas hasta dar con la mínima que hacía desaparecer la glucosuria y normalizar la glucemia. En los casos que respondieron favorablemente y cuando la compensación se había afianzado, casi siempre pudo lograrse una reducción paulatina de la dosis diaria, continuando después e indefinidamente el tratamiento con la cantidad mínima y precisa para mantener regularizado el trastorno metabólico. Cuando después de un ascenso prudencial de la dosis, variable según la tolerancia del enfermo o la actividad del antidiabético, no se observaba una mejoría evidente, se consideraba que el producto ensayado era ineficaz.

La dosis inicial de metahexamida fue de 50 a 100 mg. diarios y la máxima ensayada fue de 600 miligramos. La clorpropamida comenzó a administrarse dando uno o dos comprimidos de 250 mg., llegando a una dosis máxima de 1.500 mg. La fenformina se dio a dosis de uno a dos comprimidos diarios de 25 mg., aumentando hasta 300 mg. diarios.

Cuando el paciente tomaba menos de 20 u. de insulina procedimos a su supresión; cuando la dosis requerida era igual o superior a 20 u., la reducimos a la mitad y posteriormente la modificamos según la actividad demostrada por el hipoglucemiante de síntesis.

El período de estudio de nuestros 60 enfermos se prolongó por espacio de 16 a 4 meses. Con el fin de determinar comparativamente la actividad de uno u otro producto, en algunas ocasiones efectuamos varias pruebas en un mismo enfermo, lo cual eleva hasta 72 el número de ensayos efectuados.

RESULTADOS

Metahexamida. — Los estudios de Hamwi y col. [6] y los informes de la casa preparadora de este compuesto, indican que ejerce un potente efecto hipoglucemiante en la mayor parte de casos de diabetes del adulto con dosis que corresponden a una quinta parte de la de tolbutamida. Experimentalmente, tiene una actividad cuatro veces mayor que el compuesto últimamente citado (Root y col. [16]).

Nosotros lo hemos ensayado en quince enfermos con doce éxitos y tres fracasos; ello indica que, en

principio, cabe esperar un 80 por cien de resultados favorables en los casos adecuadamente seleccionados. De los doce casos sensibles a la metahexamida, nueve respondían también a la tolbutamida y cinco necesitaban entre veinte y treinta unidades de insulina lenta para obtener su compensación. Los tres fracasos también lo fueron con tolbutamida, necesitando 20, 32 y 44 u. de insulina, respectivamente, para la compensación. La dosis mínima de estabilización ha variado entre 25 y 75 mg. diarios.

La metahexamida desaparece lentamente de la sangre. Según Knauff y col. [10], la vida biológica media de la tolbutamida es de 4,7 horas, mientras que la de la metahexamida llega a 26 horas. Por ello es posible observar en los diabéticos tratados con esta droga un efecto de depósito de uno a tres días, durante los cuales, si se suspende su administración, persisten sus efectos hipoglucemiantes.

No hemos observado reacción tóxica alguna, pero Hamwi y col. [6] refieren un caso de hepatitis y la aparición de molestias gástricas en buen número de enfermos. Weller y col. [20] indican como frecuentes las náuseas y la pérdida del apetito. Finalmente, Drey y col. [3] estudiando biopsias hepáticas en seis enfermos en curso de tratamiento con este producto, encuentran tres casos con signos de pericolangitis que atribuyen a su acción hepatotóxica.

Las dificultades de suministro de metahexamida nos han obligado a abandonar su ensayo. El preparado de origen italiano conocido por la sigla K 386, estudiado en España por Pérez Vitoria [14], posee una fórmula química casi idéntica a la de la metahexamida y puede obtenerse libremente en el comercio farmacéutico. Dos de nuestros casos inicialmente tratados con la metahexamida alemana continuaron luego con «Agliral», observando análoga acción que con la metahexamida.

Clorpropamida. — Según Root y col. [17], la potencia experimental de la clorpropamida es algo más del doble de la que posee la tolbutamida. Clínicamente, su actividad parece ser tres veces mayor que la tolbutamida y sólo la mitad de la que tiene la metahexamida (Izzo [8]). Las investigaciones de Knauff [10] indican para este producto una vida biológica media de 35 horas, es decir, 20 horas mayor que la de la tolbutamida y 9 horas mayor que la de la metahexamida. Todo ello indica la excelente actividad hipoglucemiante de este nuevo fármaco, lo que permite administrarlo en cantidades dos o tres veces menores que la tolbutamida, y su efecto de depósito, que hace que la dosis diaria pueda ser tomada de una sola vez asegurando su acción durante todo el día.

Hemos ensayado la clorpropamida en 45 pacientes, con 42 éxitos y 3 fracasos. Así, pues, según nuestra experiencia, el 93 por cien

de casos de diabetes estable del adulto responden favorablemente a este agente hipoglucemiante.

De los 42 casos que respondieron favorablemente, 10 habían sido tratados anteriormente y con buenos resultados mediante tolbutamida; otros dos casos corresponden a diabéticos inicialmente sensibles a la tolbutamida, pero con fracaso secundario de la misma. De los 12 pacientes sensibles a la metahexamida, 11 respondieron igualmente bien a la clorpropamida; únicamente en uno la metahexamida demostró ser más eficaz que la clorpropamida.

Para corregir su hiperglucemia y evitar la glucosuria, 20 de los 45 diabéticos necesitaban una inyección diaria de insulina lenta a dosis comprendidas entre 20 y 60 u. y otros 8 pacientes tomaban de 10 a 19 u.. Llegaron a prescindir totalmente de su inyección 26 de los 28 pacientes tratados con insulina.

La cantidad de insulina que necesita un diabético no implica necesariamente el éxito o el fracaso del ensayo con clorpropamida. Dos enfermos tratados con 60 u. de insulina llegaron a compensarse con 750 y 500 mg. diarios del hipoglucemiante de síntesis; los dos fracasos observados corresponden a dos pacientes tratados con 20 y 24 u. diarias respectivamente.

A diferencia de lo que ocurre con otros antidiabéticos, tampoco cabe anticipar el resultado por el tiempo de evolución de la enfermedad. En los tres casos insensibles a la clorpropamida la diabetes fue descubierta 5, 7 y 11 años antes; entre los 42 con respuesta favorable, en dos la enfermedad se había presentado hacía más de 20 años.

Hemos observado reacciones secundarias en tres enfermos que, por otro lado, respondieron favorablemente al hipoglucemiante. En uno la intolerancia se manifestó en forma de un "rash" eritematopapuloso, aparecido al cabo de una semana de tratamiento y que obligó a suspenderlo; en los otros dos casos, la clorpropamida produjo náuseas, sofocaciones, dolor de cabeza y sensación de congestión facial. Los tres pacientes consumían una cantidad algo más que regular de bebidas alcohólicas; hemos consultado dicho fenómeno con el profesor Loubatières [13], el cual nos ha indicado haber hecho análogas observaciones, considerando que la droga tiene efectos similares a los del Antabus.

La dosis de estabilización de la clorpropamida es variable en cada diabético y debe establecerse por tanteo y bajo estricta vigilancia. Por regla general, una vez lograda la compensación puede reducirse paulatinamente y aun llegar a suspender su administración por períodos de tiempo más o menos prolongados, a condición de que el paciente persevere con la dieta adecuada. De los 42 diabéticos que respondieron favorablemente, 4 necesitaron proseguir su tratamiento con tres comprimidos diarios

de 250 mg., 15 precisaron dos comprimidos, 10 mantuvieron su compensación con un comprimido, 5 siguieron con un comprimido a días alternos y en los 8 restantes pudo suspenderse temporalmente su empleo.

Fenformina. — Este nuevo hipoglucemiante, conocido también con el nombre de DBI, a diferencia de los sulfonilureidos, es activo en el animal con diabetes aloxámica (Ungar y col. [19]) y algunas experiencias clínicas señalan su posible utilidad en la diabetes juvenil (Krall y Camerini-Davalos [11]; Pomeranze y col. [15]; Sugar y col. [18]), en la que constantemente fracasan otros antidiabéticos de síntesis.

En nuestros cinco niños con diabetes la administración de fenformina resultó totalmente inútil. En uno de tres casos de diabetes lábil, su asociación a la insulina, a dosis de 100 mg. diarios, permitió una compensación más regular, evitando las bruscas oscilaciones entre hipoglucemia - hiperglucemia - cetosis, y la reducción de la insulina desde 62 a 24 u. diarias; en los restantes dos casos del mismo grupo no pudimos comprobar acción alguna. De los cuatro adultos con diabetes estable pero con tendencia a la acidosis, dos respondieron favorablemente hasta lograr la suspensión de la insulina; en los otros dos pacientes la respuesta fue favorable pero insuficiente para permitir prescindir de la inyección diaria, por lo que terminó por considerarse superfluo continuar administrando fenformina.

No hemos observado caso alguno de intolerancia. Pomeranze y col. [15] indican que el 26 por 100 de casos acusan molestias gastrointestinales que llegan a obligar la suspensión del tratamiento; en algunos casos parecen debidas a dosificación excesiva, en otros a la prescripción de una dieta demasiado rígida, pero en la mayor parte son inherentes al fármaco y pueden aparecer con la sola administración de 50 mg.

CONCLUSIONES

La utilidad de los hipoglucemiantes del grupo de los sulfonilureidos en el tratamiento de la diabetes del adulto no compensable con el régimen adecuado ha sido demostrada en millares de casos. Estos enfermos, antes tributarios de la inyección diaria de insulina, pueden prescindir de su administración; al enorme beneficio que ello supone hay que añadir la ventaja de que estos compuestos rarísimas veces provocan accidentes hipoglucémicos, los cuales influyen muy desfavorablemente sobre las complicaciones vasculares degenerativas que suelen presentar este grupo de enfermos.

El principal peligro de la llamada «diabetes benigna» es que no suele causar graves molestias

al paciente, el cual poco tiempo después de su compensación tiende a olvidar su trastorno, efectúa transgresiones dietéticas y acaba comiendo prácticamente de todo, conservando con fidelidad el hábito de añadir unos comprimidos de sacarina en su taza de café. Los hipoglucemiantes de síntesis, al permitir una liberalización del régimen y evitar los peligros de la insulina, tienden a reforzar esta actitud despreocupada y olvidadiza de la mayor parte de enfermos, de la que sólo retornan cuando aparecen los síntomas de la retinopatía o surge cualquier otra complicación. Este es el máximo inconveniente del tratamiento del diabético estable con estos compuestos; las reacciones tóxicas tienen una importancia negativa muy secundaria.

Según Williams [21], del 65 al 69 por 100 de diabéticos cuya enfermedad apareció después de los 40 años de edad, son sensibles a la tolbutamida. Con la metahexamida o con la clorpropamida la proporción de enfermos de este grupo que puede tratarse por vía oral llega al 80 y al 93 por 100. Así, pues, tanto uno como otro hipoglucemiante demuestran tener una neta superioridad terapéutica sobre la tolbutamida; sin embargo, los efectos hepatotóxicos de la metahexamida obligan a ser prudentes en su empleo, tendiendo a abandonarse en favor de la clorpropamida (Dobson y col. [2]).

Nuestra experiencia indica que la clorpropamida es el sulfonilureído de empleo electivo en el tratamiento de la diabetes estable del adulto y que se demuestra eficaz en casos en los que inicial o secundariamente ha fracasado la tolbutamida. En el éxito o en el fracaso de este hipoglucemiante no influye el tiempo de evolución de la enfermedad, ni el previo uso de insulina durante épocas más o menos largas, ni tampoco las dosis de la misma. Todo enfermo de este tipo puede ser tributario de un ensayo terapéutico con clorpropamida; en el 93 por 100 de los casos correctamente seleccionados la respuesta probablemente será favorable y el enfermo podrá compensarse indefinidamente con uno o dos comprimidos diarios de 250 miligramos tomados de una sola vez. Insistimos nuevamente en la necesidad de restringir las bebidas alcohólicas a fin de evitar efectos secundarios.

Nuestra experiencia con la fenformina no confirma su posible utilidad en la diabetes infantil. Sin embargo, no por ello puede dejar de ser un valioso complemento de la insulina en los casos de diabetes lábil o el fármaco de empleo electivo en diabéticos adultos con tendencia a la cetosis o que no respondan a la clorpropamida. En la diabetes estable no la creemos tan recomendable como las sulfonilureas por la elevada proporción de casos que presentan intolerancia digestiva.

BIBLIOGRAFIA

1. ACHELIS, J. D., y HARDEBECK, K.: Ueber eine neue blutzuckersenkende Substanz. *Deutsch. med. Wschr.*, 80: 1.542, 1955.
2. DOBSON, H. L., GUILAK, H., SCOGIN, J., y CARTER, R. E.: Clinical comparison of metahexamide with other oral hypoglycemic agents. *Metabolism*, 8: 659, 1959.
3. DREY, N. W., KARL, M., TAUSSIG, B. L., RUBIN, R., JOSHI, R. A., y BLUMENTHAL, H. T.: Preliminary observations on liver histochemistry and histopathology in diabetic patients receiving euglycemic agents. *Metabolism*, 8: 676, 1959.
4. FRANK, E., NOTHMANN, M., y WAGNER, A.: *Klin. Wschr.*, 5: 2.100, 1926.
5. FRANKE, H., y FUCHS, J.: Ein neues antidiabetiker Princip. *Deutsch. med. Wschr.*, 80: 1.449, 1955.
6. HAMWI, G. J., SKILLMAN, T. G., FREEDY, L. R., y ALEXANDER, L. A.: Metabolic studies with metahexamide. *Metabolism*, 8: 631, 1959.
7. HEDON, L.: Les sulfamides hypoglycémiants et leur intérêt pour le traitement du diabète. Colloque d'Endocrinologie. *G. Doin et Cie. Paris*, 1957.
8. IZZO, J. L.: Comparison of relative hypoglycemic potencies and metabolic effects of metahexamide, chlorpropamide and tolbutamide in diabetes mellitus. *Metabolism*, 8: 621, 1959.
9. JANBON, M., CHAPTAL, J., VEDEL, A., y SCHAAP, J.: Accidents hypoglycemiques graves par un sulfamido-thiazol. *Montpellier Méd.*, 21-22: 441, 1942.
10. KNAUFF, R. E., FAJANS S. S., RAMÍREZ, E., y CONN, J. W.: Metabolic half-life times, blood levels, potencies and activity patterns of metahexamide and other sulfonylurea compounds. *Metabolism*, 8: 605, 1959.
11. KRALL, L. P., y CAMERINI-DAVALOS, R.: Clinical trials with DBI, a new non-sulfonylurea oral hypoglycemic agent. *Arch. Inter. Med.*, 102: 22, 1957.
12. LOUBATIÈRES, A.: Les substances sulfamidées dans le traitement du diabete sucré. *Presse méd.*, 83: 1.728, 1955.
13. LOUBATIÈRES, A.: Comunicación personal, 1960.
14. PÉREZ VITORIA, C.: Terapéutica de la diabetes por vía bucal con K 386 («Agliral»). *Med. Clin.*, 34: 26, 1960.
15. POMERANZE, J., MOURATOFF, G. T., GADEK, R. J., y KING, E. J.: Phenethylbiguanide, a new orally given hypoglycemic agent. *J.A.M.A.*, 171: 252, 1959.
16. ROOT, M. A., ANDERSON, R. C., y WELLES, J. S.: Toxicology and pharmacology of metahexamide. *Metabolism*, 8: 565, 1959.
17. ROOT, M. A., SIGAL, M. V., y ANDERSON, R. C.: Pharmacology of 1-(p-chlorobenzenesulfonyl)-3-n-propylurea (Chlorpropamide). *Diabetes*, 8: 7, 1959.
18. SUGAR, S. J. N., THOMAS, L. J., EUGENIO, T. M., y TATLIER, S.: Phenformin (DBI) in the mangenement of diabetes mellitus. *Medical Annals Dist. Columbia*, 28: 426, 1959.
19. UNGAR, G., FREEDMAN, L., y SHAPIRO, S. L.: Pharmacological studies of new oral hypoglycemic drug. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 95: 190, 1957.
20. WELLER, C., MACAULAY, A., LINDER, M. y TRACY, J. D.: Clinical evaluation of metahexamide in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 8: 672, 1959.
21. WILLIAMS, R. H.: Diabetes. *Paul B. Hoeber Inc., Publ.*, New York, 1960.
22. WILLIAMS, R. H., y STEINER, D. F.: Summarization of studies relative to mechanism of phenethylbiguanide hypoglycemia. *Metabolism*, 8: 548, 1959.

El autor de este trabajo expresa su reconocimiento a los Laboratorios Boehringer, S. A., Dr. S. Pagés Maruny y Funk S. A., por su generoso suministro de metahexamida, clorpropamida y fenoformina, respectivamente, gracias a lo cual ha tenido la oportunidad de efectuar los ensayos que en el mismo se refieren.