CLINICA DE LOS ANTIDIABETICOS POR VIA ORAL

Dr. A. VALLS ROVIRA
Miembro de la "American Society of Diabetes"
Jefe del Servicio de Diabetes y Nutrición del
Instituto Policlínico de Barcelona

SI bien es indudable que el descubrimiento de la insulina marcó un hito en el tratamiento de la diabetes y más aún con la aparición de nuevas formas de la misma (PZI - Globino - Histona, HNP), no por ello cejaron los investigadores en su intento de hallar un producto con suficiente eficacia hipoglicemiante por vía oral que, contrariamente a lo que ocurre con la insulina, fácilmente atacable por los jugos digestivos, fuera activo y no destructible, sin que, por otra parte, el poder hipoglicemiante del mismo fuese tan escaso que resultara inadaptable clínicamente por la enorme cantidad a administrar o bien que su toxicidad fuese motivo de no poder usarse en clínica por los accidentes a que pudiera dar lugar su empleo.

Pronto fueron desechadas las sustancias vegetales, tales como las hojas del «*Vaccinium myrtilus*» y la galegina extraída de la «*Galega officinalis*», que tiene efectos farmacológicos y tóxicos similares a los de la Sintalina, aunque menos intensos, y se renunció igualmente a las sales de uranio, yoduro potásico, etc., cuya acción antidiabética era debida a un alza del nivel excretor renal de la glucosa, no modificando la glicemia ni teniendo repercusión útil sobre la causa esencial de la diabetes o bien causando a veces un trastorno del apetito por la gastritis producida. Igual destino tuvieron otras diversas sustancias ensayadas (COPALCHI, TRAVALERA).

La aparición de las nuevas drogas de acción hipoglicemiante, el BZ 55 y algo posteriormente el D 860, ha constituído la primera aportación de verdadera utilidad clínica a la terapéutica oral de la diabetes y ha permitido abrir horizontes esperanzadores al enfermo, sometido al tétrico panorama de las inyecciones diarias.

Desgraciadamente, la efectividad de estos productos no es total en todos los casos tratados y para comprobar la efectividad de los mismos es necesario atenerse a unas reglas que vamos a resumir en la forma más concisa posible. Las condiciones en que se desarrolla en nuestro país la práctica de la diabetología, ya que excepto en

los casos agudos que requieren hospitalización, se trata a los pacientes de forma ambulatoria, llevan aparejada la dificultad de someter al enfermo a dietas exactas, unos casos por dificultades económicas y otros por la resistencia del mismo a abdicar de sus tentaciones alimenticias, lo que nos hace creer útil salir de nuestra abstención con la publicación de nuestras experiencias de tipo puramente clínico, realizadas sobre un total de 347 pacientes particulares tratados con los nuevos fármacos, en un intento de contribuir a fijar el valor clínico de estas drogas, tan alejado, a nuestro juicio, de permitir optimismos exagerados, que pueden acarrear fatales consecuencias, como del temor a su uso, renunciando de antemano a los posibles éxitos que pueden alcanzarse en esta clase de medicación.

La determinación exacta del mecanismo de acción, que obsesiona al investigador, tiene para el clínico un menor interés, polarizado en primer lugar a la determinación del valor terapéutico y desde nuestro punto de vista exclusivamente clínico, cualquiera que sea el punto de partida en que situemos la acción terapéutica, bien suponiendo una acción sobre las células alfa, inhibición del glucagón, neutralización de la insulina o una acción de carácter general sobre la totalidad de las hormonas diabetógenas, es decir, ejerciendo de cualquier forma un influjo sobre el mecanismo de regulación o bien, por el contrario, aceptando que estas drogas desarrollan un estímulo insulinogenético, o admitiendo incluso una potencialización de la insulina endógena, siempre nos hallaremos ante un hecho indiscutible y es que la acción existe.

Creemos constatable: 1.º Que las nuevas drogas de síntesis BZ 55 y D 860, cualquiera que sea el mecanismo de acción que les atribuyamos, ejercen una acción hipoglicemiante terapéuticamente aprovechable. 2.º Que su acción es diferente a la de la insulina exógena. 3.º Que dentro de determinados límites, la acción terapéutica de estos fármacos es más fisiológica que la de la insulina exógena, con lo que queremos significar más tendente a la normalización del funcionalismo orgánico. Creemos que un tratamiento de pura sustitución, si bien obligado en muchos casos, puede también tener efectos diabetógenos, que vayan agravando la necesidad de insulina, por descenso secretorio del páncreas al faltarle el estímulo productor, creado —bien de forma directa, bien indirectamente— al descender el nivel de un valor hormonal necesario en la economía orgánica, ya que este estímulo no puede producirse, al mantenerse (y en algún caso y momento se rebasa) el nivel hormonal, con la aportación de la insulina exógena. No olvidemos tampoco la existencia de reacciones de intolerancia a la insulina, cual son ma-

nifestaciones cutáneas, edemas, manifestaciones gastrointestinales, fenómenos articulares, fenómenos respiratorios y modificaciones sanguíneas y vasculares, sobre las que, por conocidas, no nos extenderemos, las cuales, sumadas a las formas insulinorresistentes (descartamos como tales a los pacientes que circunstancialmente pueden manifestar una cierta fase de negatividad, como los casos de infecciones intercurrentes, tuberculosis pulmonar en fase evolutiva, ciertas cirrosis y casos en que la hiperglucemia es secundaria, hemorragia cerebral, uremia, etc., por no considerarlos en puridad como insulinorresistentes), valorizan el intento de adaptación a la vía oral.

Nuestras observaciones sobre un total de 347 pacientes tratados, lo han sido en dos grupos correspondientes al BZ 55 en primer lugar y posteriormente el D 860 * y en ambos la manera de actuar del fármaco puede reducirse a tres formas.

1.ª *Enfermos en que se produce una acción beneficiosa.* De un total de 347 tratamientos iniciados resultaron positivos 146, lo que corresponde a un 42 %. Como ejemplo de este grupo describimos a continuación la historia clínica de un paciente tratado inicialmente con BZ 55 y luego con D 860, con pleno éxito.

Caso 1.º. Paciente F.A.C. Varón. 44 a. Padre diabético con ulcus duodeni; 4 hermanos sanos. Casado, sin hijos. Diabetes aproximadamente desde hace dos años. Peso 75,500 Kg. sin disminuir. Vista normal. Aparato digestivo normal.

6-4-56. Glucosuria 22 g. o/oo; glicemia en ayunas 275 mg. %.

29-5-56. Después de instaurado tratamiento con BZ 55 a dosis de 6, 5, 4. 3, 2, 2, 2, comprimidos diarios, presenta glucosuria negativa y glicemia en ayunas de 125 mg. %.

23-6-56. Régimen y tratamiento con BZ 55, 2 comprimidos diarios. Glicemia 110 mg. %.

6-9-56. Régimen y tratamiento con BZ 55, 2 comprimidos diarios. Glicemia 116 mg. %. Glucosuria y acetonuria negativas.

24-10-56. Durante 15 días ha tomado BZ 55 a razón de 2 comprimidos diarios, descansando 4 días al final de esta serie. Al cuarto día de descanso presenta glicemia de 135 mg. %.

26-10-56. Glucosuria negativa. Glicemia postprandial de 150 mg. %.

12-11-56. Series de 2 comprimidos de D 860 durante 10 días. Régimen. Glucosuria negativa. Tras 5 días sin medicación, glucosuria ligeramente positiva. Se continúan las series de 10 días, con cuatro días de intervalo.

5-12-56. Glucosuria negativa y glicemia de 80 mg. %. Se observa un aumento de peso de 2 Kgs. con excelente estado general del paciente.

5-1-57. Glucosuria y acetonuria negativas. Glicemia en ayunas de 75 mg. %. Continuación de las series de 10 días a 2 comprimidos de D 860 diarios con 3 días de intervalo.

20-2-57. Glucosuria y acetonuria negativas. Glicemia en ayunas de 105 mg. %. Continuación de la misma pauta en el tratamiento con 2 comprimidos diarios de D 860.

Comentario

La adaptación a la medicación oral la hemos hecho en tres formas:

A) Pacientes que tomaban muy poca o ninguna insulina; adoptamos de golpe la medicación.

B) Casos que necesitaban has-

* Agradecemos el BZ 55 (Nadisan e Invenol) que nos han facilitado las Casas Boheringer y Hoechst y el D 860 (Rastinon) de la Casa Hoechst. Activión, S. A - Barcelona

ta 30 unidades; iniciamos el tratamiento mixto con descenso gradual de la insulina.

C) Pacientes necesitados de cantidades mayores de 30 unidades; hemos hecho la adaptación muy lentamente, decreciente en insulina y creciente en la medicación oral y extremando el control médico y dietético. En estos pacientes del grupo C) el tratamiento mixto con insulina y medicación oral se ha hecho en dos variantes: tratamiento mixto simultáneo y tratamiento alternando la insulina y el preparado oral. Como ejemplos de ambas técnicas se describen los casos 2.º y 3.º

Caso 2.º Paciente C.P.F. Hembra. 29 a. Casada, con un hijo de 9 meses. Crió durante 4 meses. Parto normal, con un peso de 3.600 Kg. Desde el comienzo del embarazo se diagnosticó diabetes. No tomó insulina, sino únicamente régimen dietético. Al final del embarazo glicemia de 130 mg. %.

23-3-56. Tras aumento de proteínas en la alimentación, presenta glicemia de 286 mg. %. Inicia tratamiento con insulina protamina-zinc, tomando 10 a 30 unidades diarias.

Llevó a cabo un tratamiento con extracto placentario, insulina y vitaminas B_1 y B_{12}, observando un aumento de la glicemia.

Hace un mes tuvo un coma, con glicemia de 400 mg. %. Actualmente glicemia en ayunas de 274 mg. %. Peso 51 Kg.

28-3-56. Se instaura tratamiento con insulina, 14 u. 3 veces al día. Glucosuria negativa; Glicemia 175 mg. %. Mucha sed.

16-4-56. Insulina 12 u. 3 veces al día. Peso 51 Kg. Glucosuria ligeramente positiva. Glicemia en ayunas 310 mg. %. Acetonuria negativa. Trifosfaneurina. Bastante sed.

27-4-56. Mucho apetito y poca sed. Peso 52 Kg. Glucosuria ligeramente positiva. Insulina 18 u. 3 veces al día.

2-6-56. Continúa con insulina 18 u. 3 veces al día. Peso 49 Kg. Glucosuria positiva.

15-6-56. Ha tenido un coma diabético (sin pérdida de conocimiento). Peso 50 Kg. Actualmente glucosuria negativa. Insulina 22 u. 3 veces al día.

3-7-56. Peso 49,5 Kg. Glucosuria ligeramente positiva. Insulina 15 u. 3 veces al día.

27-9-56. Glucosuria negativa. Acetonuria negativa. Peso 52,5 Kg. Incrementó la dosis de insulina de 15 a 20 u. 3 veces al día.

18-10-56. Glucosuria ligeramente positiva. Insulina 20 u. 3 veces al día.

Con 1 comprimido de Rastinon (D 860) después de comer y otro después de cenar se consigue aglucosuria, disminuyendo la dosis de insulina necesaria.

16-11-56. Insulina 12 u. 3 veces al día. 1 comprimido de Rastinon 2 veces al día. Glucosuria ligeramente positiva. Peso 52,5 Kg.

14-12-56. Insulina 16, 12, 16 u. 1 comprimido de Rastinon después de comida y cena. Glucosuria ligeramente positiva. Peso 53,5 Kg.

1-2-57. Insulina 18, 8, 22 u. Peso 56 Kg.

26-2-57. Insulina 16, 8, 20 u. 1 comprimido Rastinon 2 veces al día. Peso 56 Kg. Glucosuria ligeramente positiva.

4-4-57. Insulina 16, 8, 20 u. y 1 comprimido Rastinon 2 veces al día. Glucosuria ligeramente positiva.

16-5-57. Insulina 18, 8, 16 y 1 comprimido Rastinon 2 veces al día. Glucosuria negativa.

Caso 3.º Paciente M.S.P. Varón 65 a. Casado. Peso 63 Kg. 3 hijos no diabéticos.

13-4-56. Glucosuria abundante. Glicemia 230 mg. %. 15 unidades de insulina protamina zinc después de comer.

20-4-56. Glucosuria negativa. Glicemia postprandial 300 mg. %. Se establece tratamiento de BZ 55 durante 10 días, a las dosis de 6, 5, 5, 4, 4, 3, 2, 1, 1.

4-5-56. Glucosuria negativa. Glicemia postprandial 275 mg. %. Peso 62 Kg. Continúa tratamiento con BZ 55, 1 comprimido después del almuerzo y otro después de la cena.

24-5-56. Glicemia postprandial 200 mg. %.

8-6-56. Se reduce el tratamiento a 1 comprimido de BZ 55 diario.

20-7-56. Glicemia postprandial 230 mg. %. Peso 60,5 Kg. Aumenta la dosis de BZ 55 a 2 comprimidos diarios.

7-9-56. Glicemia postprandial 340 mg. %. Glucosuria negativa. Peso 63,500 Kg. Ha tomado 1 comprimido BZ 55 durante 15 días. Ahora 2 comprimidos diarios.

2-11-56. Glucosuria ligeramente positiva. 2 comprimidos diarios de Rastinon (D 860) du-

rante 3 días y 1 comprimido los días siguientes.

22-2-57. Glucosuria positiva. Peso 60 Kg. Prosigue tratamiento con 1 comprimido de Rastinon diario.

22-3-57. Glucosuria positiva. Se sustituye el Rastinon por 14 unidades diarias de insulina protamina-zinc.

5-4-57. Glucosuria positiva. Peso 60,500 Kg. Tratamiento alterno entre 14 unidades diarias de insulina protamina-zinc y 3 comprimidos de Rastinon.

26-4-57. Continúa el mismo tratamiento. Glucosuria negativa y peso 60,500 Kg.

17-5-57. Glucosuria negativa. Peso 61,500 Kg. Tratamiento alterno entre 14 u. diarias de insulina protamina-zinc y 2 comprimidos diarios de BZ 55.

Hemos tenido por norma no iniciar el tratamiento oral en ningún paciente estando descompensado, especialmente si estaba sometido a tratamiento insulínico, comprobando con la máxima frecuencia posible, no sólo la glucosuria, sino también la glicemia y con régimen dietético bien determinado. En la mayor parte de los casos A y B hemos iniciado el tratamiento con dosis de 6 comprimidos el primer día, disminuyendo luego un comprimido diario hasta una dosis de sostén de 1 a 3 comprimidos, según los casos. En general, hemos observado que, cuando la medicación es eficaz, basta un comprimido por la mañana, después del desayuno, para mantener al enfermo compensado; no somos partidarios ni hemos visto buenos éxitos con la administración de más de tres comprimidos diarios. Cuando un paciente necesita cantidades elevadas de la droga, preferimos cesar en este tipo de medicación.

Ha sucedido en algunos casos que, desapareciendo la glucosuria, se ha mantenido un nivel de glicemia superior a 1'20 grs. y postprandial a 1'80, es decir, superiores a las normales y aun aparecer una ligera acetonuria, pero si el enfermo no disminuye de peso ni acusa molestias, lo damos como aceptable.

Raramente hemos visto trastornos hipoglicémicos y cuando han existido los hemos notado ya tanto con un solo comprimido como con dos. Siempre han sido fácilmente corregibles y no tan intensos como los provocados por la insulina. Estos trastornos, en algunos casos, los habíamos notado ya en pacientes lábiles, con la ingestión de guanidina y hasta con el ácido acetil-salicílico corriente, que les producía a las dos o tres horas de la ingestión, una sensación de hambre dolorosa, mareo y laxitud.

Es de notar que no siempre existe paralelismo entre el valor de la glicemia y la aparición de síntomas hipoglicémicos, por cuanto hemos visto casos en que estos fenómenos hipoglicémicos aparecían con glicemias superiores a 1'80 y aun a 2 grs., especialmente en pacientes que acostumbran a tener un nivel de glicemia alto (hipoglicemia relativa).

Las dietas adoptadas han sido prácticamente las mismas que las establecidas con tratamiento insulínico, en cuanto a riqueza de carbohidratos, y quizás hubiérase po-

dido aligerar algo más, pero hay que tener presente que la dieta, en la práctica corriente, no se lleva con el rigor con que puede hacerse en un Servicio de Dietética, y el paciente es más espléndido en su régimen de lo que se le indica en teoría.

2.ª *Enfermos en que la acción es negativa.* — Son negativos en nuestra casuística 189 casos, lo que corresponde a un 55 % de la casuística total. A título de ejemplo exponemos uno de estos casos en que la terapéutica oral no obtuvo el éxito deseado:

Caso 4.º. Paciente J.P.Ch. Varón. 67 a.

2-12-54. Peso 55 Kg., pero hace 16 años pesaba 71 Kg. Diagnóstico de diabetes en 1950. Tratamiento con régimen dietético. Nunca ha tomado insulina. Glicemias en ayunas entre 220 y 285 mg. %.

20-4-55. Glucosuria positiva. Glicemia postprandial 325 mg. %.

13-5-55. Toma 16 u. de insulina protaminazinc mejorando la sed y el apetito.

4-6-55. Peso 58 Kg. 20 u. insulina protaminazinc.

14-12-55. Continúa con 20 u. insulina p-z. Glucosuria ligeramente positiva. Peso 60,500 Kg.

16-2-56. Continúa con 20 u. insulina p-z. Glucosuria ligeramente positiva. Glicemia postprandial 375 mg. %.

28-2-56. Inicia tratamiento con BZ 55 a dosis de 4, 3, 2, 1, 1, 1 comprimidos diarios.

13-3-56. Aumenta dosis de BZ 55 a 4 comprimidos diarios sin obtener mejoría.

16-3-56. Tratamiento con insulina rápida, 2 dosis diarias, de 10 y 10 unidades, más 14 u. de insulina retardada por la noche.

21-9-56. Prosigue tratamiento con insulina.

15-2-57. Prosigue tratamiento con insulina. El paciente falleció por neoplasia pancreática.

En el siguiente caso se logró solamente mejoría subjetiva:

Caso 5.º. Paciente D.C.B. Varón 66 a. Madre diabética, abuelos diabéticos, tíos-abuelos diabéticos.

7-1-57. Peso 56 Kg., pero hace unos años pesaba 84 Kg. Diagnóstico de diabetes hace 3 años. Hizo régimen dietético y durante el verano tomó insulina.

25-1-57. Glicemia postprandial 340 mg. %. Inicia tratamiento con Rastinon (D 860) a dosis de 2 comprimidos diarios.

18-3-57. Peso 54,500 Kg. Glucosuria positiva. Continúa tratamiento con 2 comprimidos diarios de Rastinon.

28-5-57. Peso 53,500 Kg. Aumenta la dosificación a 3 comprimidos diarios de Rastinon.

Intolerancias

Relativamente pocas, en general inferiores a las relacionadas en la literatura extranjera, llegando a un 3 %. Se presentaron con el BZ 55 y consistieron en cefalalgia occipital discreta que cedió al continuar administrando la droga y sólo en un caso la persistencia obligó a suspender la medicación. En dos enfermos se produjo una dispepsia y dolor gástrico que cedió al suspender el tratamiento. También en dos casos hemos notado que, en pacientes con antiguas hepatopatías o historias de lesiones hepáticas antiguas, ictericia catarral, angiocolitis, etc., se producía una recaída en sus trastornos, habiendo tenido necesidad de suspender la administración del BZ 55. La sospecha de antecedentes hepáticos patológicos nos debe hacer andar con cautela en la administración del BZ 55, realizando en todo caso una bien detallada historia clínica del proceso antes de la administración de la droga.

Por el contrario, tres de nuestros

casos en los que la medicación fué ineficaz para rebajar la glicemia, los pacientes han notado una mejoría subjetiva, en especial desaparición de la sed. (Ver a este respecto lo indicado en el caso 5.º)

En los pacientes tratados con D 860 no hemos observado ninguna intolerancia.

3.ª *Pacientes que reaccionan a la medicación positivamente, pero decreciendo la acción, terminando por ser ineficaz.* — Hemos recogido 7 casos en nuestra casuística, iniciada hace más de un año. Muchas hipótesis pueden sustentarse a este respecto, pero ninguna con visos de certeza mientras no se consiga determinar el mecanismo de acción del fármaco. Clínicamente sólo nos queda el recurso de instaurar nuevamente la antigua medicación confiando en la aparición de nuevas sustancias aun más efectivas clínicamente que las actuales.

Conclusiones

Consideramos útil clínicamente el ensayo de adaptación de la mayor parte de pacientes a los nuevos fármacos siempre y cuando estén perfectamente historiados y la adaptación se haga sin perder el control del enfermo en previsión de ineficacia del preparado, iniciando siempre el tratamiento en estado de compensación.

Consideramos indiscutible que cuanto con mayor cuidado se escojan los pacientes, pícnicos, edad superior a 45 años, diabéticos recientes o muy recientemente adaptados a la insulina, mayor será el porcentaje de éxitos de la medicación oral, pero creemos que vale la pena el ensayo de adaptación aun en los casos teóricamente más problemáticos, a pesar de su porcentaje de éxitos mucho menor, pues nos queda siempre el recurso, ya que estas drogas no parecen desarrollar resistencia a la insulina, de volver a la antigua medicación en caso de fracaso y son grandes las ventajas en caso de éxito, no existiendo riesgo grave mientras se conserve el control sobre el paciente en período de adaptación y (esto resulta más dificultoso en la práctica) se mantenga el régimen con cierta severidad.

Estimamos que aun cuando la acción hipoglicemiante es similar, el D 860 ofrece mayor seguridad terapéutica que el BZ 55, a pesar de que en ocasiones, raras, algún paciente que no reacciona a un preparado, lo hace al otro y viceversa, pero pesa en nuestro ánimo el hecho de no haber encontrado nunca intolerancias hepáticas ni de ningún otro orden con el D 860 y también el considerarlo, además, exento de acción quimioterápica, lo que es importante en los tratamientos de larga duración, que en los diabéticos son obligados.