

RAFAEL RODRÍGUEZ*
GABRIEL RIVERA VIEYRA**

FALLAS SECUNDARIAS
DE LA TOLBUTAMIDA.

Respuesta
a la combinación
de clorpropamida
y fenformín

LA UTILIDAD de la tolbutamida en el tratamiento de la diabetes del adulto, está bien establecida. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los cuales el médico se ve obligado a suspender el tratamiento con este compuesto¹.

Tenemos la impresión de que las causas por las cuales se suspende el tratamiento con tolbutamida, pueden englobarse del siguiente modo:

1. Defectos del procedimiento de administración del compuesto.
 - a) Mala selección del enfermo.
 - b) Dosis inadecuada de la medicación.
 - c) Pobre cooperación del paciente.
 - d) Presencia de infecciones u otro proceso asociado.
2. "Falla secundaria" temporal o verdadera.

El término "falla secundaria" al tratamiento ha sido muy discutido. Los informes publican una frecuencia que oscila del 5 al 30 por ciento. Esta variabilidad depende de la diferente programación en los estudios y sobre todo pensamos que más frecuentemente se trata de una "falla" verdadera del medicamento².

Se acepta como "falla secundaria" cuando el paciente ha tenido buena respuesta inicial con las sulfanilureas y tiempo después "falla"

* Profesor titular de Clínica de Endocrinología. Facultad de Medicina, UNAM.

** Coordinador de la Oficina de enseñanza de la Facultad de Medicina, UNAM. en el Hospital Juárez.

en su acción hipoglucemiante. Se piensa que este fenómeno es debido a que el organismo después de recibir la sulfanilurea durante largo tiempo, aumenta su capacidad para degradar el compuesto. La "falla" usualmente no se debe a resistencia de las células beta para producir insulina. La experiencia, ha enseñado que la "falla secundaria" se presenta en enfermos que requerían dosis elevadas de insulina antes de recibir las sulfanilureas y también los enfermos en los que se necesitaron elevadas dosis iniciales de tolbutamida^{5, 7, 8}.

En el presente estudio se presentan las observaciones en 40 pacientes diabéticos con "falla secundaria" a tolbutamida, a los cuales se les prescribió otro fármaco derivado de las sulfanilureas* en combinación con otra droga hipoglucemiante de naturaleza distinta**^{4, 6}.

MÉTODO Y MATERIAL

1. Se seleccionaron 40 pacientes diabéticos exclusivamente de la práctica privada:

a) 20 enfermos habían presentado falla secundaria verdadera a la tolbutamida.

b) 20 enfermos habían demostrado pobre respuesta hipoglucemiante a la dosis habitual de sostenimiento de tolbutamida.

c) En todos los pacientes la diabetes apareció después de los 35 años. La mayor parte de los enfermos estuvo en la edad de 40 a 60 años, 8 pacientes sobrepasaron los 60 años de edad y 2 enfermos tuvieron 71 y 73 años respectivamente.

En relación con el sexo, 25 fueron mujeres y 15 hombres. La duración de la diabetes osciló de 5 a 15 años.

d) El peso de los enfermos estaba alrededor del peso deseable y en ningún enfermo había alguna otra enfermedad asociada o concomitante aparente.

e) Todos los enfermos recibieron instrucción adecuada en diabetes, fueron cooperadores y puede decirse que siguieron la dieta razonablemente bien.

f) La "falla secundaria" se observó de 5 a 6 meses antes de incluir al paciente en este programa.

* Cloropropamida.

** Fenformín.

3. Los estudios de laboratorio* practicados, consistieron en glucemia de ayunas y glucemia post-prandial de 2 horas (Nelson-Somogyi), cada semana durante 4 semanas y posteriormente una vez por mes.

Los pacientes practicaron sus exámenes de orina investigando presencia de glucosa y acetona diariamente antes de cada comida. En todos los enfermos se practicó también biometría hemática, urea, bilirrubina directa.

4. Los enfermos fueron examinados cada semana durante 4 semanas y cada mes posteriormente. El estudio se prolongó hasta el tiempo de esta revisión del modo siguiente:

20 enfermos	24 - 26 meses
6 enfermos	12 - 24 meses
10 enfermos	6 - 12 meses
4 enfermos	Menos de 6 meses

5. Se utilizó cloropropamida limitando la dosis máxima a 500 miligramos, combinada con fenformín a dosis máximas de 100 mg. Dosis usual 125 a 250 mg. de cloropropamida y 50 a 100 mg. de fenformín.

6. Se consideró que este procedimiento de tratamiento había fracasado cuando las cifras de glucemia no se sostuvieron en los márgenes seguidos por el siguiente criterio:

CRITERIO DE CONTROL	BUENO		REGULAR		MALO	
	Glucemia	Glucosuria	Glucemia	Glucosuria	Glucemia	Glucosuria
Relación con la comida						
Ayunas	110	0 - ±	150	± - +	resto	resto
Post-prandial	150	± - +	170	+	resto	resto

RESULTADOS

En los 40 enfermos que recibieron la combinación de cloropropamida y fenformín se observaron los siguientes resultados:

* Laboratorios del Hospital Francés.

25 pacientes (62.5%) tuvieron su resultado satisfactorio y recibieron la combinación de drogas orales hasta la actualidad.

5 pacientes (12.5%) no respondieron favorablemente desde un principio; se consideraron "Fallas primarias" y actualmente reciben insulina.

6 pacientes (15%) inicialmente respondieron bien al tratamiento pero 2-3 meses después el control no fue adecuado y también fueron controladas con insulina.

En 4 pacientes (10%) el tratamiento se suspendió, por diversas razones: 1 enfermo tuvo un accidente vascular cerebral y falleció; 1 enfermo que operaron de urgencia de un cuadro abdominal agudo y 2 pacientes no regresaron a consulta.

Cinco pacientes tuvieron molestias al ingerir alcohol a pesar de las indicaciones que se les hizo antes de iniciar la medicación.

Respecto de la biometría hemática, química sanguínea, bilirrubina, no se observó modificación en ningún enfermo.

COMENTARIOS

1. Se piensa que las pequeñas modificaciones en las cadenas laterales de la sulfanilurea tienen importante influencia en la acción hipoglucemiante así como en las manifestaciones de intolerancia.

2. La cloropropamida (1 propil-3-3-clorobenzenosulfanilurea) produce mayor hipoglucemia que la tolbutamida (1-butil-3-p-tolilsulfonilurea) pero sus efectos colaterales son también mayores.

3. La frecuencia de fallas secundarias a la tolbutamida es variable de acuerdo a los informes y eso depende en gran parte de la variabilidad de los estudios.

4. La mala selección del enfermo, la instrucción en diabetes y la cooperación, pueden ser causas importantes de fracaso más que reales "fallas secundarias".

5. Sin embargo, un grupo de enfermos diabéticos que reciben tolbutamida, pueden presentar falla secundaria.

6. La combinación de cloropropamida y fenformín ha demostrado ser útil en el manejo de estos enfermos.

7. El mecanismo de acción hipoglucemiante del fenformín puede decirse que continúa desconocido.

No se han demostrado manifestaciones tóxicas severas y las manifestaciones de intolerancia digestiva han disminuido con la preparación en cápsulas de acción retardada.

8. La combinación de cloropropamida y fenformín ha demostrado ser útil en un grupo de 40 enfermos diabéticos que tuvieron "falla secundaria" a tolbutamida.

9. Las manifestaciones indeseables de la combinación de fármacos hipoglucemiantes pueden modificarse haciendo ajustes cuidadosos en la dosificación.

REFERENCIAS

1. Tittle C. Roberto, J. H. Kerr: *Treatment of diabetic patients with chlorpropamide after secondary failure on tolbutamide*. Current Therapeutic Research. Clinical and Experimental 7; 5: 297 (1965).
2. Rodríguez R. Rafael: *Nuevos compuestos para el tratamiento oral de la diabetes*. La Prensa Médica Mexicana. 3: 139-144 (1962).
3. Bloch, J., and Dendhardt, A.: *Advantages and Disadvantages in Shifting Patients from Tolbutamide to Chlorpropamide*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74: 954 (1959).
4. Camerini-Davalos, R., Lozano-Castañeda, O., and Marble, A.: *Five years Experience with Tolbutamide*. Diabetes. 11 (Supplement): 74, (1962).
5. Hadden, D. R., Montgomer, D. A. D., and Weaver, J. A.: *Long Term Experience with Chlorpropamide in Diabetes Mellitus*. Diabetes 11: 91 (1962).
6. Krall, C. P., and Bradley, R. F.: *Secondary Failures in the Treatment of Diabetes Mellitus with Tolbutamide*. Diabetes. 11 (Supplement): 88, (1962).
7. Moss, J. M., De Lawter, D. E., and Canary J. J.: *Results of the Treatment with Tolbutamide of 200 Diabetic Patients: A discussion of Secondary Failure*. Ann. Int. Med. 50: 1407 (1959).