

DEPARTAMENTO DE FARMACOGNOSIA Y FARMACODINAMIA
FACULTAD DE FARMACIA

Prof. Dr. J. CABO TORRES

ESTUDIO COMPARATIVO DE FARMACOS ANTIDIABETICOS
ORALES.—III. ACTIVIDAD ANTIHIPERGLUCEMIANTE
FRENTE A LA SOBRECARGA ENDOVENOSA DE GLUCOSA

CABO, J.; BRAVO, L.; MARHUENDA, E. y RISCO, S.

RESUMEN

En el presente trabajo se compara la actividad antihiperglucemiante, frente a sobrecarga endovenosa de glucosa, de los treinta y dos antidiabéticos orales comercializados en nuestro país; empleándose conejos como animal de experimentación.

Se ha realizado el estudio con dosis diferentes y administrando el fármaco antes de la sobrecarga de glucosa, así como simultáneamente a ella.

SUMMARY

The antihyperglucemic activity of the thirty two oral antidiabetic commercialized in Spain toward an endovenous overdose of glucose has been studied and compared, using rabbits as experimentation animals.

The study has been carried out using two different doses and administering the drug either before the overdose of glucose or simultaneously with it.

I.—INTRODUCCION

En anteriores trabajos (1 y 2) se realizó un estudio comparativo de la actividad hipo- y antihiperglucemiante a la sobrecarga oral de glucosa, de antidiabéticos orales comercializados en nuestro país. En el presente trabajo y como complemento de

los anteriores estudiaremos la actividad antihiperglucemiante frente a la sobrecarga endovenosa de glucosa.

Para ello y a semejanza de lo realizado en un trabajo precedente (2), se realizan dos tipos de experiencias:

- a) Administración simultánea del fármaco y de la sobrecarga de glucosa.
- b) Administración previa del fármaco.

II.—MATERIAL Y METODOS

II. 1.—*Animal de experimentación.*

Conejos ,de ambos sexos, con un peso comprendido entre 1,5 y 2,7 kg. y con valores de glucemia que oscilan entre 80 y 120 mg/100 ml. Los animales se mantienen en ayuna durante 16 horas (3, 4, 5, 6 y 7).

Todas las determinaciones se realizan sobre 20 conejos.

II.2.—*Técnica de extracción de sangre*

La extracción de sangre se realiza por punción en la vena marginal de la oreja (8, 9, 10 y 11).

II. 3.—*Técnica de determinación de glucemia.*

Empleamos la técnica de Hultman a la O-toluidina, modificada por Cabo y Villamor (12).

II.4.—*Dosis del fármaco*

A semejanza de los trabajos anteriores, utilizamos dos dosis de cada fármaco:

- a) Dosis tipo (D. T.) 5 mg/kg de animal.
- b) Dosis terapéutica animal (D. t. a)— Calculada a partir de la dosis terapéutica humana (1).

II.5.—*Fármacos utilizados.*

Han sido los mismos y designados con la misma clave que en los trabajos precedentes (1 y 2).

A continuación y para mejor comprensión de los resultados obtenidos, repetimos dicha clave.

Sulfonilurea	S
Clorpropamida	Cl
Tolbutamida	Tb
Glibenclamida	Gbc
Acetohexamida	A
Glipentida	Gpt
Glipicida	Gpc
Carbutamida	Ca
Gliciclamida	Gcc
Tolazamida	Tz
Glicacida	Gca
Glibornurida	Gbn
Guanidinas	G
Butformina	B
Fenformina	F

Cuando dentro de un grupo químico existen varios preparados comerciales, le hemos asignado un número a continuación de la clave que designa su composición química.

II.6.—*Hiper glucemia experimental*

Para conseguir la hiper glucemia experimental se le inyecta a cada animal 1 g de glucosa por kg. de peso, de una solución apirógena e isotónica al 30%, en la vena marginal de la oreja opuesta a la utilizada para la extracción de sangre.

La glucemia se determina en el momento de administrar la glucosa (glucemia basal) y cada quince minutos, hasta un total de seis determinaciones.

II.7.—*Valoración de la actividad antihiper glucemiante*

Se expresa la actividad antihiper glucemiante por el descenso de glucemia, expresado en tanto por ciento, en los animales tratados respecto a la curva normal de glucemia del lote testigo.

II.7.1.—*Administración simultánea del fármaco y sobrecarga glucídica*

Como los fármacos se administran por vía oral y la actividad de éstos no se detecta a los 15', la acción antihiper glucemiante frente a la sobrecarga de glucosa se mide en t_2 (30'), a

pesar de no ser el momento de máxima hiperglucemia provocada por la sobrecarga glucídica.

II.7.2.—Administración previa del fármaco

La administración del fármaco se realiza previa a la sobrecarga de glucosa, una vez conocido el momento de máxima actividad hipoglucemiante de cada fármaco (1).

La actividad antihiperglucemiante se expresa por el descenso porcentual que se produce en t_2 (30'), respecto a la curva normal de sobrecarga de glucosa.

III.—RESULTADOS

III.1.—Hiperglucemia experimental

La media de los resultados obtenidos con los animales que componen el lote testigo y que recibieron la sobrecarga de glucosa por vía endovenosa, sin ser sometidos a ningún otro tratamiento, fueron los siguientes:

t_0 basal:	104,70 ± 3,07 mg/100 ml.				
t_1 (15'):	155			...	48,4%
t_2 (30'):	133,61 ± 5,24 mg/100 ml.	"	"	...	27,6%
t_3 (45'):	101,14 ± 4,85 mg/100 ml.	"	"	...	-3,4%
t_4 (60'):	96,06 ± 13,18 mg/100 ml.	"	"	...	-8,3%
t_5 (75'):	98,98 ± 8,17 mg/100 ml.	"	"	...	-6,0%
t_6 (90'):	103,35	"	"	...	-1,3%

El estudio de estos valores nos muestra que:

—La hiperglucemia, tras la administración de glucosa por vía intravenosa, alcanza ya a los 15' valores equiparables a los logrados a los 30' de administrada la glucosa por vía oral (2), hiperglucemia que aquí representa un 48,4% de incremento respecto a la basal.

—A los 30' aún se mantiene este estado hiperglucémico, representado por un incremento del 27,6%.

—Tras estos valores se produce una pequeña hipoglucemia, que se mantiene en las muestras de sangre tomada a los tiempos restantes.

III.2.—Administración simultánea de fármaco y glucosa

Los resultados obtenidos en estas experiencias, calculado el poder antihiperglucemiante según quedó descrito, han sido los siguientes:

Fármacos	Actividad en t ₂		Acción D.t.a.	
	D.T.	D.t.a.	Acción	D.T.
"S-Cl-1"	60.1%	64.8%		1.1
"S-Cl-2"	31.3%	34.3%		1.1
"S-Cl-3"	58.6%	59.8%		1.0
"S-Cl-4"	47.2%	52.2%		1.1
"S-Cl-5"	35.5%	36.7%		1.0
"S-Tb-1"	28.6%	64.0%		2.2
"S-Tb-2"	19.1%	30.7%		1.6
"S-Tb-3"	35.2%	39.5%		1.1
"S-Tb-4"	64.9%	74.1%		1.1
"S-Tb-5"	24.5%	32.7%		1.3
"S-Tb-6"	14.9%	24.2%		1.6
"S-Gbc-1"	90.7%	34.9%		0.4
"S-Gbc-2"	66.7%	17.8%		0.3
"S-Gbc-3"	62.2%	16.8%		0.3
"S-Gbc-4"	64.4%	11.2%		0.2
"S-A-1"	35.8%	36.9%		1.0
"S-A-2"	13.6%	43.4%		3.2
"SGpt"	75.6%	26.8%		0.2
"S-Gpz"	49.1%	44.3%		0.9
"S-Ca"	45.5%	62.1%		1.4
"S-Gcc"	14.3%	37.5%		1.3
"S-Tz"	26.3%	48.4%		1.4
"S-Gca"	6.8%	33.1%		4.9
"S-Gbn"	45.3%	34.3%		0.8
"G-B"	7.7%	15.9%		2.1
"G-F-1"	0.4%	0.5%		1.2
"G-F-2"	2.3%	2.4%		1.0
"G-F-3"	—	4.1%		—
"G-F-4"	0.7%	4.0%		5.7
"G-F-5"	5.5%	9.6%		1.7
"G-F-6"	6.8%	2.4%		0.4
"G-F-7"	2.2%	4.0%		1.8

Como puede apreciarse, los preparados guanídicos de fenformina y butformina, que se situaron claramente a la cabeza como antihiperglucémicos cuando la sobrecarga de glucosa se administraba por vía oral (2), resultan prácticamente inactivos frente a la hiperglucemia producida por vía intravenosa.

Respecto a los once tipos de sulfonilurea restantes, ocho muestran una actividad disminuida: glicacida, glipicida, clorpropamida, carbutamida, gliciclámda, tolazamida, acetohexamida y glibornurida, de forma bastante acusada; la tolbutamida

no varia prácticamente y, por último, muestran su actividad aumentada las dos restantes: glipentida y glibenclamida.

Por lo demás, se sigue, como en los trabajos anteriores (1) (2), produciendo la heterogeneidad de resultados entre preparados farmacéuticos del mismo componente activo.

III.3.—*Administración previa del fármaco*

Los valores obtenidos con cada una de las dosis empleadas, calculados como quedó descrito, y la relación entre las acciones a una y otra dosis han sido las siguientes:

Fármacos	Acción		Acción D.t.a.	
	D.T.	D.t.a.	Acción	D.T.
"S-C1-1"	62.4%	105.7%		1.7
"S-C1-2"	57.1%	76.9%		1.3
"S-C1-3"	83.9%	85.1%		1.0
"S-C1-4"	83.3%	99.0%		1.2
"S-C1-5"	77.8%	83.4%		1.1
"S-Tb-1"	60.1%	72.4%		1.2
"S-Tb-2"	60.4%	69.6%		1.2
"S-Tb-3"	53.8%	69.8%		1.3
"S-Tb-4"	54.9%	80.6%		1.5
"S-Tb-5"	48.3%	58.1%		1.2
"S-Tb-6"	62.5%	59.6%		1.0
"S-Gbc-1"	103.0%	71.5%		0.7
"S-Gbc-2"	94.5%	57.7%		0.6
"S-Gbc-3"	74.1%	48.0%		0.6
"S-Gbc-4"	90.5%	60.4%		0.7
"S-A-1"	43.5%	71.6%		1.6
"S-A-2"	48.5%	73.5%		1.5
"S-Gpt"	107.8%	75.5%		0.7
"S-Gpc"	102.3%	93.3%		0.9
"S-Ca"	61.0%	63.0%		1.0
"S-Gcc"	45.0%	70.2%		1.6
"S-Tz"	44.9%	59.5%		1.3
"S-Gca"	99.0%	108.2%		1.1
"S-Gbn"	37.4%	29.1%		0.8
"G-B"	11.1%	3.3%		0.3
"G-F-1"	25.3%	28.0%		1.1
"G-F-2"	—	—		—
"G-F-3"	19.2%	20.5%		1.1
"G-F-4"	10.6%	15.5%		1.5
"G-F-5"	6.8%	19.0%		2.7
"G-F-6"	12.7%	19.0%		1.5
"G-F-7"	13.6%	20.0%		1.5

A semejanza de lo sucedido en la experiencia anterior, los ocho preparados guanidínicos se sitúan en los últimos lugares, mostrando muy escasa actividad, a diferencia de lo que ocurría en los ensayos de producción de hiperglucemia por vía oral (2), en los que se mostraban muy activos.

En cuanto a las sulfonilureas, excepto la glicacida, que ve incrementada su potencia, las demás disminuyen.

Se siguen apreciando fluctuaciones, a veces marcadas, entre los preparados que contienen igual componente activo.

IV.—CONCLUSIONES

1) Frente a la sobrecarga de glucosa por vía intravenosa, en general, las sulfonilureas muestran una marcada acción antihiperglucemiante.

2) Esta actividad es superior cuando la administración de los fármacos se realiza previamente a la sobrecarga de glucosa que cuando se hizo simultáneamente.

3) Las guanidinas se muestran casi inactivas como antihiperglucemiantes cuando la sobrecarga de glucosa se ha realizado por vía intravenosa.

4) Se suele constatar dentro de cada grupo químico—cuando hay más de un preparado— diferencias cuali- y cuantitativas entre especialidades farmacéuticas, pese a contener el mismo componente activo y utilizar una misma dosis.

V.—BIBLIOGRAFIA

- (1) CABO, J.; JIMENEZ, J.; MARHUENDA, E.; RISCO, S.: "Estudio comparativo de fármacos antibiabéticos sintéticos orales.—I. Actividad hipoglucemiante".—XIV Cngreso Inter. Soc. Farm. Med. Latino, Valencia, 1980. (Pendiente de publicación).
- (2) CABO, J.; MARHUENDA, E.; NAVARRO, C.; RISCO, S.: "Estudio comparativo de fármacos antidiabéticos sintéticos orales.—II. Actividad antiherglucemiante frente a sobrecarga oral de glucosa".—XIV Congreso Inter. Soc. Far. Med. Latino, Valencia, 1980. (Pendiente de publicación).
- (3) MARHUENDA, E.: Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1975).
- (4) BALANSARD, G.; BOUKEF, K.: "Vegetales á activité hipoglucemiante en therapeutique".—Lyon Pharmaceutique, 26, 143 (1975).

- (5) RAKOTO RATSIMAMANGA, A., LOISEAU, A.: "Nouvelle contribution à l'étude de la action d'un principe hypoglycémiant mis en évidence lécorce d'Eugenia jambolanda (Myrtacees) sur l'hyperglycémie provoquée du lapin normal et poursuite de sa purification".—C. R. Acad. Sc. Paris, 227, (20), 2220 (1973).
- (6) Farmacopea Española, IX ed., Madrid, 1954, pg. 779.
- (7) HOFFMAN, G.: "Abrid der laboratoriestierkunde" Verlag, Jena, 1961, pg. 109.
- (8) BÜRGI, W.: "Aspectos metodológicos de la determinación de glucemia".—Rev. Med. Suiza, 2, (14), 17 (1970).
- (9) FREUTZ, F. H.: "La evitación de errores en la química médica".—Das Anatliche Laboratorium, 15, (12), 570 (1969).
- (10) Farmacopea Francesa, VII ed., París, 416 (1949).
- (11) IBAÑEZ, R.: Michob. Esp., 1, 81 (1947).
- (12) CABO TORRES, J., VILLAMOR, M. C.: Pharmacia Mediterránea, VII, 71, (1968).