

Laboratorio de Fisiología General del C.S.I.C.
Facultad de Medicina
Valencia

Contribución al estudio de la acción hipoglucemiante del 3-amino-metilbenzolsulfonilciclohexilcarbamida

por
V. Antón

(Recibido para publicar el 25 de junio de 1960)

Dado el interés creciente alcanzado últimamente por ciertos fármacos que actúan de una forma u otra sobre el recambio glicídico, modificando en los animales de experimentación la cantidad de glucosa sanguínea hemos considerado, que pudiera tener cierto interés el estudio del 3-amino-4-metilbenzolsulfonilciclohexilcarbamida.

Para su estudio hemos partido de la dosis por kilogramo de quince miligramos, por ser ésta la primera que ensayamos con éxito en un primer lote de animales control, y pese a que es muy probable que otras dosis ya sean inferiores o superiores a la utilizada, sean quizá, más óptimas, dado el carácter del presente trabajo cuya única aspiración es comparar una dosis efectiva, por distintas vías en condiciones diversas con respecto al metabolismo hidrocarbonado alterado intencionadamente en los animales de experimentación y no la persecución, ni de las dosis tóxicas, ni la más efectiva, pues consideramos que sería tanto como adentrarnos en el campo farmacológico.

Material y métodos

Para la realización de este trabajo hemos utilizado un total de 34 perros, los cuales han sido distribuidos en la siguiente

forma : 18 normales : a los cuales a 11 se les administró el fármaco por vía rectal, y a los 7 restantes por vía oral. 10 aloxanizados : a 6 de los cuales les hemos administrado el producto por vía rectal y a los otros 4 por vía oral. Y, finalmente, 6 páncreoprivos, a los que les hemos dado el producto por vía rectal.

La pauta general seguida para la preparación del fármaco ha sido la de disolver los 15 mg por kilogramo de peso en un volumen de agua que oscilaba entre 100 y 150 c.c., en caliente, mediante la adición de una pequeña cantidad de bicarbonato sódico con el fin de facilitar la disolución.

Los animales de experimentación han permanecido en ayunas 24 horas antes de la administración del fármaco, así como la totalidad del tiempo transcurrido desde su administración a la última toma de sangre, permitiéndoseles únicamente ingerir agua durante todo este tiempo. Difieren de esta pauta general los animales páncreoprivos, ya que a éstos se les administraba por vía parenteral, dos veces al día, 200 c.c. de suero fisiológico, al cual se le adicionaban 200.000 u.i. de penicilina (no permitiéndoles, a partir de la extirpación pancreática, la ingestión de agua por vía oral durante el tiempo que duraba la experiencia).

Las tomas de sangre han sido realizadas a las cuatro, seis y ocho horas, ya que de esta forma los resultados pueden ser cotejados con los obtenidos en nuestros anteriores trabajos empleando otras sulfamidas o productos hipoglucemiantes.

Para la administración del fármaco por vía oral hemos empleado una sonda esofágica, y cuando hemos utilizado la vía rectal lo hemos realizado con una sonda uretral de caucho, la cual ha quedado colocada unos 25 minutos, con el fin de evitar que el producto pudiera ser expulsado por el animal.

Las tomas de sangre han sido realizadas en femoral (arteria o vena indistintamente, ya que las diferencias glucémicas son muy pequeñas, según hemos podido comprobar en nuestros anteriores trabajos).

En todos los animales se ha efectuado una toma de sangre anterior a la administración del producto, para poder utilizarla como patrón de comparación.

La dosis de fármaco utilizada en todos los animales ha sido la de 15 mg por kilogramo de peso del animal.

El micrométodo utilizado para las determinaciones glucémicas ha sido el de Hagedorn-Jensen.

Los perros aloxanizados lo fueron a la dosis de 70 a 75 mg por kilogramo, de la firma comercial Merck, siguiendo la téc-

nica de su disolución en 10 ó 15 c.c. de agua destilada y su inyección rápida por safena.

Las técnicas operatorias seguidas para las pancreotomías totales han sido las de LE PLAY y MARKOWITZ, y la anestesia empleada la cloralosa de la firma comercial Kuhlmann, preparada a la dosis de 1 dg por kilogramo de peso, disuelto en 10 c.c. de suero fisiológico y calentando la dilución al baño de maría. En estos animales se han dejado transcurrir cuarenta y ocho horas desde la operación hasta la administración del fármaco, por ser este el tiempo mínimo indispensable para la estabilización de su glucemia, habiéndoles administrado por vía parenteral 100 c.c. de suero fisiológico dos veces al día, junto con 400.000 u.i. de penicilina sódica.

* * *

Deseo expresar, en primer término, mi agradecimiento a los *Laboratorios Made, S. A.* la beca que me concedió para la realización del presente trabajo. Igualmente mi reconocimiento a los *Establecimientos Kuhlmann* por la cloralosa gentilmente facilitada para la anestesia de los animales, así como a los *Laboratorios Boehringer* por el fármaco suministrado para estas experiencias.

De igual forma deseo quede constancia de mi mayor agradecimiento a los señores alumnos internos supernumerarios de esta Cátedra: señores Gandía, García-Conde, Terrada, González Orriols, Sopena, López-Gómez, Corts, Piquer y Pacheco por la colaboración desinteresada que me han prestado.

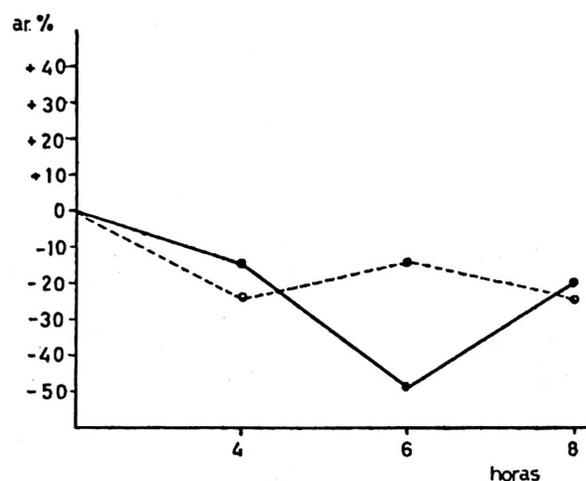
Resultados

Los resultados obtenidos se recogen en las gráficas y cuadros adjuntos. Las primeras expresan en tantos por ciento los ascensos o descensos del lote de animales correspondientes a la misma. Y en los cuadros pueden seguirse las incidencias habidas en cada animal tras de la administración de la correspondiente dosis de fármaco.

En la gráfica núm. 1 podemos comparar en perros normales las diferencias acaecidas en la administración del producto por vía oral (tabla I) y rectal (tabla II), que corresponde a un descenso de un 15 % a las 4 horas frente a un 24 % en la vía rectal. A las 6 horas existe un descenso de un catorce por cien en la vía rectal y un cuarenta y nueve por cien en la oral y a las 8 horas un descenso casi de la misma cuantía en ambas vías, correspondiendo un veinticinco a la rectal y un veinte por cien a la oral.

En la gráfica núm. 2 (tablas III y IV), que corresponde

a perros aloxanizados, vemos que el producto actúa con mucha mayor intensidad, durante todo el tiempo que dura la experiencia por vía oral que por rectal. De tal forma que a las cuatro horas existe un descenso de un treinta y cinco por cien en la vía oral frente a un siete por cien en la rectal. A las seis horas



Gráfica 1. — Variaciones (%) de la glucemia, consecuentes a la administración de Metahexamid (15 mg/Kg) por vía oral (trazo continuo) y por vía rectal (trazo discontinuo) en perros normales.

TABLA I

Efecto del Metahexamid administrado por vía oral (dosis: 15 mg/Kg.) sobre la glucemia de perros normales.

N.º Perro	Glucemia (gr/l)			
	Normal	4 horas	6 horas	8 horas
1	0,88	0,52	0,38	0,52
2	1,00	1,10	0,56	1,18
3	1,37	1,58	0,49	0,91
4	0,88	0,77	0,43	1,00
5	0,84	0,82	0,51	0,68
6	1,05	0,75	0,70	0,75
7	0,82	0,38	0,44	0,52
Valores medios	0,97	0,83	0,50	0,78
Variaciones de la glucemia respecto a la normal		-15 %	-49 %	-20 %

TABLA II

*Efecto del Metahexamid administrado por vía rectal (dosis 15 mg/Kg.)
sobre la glucemia de perros normales.*

Perro N.º	Glucemia (gr/l)			
	Normal	4 horas	6 horas	8 horas
1	0,83	0,50	0,68	0,43
2	0,84	0,54	0,70	0,36
3	0,98	0,83	0,83	0,87
4	0,80	0,85	0,65	0,55
5	0,93	0,58	1,47	0,49
6	0,84	0,71	0,89	0,85
7	0,91	0,59	0,75	0,08
8	0,89	0,94	1,03	0,70
9	0,93	0,64	0,44	0,68
10	1,22	0,68	0,48	0,54
11	0,92	0,86	0,78	1,11
Valores medios	0,91	0,70	0,79	0,69
Variaciones de la glucemia respecto a la normal		—24 %	—14 %	—25 %

TABLA III

*Efecto del Metahexamid administrado por vía oral (dosis: 15 mg/Kg.)
sobre la glucemia de perros aloxanizados.*

Perro N.º	Glucemia (gr/l)			
	Normal	4 horas	6 horas	8 horas
1	3,63	1,54	1,36	1,54
2	2,84	1,91	1,82	1,65
3	2,18	1,43	1,41	1,13
4	3,60	3,17	3,00	2,75
Valores medios	3,06	2,01	1,89	1,76
Variaciones de la glucemia respecto a la normal		—35 %	—38 %	—43 %

TABLA IV

Efecto del Metahexamid administrado por vía rectal (dosis 15 mg/Kg) sobre la glucemia de perros aloxanizados.

Perro N.º	Glucemia (mg/l)			
	Normal	4 horas	6 horas	8 horas
1	3,83	1,46	1,75	2,15
2	2,04	2,08	1,84	1,86
3	2,04	3,78	3,46	2,84
4	5,84	4,97	5,83	5,51
5	3,28	2,64	2,54	3,34
6	2,04	2,78	2,82	3,00
Valores medios	3,17	2,95	3,04	3,11
Variaciones de la glucemia respecto a la normal		-7 %	-4 %	-2 %

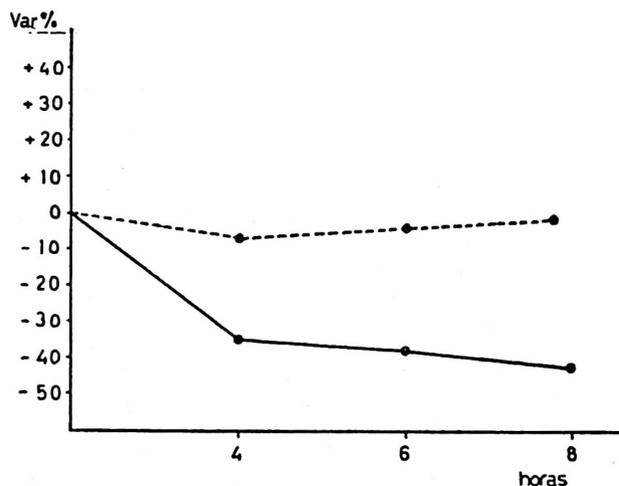
TABLA V

Efecto del Metahexamid administrado por vía rectal (dosis 15 mg/Kg.) sobre la glucemia de perros pancreoprivos.

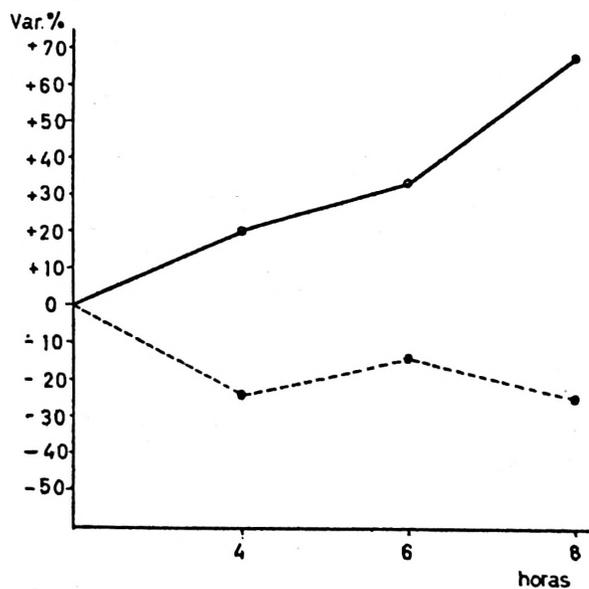
Perro N.º	Glucemia (gr/l)			
	Normal	4 horas	6 horas	8 horas
1	2,88	5,30	4,44	7,70
2	2,80	4,32	4,41	5,31
3	3,32	3,46	5,68	6,44
4	2,50	2,30	2,38	2,74
5	3,56	3,08	3,84	4,04
6	3,22	3,54	3,44	4,50
Valores medios	3,04	3,66	4,04	5,12
Variaciones de la glucemia respecto a la normal		+20 %	+33 %	+68 %

aumenta ligeramente este descenso en la oral con un treinta y ocho por cien, siendo en este mismo tiempo de un cuatro en la otra vía. Y finalmente, a las ocho horas alcanza su máximo descenso en la vía oral con un cuarenta y tres por cien, siendo mínimo en la otra vía con un dos por cien solamente.

En la gráfica núm. 3 (tabla V) que inserta los resultados de los animales páncreoprivos, hemos insertado otra correspondiente a perros normales a los cuales se les había administrado el fármaco por la misma vía rectal con el fin de poder cotejar



Gráfica 2. — Variaciones (%) de la glucemia, consecuentes a la administración de Metahexamid (15 mg/Kg) por vía oral (trazo continuo) y por vía rectal (trazo discontinuo) en perros aloxanizados.



Gráfica 3. — Variaciones (%) de la glucemia, consecuentes a la administración de Metahexamid (15 mg/Kg) por vía rectal en perros páncreoprivos (trazo continuo) y en perros normales (trazo discontinuo).

con más comodidad los resultados. (Esta segunda corresponde a la vía rectal de la gráfica núm. 1.)

Vemos que en los animales privados del páncreas, al igual que nos sucedía en nuestros anteriores trabajos (véase bibliografía) este producto, como los anteriormente ensayados por este Instituto de Fisiología, no solamente no rebajan la glucemia sino que, por el contrario, la ascienden. Así observamos a las 4 horas un ascenso de un veinte por cien, junto a un descenso de un veinticuatro en los animales normales. A las seis horas un ascenso de un treinta y tres por cien frente a un catorce. Y, por último, a las ocho horas el ascenso máximo de un sesenta y ocho por cien contrastando con el descenso máximo en los normales de un veinticinco.

Discusión

A la vista de las gráficas deducimos que en los perros normales a las cuatro horas de administrado el fármaco, el efecto hipoglucemiante es superior por la vía rectal a la oral, sucediendo lo contrario a las seis horas e igualándose prácticamente este efecto a las ocho horas.

Sin embargo, en los animales aloxanizados en todo momento se manifiesta muy superior el efecto del fármaco sobre la glucemia, en la vía oral a la rectal y desde luego con un efecto hipoglucemiante muy superior a todas las ensayadas por nosotros en anteriores trabajos.

Por lo que respecta a los animales privados de páncreas, desgraciadamente en nada hemos conseguido con esta nueva substancia ensayada corregir o atenuar la hiperglucemia consecutiva a la extirpación de la glándula.

De todo lo anteriormente reseñado, podemos deducir dos conclusiones :

1.ª Que en los animales normales la vía oral y rectal tienen su máxima acción de una forma alternante, es decir, máxima la rectal a las cuatro horas comparada con la otra vía y a la inversa a las seis horas.

2.ª En los animales aloxanizados, resulta mucho más efectiva en todo momento la vía oral a la rectal.

Resumen

Se estudia la acción que sobre el recambio glucídico posee el 3-amino-4-metilbenzolsulfonilciclohexilcarbamida, administrado por vía oral y rectal en perros normales y diabéticos.

Se administra el fármaco a la dosis de quince miligramos por kilogramo, dosis esta, quizá no la más efectiva y cuyo empleo fue motivado por ser la primera ensayada y que demostró un marcado efecto sobre la glucemia, motivo este por el que continuamos empleándola en estas experiencias.

Las tomas de sangre se realizaron a las cuatro, seis y ocho horas de la administración del producto.

Los resultados se recogen en las gráficas adjuntas expresados en tantos por ciento, acompañándose los cuadros correspondientes para poder analizar separadamente los animales motivo del experimento.

Del análisis de las gráficas podemos deducir que en los animales normales, a las cuatro horas de administrado el fármaco, el efecto hipoglucémico es superior en la vía rectal a la oral, sucediendo lo contrario a las seis horas y prácticamente igualándose a las ocho.

En los animales aloxanizados, se manifiesta en todo momento la acción hipoglucemiante muy superior en la vía oral a la rectal y con una acción de este fármaco muy superior a los ensayados anteriormente por nosotros en nuestros anteriores trabajos.

En los animales carentes de páncreas no hemos conseguido alterar la hiperglucemia consecutiva a la extirpación con este nuevo fármaco.

Summary

A contribution to the study of the hypoglycemic action of 3-amino-4-methyl-benzolsulfonilciclohexilcarbamide

We study the action which 3-amino-4-methylbenzolsulfonilciclohexilcarbamide has over the carbohydrate exchange when given orally and rectally to normal and diabetic dogs.

The drug is administered at doses of 15 mg per Kg of weight.

The blood samples were taken four, six and eight hours after the administration of the drug.

In normal animals (Graphic 1, Tables I and II) four hours after the administration of the drug, the hypoglycemic effect is greater in the rectally over the orally treated, being it the opposite after six hours and practically equal after eight hours.

In the aloxanized animals (Graphic 2, Tables III and IV), the hypoglycemic action is clearly superior orally over the rectal administration and with an action superior to that obtained with other drugs previously tested by us in other works.

In the pancreatectomized animals (Graphic 3, Table V), we have not been able to change the hyperglycemia, due to the extirpation, with this new product.

Bibliografía

- (1) ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **15**, 91, 1959.
- (2) ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **14**, 9, 1958.
- (3) ANTÓN, V., y GONZÁLEZ-REY, M.: *IV Jornadas Bioquímicas Latinas*. Montpellier, 1957.
- (4) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **14**, 17, 1958.
- (5) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **14**, 119, 1958.
- (6) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **14**, 1958.
- (7) GONZÁLEZ-REY, M. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **13**, 9, 1957.
- (8) GONZÁLEZ-REY, M. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **13**, 195, 1957.
- (9) LOUBATIERES, A.: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957.
- (10) MARCO, V. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **15**, 119, 1959.