

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

Acción combinada insulín-sulfamídica sobre la glucemia en perros normales

por

V. Antón y J. V. Bori

(Recibido para publicar el 12 de mayo de 1968)

Desde la aparición de las sulfamidas hipoglucemiantes y su ulterior aplicación con fines terapéuticos, se puede observar que asociadas a la medicación clásica de insulina en sujetos diabéticos, eran capaces de reducir en forma notable las dosis que anteriormente se utilizaban de hormona para mantener a dichos enfermos compensados en su metabolismo glucídico.

De todos los estudios de las sulfamidas hipoglucemiantes realizados hasta el presente por las distintas escuelas de Fisiología, son tres los conceptos que han prevalecido en cuanto a su posible mecanismo de acción: la escuela francesa que apunta hacia un estímulo y neoformación de células beta elevando así el nivel de insulina en sangre. La escuela alemana sugiere una acción inhibitoria sobre la insulina sanguínea; y, finalmente, aquellos que creen en una potencialización de la insulina endógena por acción de las sulfamidas hipoglucemiantes.

Como quiera que hasta la fecha, al menos en clínica, no han sido utilizadas ambas sustancias en inyección conjunta por vía venosa se ha estimado que pudiera ser

de interés el asociarla en perros normales anestesiados durante el tiempo que durase la experiencia con el fin de eliminar cualquier estímulo exógeno sobre el animal.

La sulfamida utilizada en el presente trabajo ha sido la N-(4-isopropoxibenzoil)-p-aminobenzol sulfamida (Geigy) que previamente habíamos estudiado su comportamiento en perros (1, 2).

Material y métodos *

Se han utilizado perros de ambos sexos, eliminando aquellas hembras que ofrecieran dudas acerca de una posible gestación, habiendo permanecido la totalidad de los animales en ayuno previo de 24 horas. El total de animales utilizados ha sido de 35, utilizándose éstos en la forma siguiente: 14 para la administración combinada de insulina y sulfamida; 13 para la admi-

* Deseamos expresar nuestro agradecimiento más sincero a nuestro A.T.S. Sr. V. Veintimilla por su valiosa y desinteresada ayuda que nos ha prestado, y al Ministerio de Educación y Ciencia por la ayuda concedida.

nistración de sulfamida, y 8 para la inyección de insulina.

Las dosis de fármacos empleadas han sido: para la insulina, un cuarto de unidad por kilogramo de peso (se ha empleado la insulina Wellcome de 20 U/ml) mediante las pertinentes diluciones en agua bidestilada. La sulfamida empleada ha sido la N-(4-insopropoxibenzoil)-p-aminobenzol sulfamida (sulfaproxilina), a la dosis de 1 mg/kg de peso en un volumen constante de 6 ml de agua bidestilada mediante la adición de 1 mg/kg de CO_3NH_4 para facilitar su disolución.

Cuando se administraban los dos fármacos combinados se tomaba la precaución de dejar enfriar a 35°C la disolución de sulfamida-bicarbonato, antes de añadir la insulina, con el fin de evitar su inactivación.

La metódica empleada ha sido la siguiente: se extraía una pequeña muestra de sangre de la safena con el fin de determinar su glucemia basal, inyectándose inmediatamente por la misma vía como anestesia 100 mg/kg de peso de cloralosa disuelta en 10 ml de suero fisiológico. Terminada esta operación, y después de un período de 15 minutos se les inyectaba por la misma vía el fármaco o fármacos motivo de estudio, tras lo cual se realizaban las tomas de sangre a los 30, 60 y 90 minutos de administrado el fármaco.

Las valoraciones del azúcar sanguíneo se efectuaban por el método de Hagedorn-Jensen.

Hay que aclarar que los intervalos de tiempo transcurridos entre las tomas de sangre eran tan pequeños, ya que nos obligaba a ello la anestesia, pues dichas tomas debían realizarse antes de que el animal empezase a recuperarse.

Resultados

Los resultados obtenidos se representan en la figura I, en la cual se representan los descensos (%) de la glucemia en los distintos grupos de animales utilizados.

Los descensos máximos se obtienen con la insulina a los 60 minutos de su administración (50%), siendo inferior este descenso (46%) a los 30 minutos, mientras que a los 90 es de sólo el 39%.

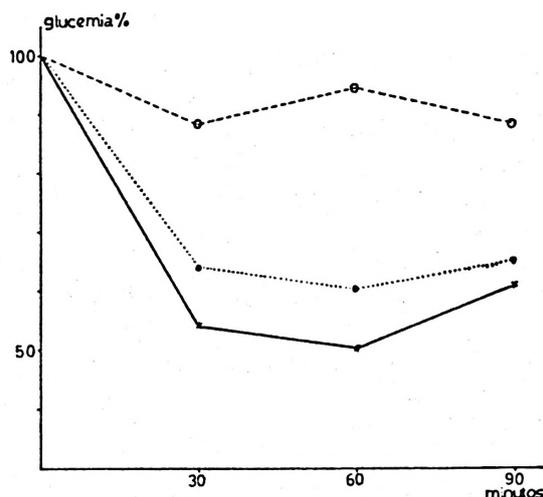


FIG. 1. Efecto hipoglucemiante de la insulina (—), de la sulfaproxilina (···) y de la asociación insulina-sulfaproxilina (— · —) administradas por vía intravenosa, en el perro.

Con la sulfaproxilina el descenso de menor cuantía se obtiene a los 60 minutos (6%), siendo iguales los descensos glucémicos a los 30 y 90 minutos (12%).

Finalmente, los resultados obtenidos con la combinación de la sulfamida e insulina se asemejan a los obtenidos por la insulina sola, si bien son de menor cuantía.

Discusión

Del análisis de las curvas de la figura I, llama la atención que la asociación insulina-sulfaproxilina, lejos de poseer una acción hipoglucemiante mayor que la que obtenemos si utilizamos la insulina sola, es menor que la obtenida con la hormona.

Sin embargo, contrasta el hecho de que

así como la insulina inyectada sin adición de la sulfamida actúa a los 90 minutos con mucha menos intensidad que a los 60 minutos, en la asociación de ambos fármacos ya sea porque su poder hipoglucémico sea inferior a los 60 minutos o bien porque la asociación de estos fármacos inhiban la respuesta contrarreguladora, o porque haya transcurrido el tiempo mínimo necesario para su potencialización, el hecho evidente es que a los 90 minutos se mantiene el nivel hipoglucémico alcanzado.

Nos hace pensar que esta acción sea debida a la sulfaproxilina porque coincide el hecho de que en la curva obtenida con esta sustancia sola da la sensación de que en los tiempos considerados, los máximos efectos se consiguen a los 30 y 90 minutos.

Estimamos que el presente hallazgo pudiera tener interés, porque si bien se resta propiedades hipoglucémicas a la insulina inyectada por vía venosa, a cambio obtenemos una mayor duración en la acción hipoglucémica de la misma.

Esta acción podría ser debida a varias causas: 1) A una sumación de insulina endógena a la exógena inyectada por la acción de la sulfaproxilina; 2) Porque exista una potenciación insulina-sulfamida y que ésta no comience a producirse hasta los primeros 60 minutos; 3) Porque la sulfaproxilina actúe inhibiendo el poder de respuesta de contrarregulación del organismo, y 4) Porque inhiba la acción hipoglucémica de la insulina y por tanto sea menor la respuesta a la misma, por parte del organismo permitiendo de esta forma, que si bien la acción hipoglucémica obtenida sea menor, a cambio el tiempo de duración sea más largo.

Resumen

Se estudia la acción combinada de la sulfaproxilina [N-(4-isopropoxibenzoil)-p-amino ben-

zol sulfamida] combinada con insulina introducida en la misma inyección por vía safena en perros normales con ayuno previo de 24 horas, así como la acción obtenida por separado de ambos fármacos a los 30, 60 y 80 minutos.

La mayor respuesta hipoglucémica se obtiene con la insulina sola, la menor con la sulfamida y una respuesta de menor cuantía que la obtenida con la insulina cuando se asocian ambos fármacos.

Estimamos de interés el hecho de que la inyección conjunta de ambos fármacos, si bien es de menor cuantía hipoglucémica, sin embargo, el poder de recuperación obtenido con la inyección de insulina sola, es mayor que cuando se asocian ambos productos. A este respecto se discuten varias hipótesis.

Summary

Combined Action of Sulfamidic-Insulin on Glucemia in Normal Dogs

The emergence of hypoglycemic sulfamides and their previous therapeutical applications, demonstrated that these pharmaceutical products were easily capable of reducing the doses of insulin used to treat some diabetic patients. On this basis, the follow experiment was carried out to study the effect of injecting normal dogs, jointly with insulin plus N-(4-isopropoxibenzoil)-p-amino-benzol sulfamide.

The dogs were fed prior to the experiment and maintained under chloraloseic anaestheses during the entire period of the experiment. Blood samples extracted from the dogs at 30, 60 and 90 minutes intervals during the experiment were analysed to determine its blood sugar content.

The doses utilized per kilogram of weight were as follows, 1 mg of sulfaproxiline, and a quarter unit of insulin.

A comparative study was performed on injecting both these drugs separately, and jointly, the results so obtained can be appreciated on the figure.

The curve obtained using both these drugs jointly, if anything, proved that they had a less effective hypoglucemic action than that obtained using insulin alone, with a decrease in capacity of the animal in returning to normal.

Bibliografía

1. GARCÍA-BLANCO, J., y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, **14**, 17, 1958.
2. ANTÓN, V., y BORI, J.: *R. esp. Fisiol.*, **23**, 75, 1967.