

Acción inotrópica de la tolbutamida y glipentida en aurícula aislada de cobaya

M. S. Sánchez-Casals y J. Morell-Mestre

Departamento de Farmacología
Laboratorios J. Uriach y Cía.
Barcelona - 13

(Recibido el 27 de abril de 1974)

M. S. SANCHEZ-CASALS and J. MORELL-MESTRE. *Inotropic Effect of Tolbutamide and Glipentide in Isolated Guinea Pig Atria*. Rev. esp. Fisiol., 30, 273-276. 1974.

The effects of tolbutamide and glipentide (a new oral hypoglycemic agent) on cardiac muscle contractility were studied in isolated guinea pig atria preparation.

The sulfonylurea drugs tested exhibit a significant positive inotropic effect. The smallest concentrations necessary to produce a response are 1×10^{-4} M for tolbutamide and 1×10^{-5} M for glypentide. The clinical and physiological signification of these results and its implications are discussed in the light of the reported increase in the incidence of cardiovascular complications in tolbutamide-treated diabetics.

Una de las más discutidas conclusiones del estudio realizado por el University Group Diabetes Program (U.G.D.P.) afirma la existencia de una mayor incidencia de mortalidad por accidente cardiovascular en los diabéticos tratados con tolbutamida que en los tratados con insulina o dieta sola (13).

Diversos estudios han tratado de explicar este hecho demostrando que la tolbutamida disminuye el flujo coronario en el corazón aislado de perro (5) e incrementa la contractibilidad de la aurícula aislada de conejo (9, 12) y del corazón aislado y perfundido de rata (3).

Estos resultados han servido para postular que, como consecuencia del aumento del esfuerzo cardíaco provocado por

la tolbutamida, se produce una demanda de oxígeno superior a la normal, circunstancia íntimamente relacionada con los accidentes isquémicos agudos (6).

Otras sulfonilureas ampliamente utilizadas en la terapéutica antidiabética (acetohexamida, cloropropamida y tolazamida) han demostrado poseer una similar acción inotrópica positiva sobre la aurícula aislada del conejo (7).

En el presente trabajo se estudia la acción de la glipentida, nueva sulfonilurea hipoglucemiante, sobre la contractibilidad del miocardio. La glipentida, que corresponde a la denominación química N-4-(beta-o-anisamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclopentilcarbamida, posee una actividad hipoglucemiante de 100 a 200 ve-

ces mayor que la tolbutamida tanto en animal de experimentación (10, 11) como en el hombre (2).

Material y métodos

Como animal de experimentación se utilizaron cobayas de ambos sexos y de un peso comprendido entre 500 y 600 g. Tras el sacrificio de los animales mediante un golpe en la nuca, se les extrajo el corazón separando seguidamente las aurículas del resto del tejido.

Inmediatamente después de la disección, las aurículas se montaron en un baño de órganos a 30° C que contenía 30 ml de solución fisiológica de la siguiente composición: NaCl 159 mM, KCl 56 mM, glucosa 5,5 mM, NaCO₃H 6 mM, CaCl₂ 1 mM, aireada continuamente por una corriente de oxígeno.

Una vez montada la preparación se aplicó sobre las aurículas una tensión de 1 g. La fuerza contráctil se registró mediante un transductor isométrico Statham, modelo UC-3 conectado a un polígrafo Beckman tipo RM.

En todas las experiencias se trabajó con las dos aurículas juntas, dejando que latieran espontáneamente sin aplicarles ningún tipo de estímulo. En estas condi-

ciones experimentales, las aurículas laten con una fuerza y ritmo constante durante más de 8 horas.

Las sulfonilureas en estudio se añadían al baño en solución acuosa a pH 7,4 y a intervalos de 15 minutos, realizándose durante este período de tiempo tres lavados consecutivos. Para cada concentración de sulfonilurea estudiada se emplearon un mínimo de cinco aurículas.

Resultados

En las condiciones experimentales expuestas, la tolbutamida y la glipentida presentan una clara acción inotrópica positiva.

El incremento máximo de contractibilidad se alcanza antes de los 5 minutos siguientes a la adición del fármaco (fig. 1), existiendo una clara relación dosis/efecto dentro del margen de concentraciones comprendido entre 1×10^{-4} M y 5×10^{-3} M de tolbutamida y 1×10^{-5} M y 5×10^{-4} M de glipentida. Concentraciones mayores de glipentida no aumentan sensiblemente la respuesta de las aurículas. A las mayores concentraciones indicadas, el incremento de contractibilidad es del $133,3 \pm 4,9$ % para la tolbutamida y del $158,5 \pm 8,2$ % para la glipentida (fig. 2).

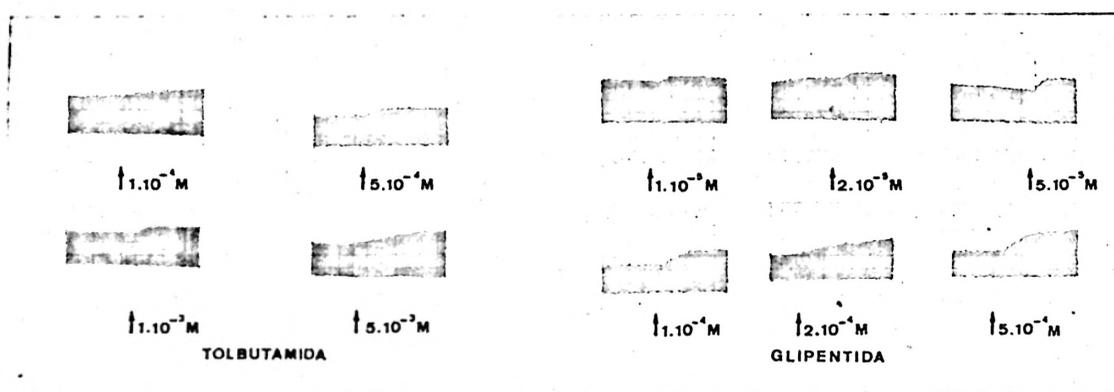


Fig. 1. Registro poligráfico de la respuesta típica de la aurícula aislada de cobaya frente a distintas concentraciones de tolbutamida y glipentida.

Los fármacos se añadían al baño en el punto indicado por †.

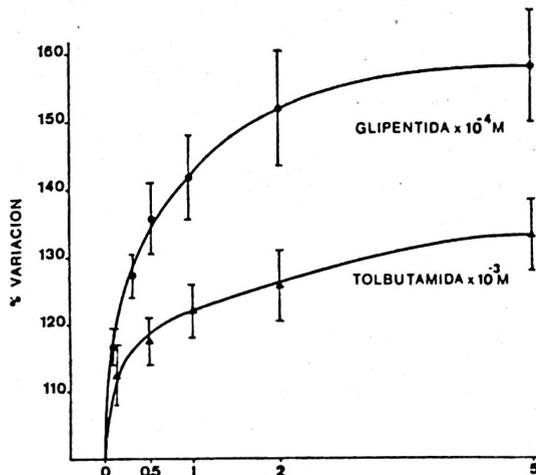


Fig. 2. Acción de concentraciones crecientes de tolbutamida y de glipentida sobre la contractibilidad de las aurículas aisladas de cobaya.

El incremento de contractibilidad se expresa como porcentaje de variación de la amplitud de contracción de la aurícula con respecto a su valor basal antes de añadir el fármaco. Cada punto representa la variación porcentual media obtenida en 5 experiencias distintas.

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio son demostrativos de que la glipentida ejerce también la característica acción inotrópica positiva, propia de la tolbutamida y de otras sulfonilureas hipoglucemiantes.

Los valores hallados para la tolbutamida, utilizando la preparación anteriormente indicada, coinciden con los descritos por LEVEY en aurícula aislada de conejo (8). La glipentida se muestra más activa que la tolbutamida, ya que su concentración mínima eficaz es de 1×10^{-5} M, mientras que en el caso de la tolbutamida dicho valor es de 1×10^{-4} M.

A pesar de que la concentración de tolbutamida que produce efecto inotrópico positivo está dentro de los márgenes de niveles medidos en plasma de pacientes

tratados con dosis terapéuticas de esta sulfonilurea (3×10^{-4} M), es muy discutible la significación fisiológica y clínica de este hecho, ya que estos fármacos están altamente ligados a las proteínas plasmáticas. Así, la tolbutamida está unida en un 87% a las albúminas (4), por lo que la concentración activa en plasma es tan sólo el 1/10, aproximadamente, de la concentración plasmática total.

Esta misma discusión puede aplicarse a la glipentida. En efecto, aunque la acción inotrópica positiva de esta nueva sulfonilurea es muy superior a la de la tolbutamida, también los niveles hemáticos máximos que se alcanzan tras la administración de una dosis terapéutica de glipentida (5 mg) son inferiores (2×10^{-6} M) a los de aquella y, además, el 99% de la misma está ligada a las albúminas plasmáticas. Por otra parte, en una de las conclusiones del U.D.G.P. (13), se afirma que el grupo de diabéticos tratados con fenformin, hipoglucemiante oral que no posee acción inotrópica (1, 7), presentó también un aumento de mortalidad por accidente cardiovascular. Por todo ello, la probabilidad de que el incremento de mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales esté relacionada con la propiedad inotrópica positiva de estos fármacos, parece, por el momento, especulativa.

Resumen

Se han estudiado los efectos de la tolbutamida y de la glipentida (nuevo hipoglucemiante oral) sobre la contractibilidad de la musculatura cardíaca en las aurículas aisladas de cobaya. Ambas sulfonilureas presentan un claro efecto inotrópico positivo. La mínima concentración necesaria para producir una respuesta es de 1×10^{-4} M para la tolbutamida y 1×10^{-5} M para la glipentida. Se discute la significación fisiológica y clínica de los resultados obtenidos, en relación con la mayor incidencia de complicaciones vasculares descrita en pacientes tratados con tolbutamida.

Bibliografía

1. AARON, H.: *Med. Let.*, 14, 1, 1972.
2. ALLOZA, J., GIBERT, J., HERRERA, J. L. y RODRÍGUEZ-MIÑÓN, J. L.: *Med. Clin.* (en prensa).
3. CRASS, M. F., SPANHEIMER, R. G., STONE, D. B. y BROWN, R. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 142, 861, 1973.
4. JUDIS, J.: *J. Pharm. Sci.*, 61, 89, 1972.
5. KHACHADURIAN, A. K., KARAM, J. y BA-DEER, H. S.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 132, 42, 1961.
6. KNATTERUD, G. L., MEINERT, C. L., KLIMT, C. R., OSBORNE, R. K. y MARTIN, D. B.: *J.A.M.A.*, 217, 777, 1972.
7. LASSETER, K. X., LEVEY, G. S., PALMER, R. F. y MC. CARTHY, J. S.: *J. Clin. Invest.*, 51, 2429, 1972.
8. LEVEY, G. S., PALMER, R. F., LASSETER, K. C. y MC. CARTHY, J.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33, 371, 1971.
9. MAROKO, P. R., KJEKSHUS, L. K., SOBEL, B. E., WATANABE, T., COVELL, J. W., ROSS, N. y BRAUNWALD, E.: *Circulation*, 43, 67, 1971.
10. MORELL, J., SÁNCHEZ, M. S., MENGUAL, V. y URIACH, J.: *XIV Reun. Nal. Soc. Esp. C. Fisiol.*, Sevilla, 1973. Abstract número 22-3.
11. MORELL, J.: *Biochem. Pharmacol.*, 23, 2922, 1974.
12. PALMER, R. F., LASSETER, K. C. y MC. CARTHY, J.: *Lancet*, 1, 604, 1971.
13. THE UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM: *Diabetes*, 19 (Suppl. 2), 747, 1970.