

ESTUDIO CLINICO DE LA TOLCICLAMIDA *

Drs. Mario Sánchez Medina (+) y
Jaime Cortázar (++)

Las primeras observaciones del poder hipoglucemiante de derivados sulfonamídicos, comunicadas en 1942 (1), se referían a la administración oral del p-amino-sulfonamida-isopropil-tiodiazol, y constituyen la iniciación real de una nueva época en el tratamiento de la diabetes mellitus.

En un terreno práctico clínico, en 1955 se reportó el uso de la l-butil-3-sulfanilurea o carbutamida (2), en 1956 el del paminobenzen-sulmonamida-isopropil-tiodiazol (3), y desde entonces la investigación, la experimentación y el uso terapéutico de los hipoglucemiantes orales han sido cada vez mayores, debiéndose mencionar la l-butil-3-p-tolil-sulfonilurea o tolbutamida (4), la l-propil-3-p-clorobencen-sulfonilurea o ciorpropamida, (5), la N'-Betha-fenetil-formamidiniliminurea o feniletilbiguanida (6) y la 1-cicloexil-3-p-tolil-sulfonilurea o tolclclamida (7).

OBJETO DEL TRABAJO

Se propone este trabajo realizar un estudio clínico de la tolclclamida, compuesto hipoglucemiante del grupo de las arilsulfonilureas, que se diferencia de la tolbutamida por tener un radical cicloexil en lugar de un radical butil en la posición 3-p.

Como todas las arilsulfonilureas, la acción hipoglucemiante se debe al aumento de la liberación de insulina endógena, habiendo estimulado su producción, por parte de las células beta de los islotes de Langherans del páncreas. En consecuencia la tolclclamida solamente actuará cuando existan células beta real o potencialmente funcionantes (8,9).

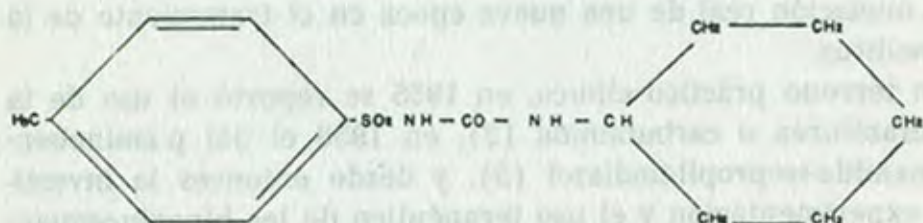
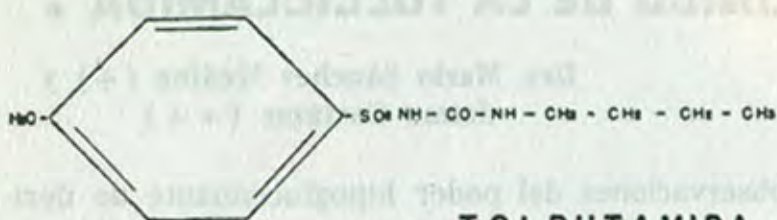
MATERIAL Y METODOS

1°.—Se tomaron 50 pacientes diabéticos cuya enfermedad permitía el uso de sulfodrogas, de edades comprendidas entre 37 y 82 años.

* Trabajo presentado a la Sociedad Colombiana de Endocrinología; costeado en su totalidad por los Laboratorios "Carlo Erba de Colombia" S. A., quienes también suministran la droga, "DIABORAL".

+ Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología; Director Científico, Asociación Colombiana de Diabetes.

++ Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.



2°.—La duración de la experiencia fué de 16 semanas consecutivas, durante las cuales se realizaron semanalmente determinaciones de glicemia. Además, antes, durante y después del tratamiento, se hicieron hemograma, nitrógeno no protéico sanguíneo, colesterolemia, índice ictérico y urograma: lo anterior permitió valorar no solamente la tolerancia a la droga, sino también sus resultados y efectos colaterales.

3°.—Las determinaciones de laboratorio se hicieron por métodos iguales.

4°.—La dosis administrada varió de acuerdo con el tipo de diabetes, los requerimientos de la misma y sus complicaciones. Ninguno de los pacientes sometidos a la experiencia requirió insulina.

5°.—La dosis usada permanentemente osciló entre 0.5 y 2.0 g/día, fraccionada con cada comida, cada 6 horas, y administrada por vía oral.

6°.—Se hicieron determinaciones diarias de glucosuria a fin de estimar la acción de la dosis en cada paciente, y las curvas obtenidas fueron reportadas semanalmente.

7°.—Los enfermos, durante un semana del tratamiento, recibieron placebos idénticos a la droga, tomando un control para cada grupo de 10 pacientes observados e investigando la glucosuria en forma estricta, y reanudando la terapia hipoglucemiante cuando así lo exigían las alteraciones metabólicas de la diabetes.

8º.—Los efectos colaterales fueron rigurosamente controlados, a fin de valorar cuáles eran atribuibles a la acción de la droga y cuáles debidos a otras noxas concomitantes. Para ello los pacientes que presentaban signos de probable intolerancia fueron hospitalizados durante una semana en la Asociación Colombiana de Diabetes.

COMENTARIO

1º.—La tolclclamida, por las experiencias realizadas en el grupo de diabéticos que se presenta se muestra como una droga de acción hipoglucemiante, la cual se mantiene una vez logrado el umbral de isonormogluemia. La velocidad o tiempo empleado para lograr un descenso de la glicemia en los grupos de diabéticos, no tiene relación ni con la cantidad de la droga, ni con la cantidad total de hidratos de carbono de la dieta, ni con el tiempo de evolución de la diabetes ni con las condiciones físicas del paciente, ni con el peso, el sexo o la edad.

2º.—No significa lo anterior que las variaciones existentes en la velocidad o tiempo empleado para obtener un descenso de la glicemia sean independientes del tipo de diabetes, del período evolutivo en que se encuentra y de las complicaciones de ella. Como ya se ha expresado se escogieron diabéticos cuyas complicaciones específicas de la enfermedad eran mínimas; oculares: hemorragias retinianas puntiformes, pericapilares y superficiales, exudados blanco-amarillentos, puerulentos, y solamente una hemorragia del vítreo. En cuanto a las complicaciones renales, se descartaron los síndromes de Kimmelstiel-Wilson y solamente fueron aceptados los pacientes con nefropatía diabética de tipo benigno. Las complicaciones nerviosas; más frecuentes fueron la polineuritis, con manifestaciones sensitivas y motoras, y una neuritis del óptico que cedió rápidamente al tratamiento.

3º.—Por los datos experimentales, ensayada la toxicidad de la tolclclamida en el ratón (10) inyectando por vía peritoneal se obtuvo una "DL-50" correspondiente a 900 mg. por kg. de peso; y la administración prolongada de la droga no produjo ningún perjuicio renal, hepático o sanguíneo en el animal de experimentación. Basados en estos datos a todos nuestros pacientes se les practicó antes y después de la terapia mediante tolclclamida determinación de cuadro hemático, nitrógeno no protéico sanguíneo, colesterolemia e índice ictérico. Todos los datos coinciden en demostrar que las variaciones en las cifras de las anteriores determinaciones son mínimas. Solamente hay un caso, el N° 5, en el cual las cifras de colesterolemia se elevan de 280 a 335 mg/100 cc. durante toda la experiencia de las 16 semanas para terminar en la última con 330 mg. Esto permite

apreciar en nuestro estudio que la tolclclamida fue realmente una droga sin ninguna toxicidad sobre el hepatocito, el nefrón y el sistema hematopoyético.

4.—Es interesante la demostración (11) de que la tolclclamida difiere de los derivados de la paraminobencensulfamida, utilizados en la terapia antibacteriana, por ausencia del radical NH₂ en posición "para", ausencia probablemente desfavorable en la acción quimioterápica antibacteriana. Las pruebas bacteriológicas confirmadas in vivo demuestran que la tolclclamida no tiene efecto antibacteriano; y las experimentaciones, siguiendo el procedimiento de Domack, el escaso o nulo efecto de la tolclclamida sobre la vida de los gérmenes examinados.

5°.—En cuanto a los efectos colaterales en 50 pacientes que siguieron una terapia constante durante 16 semanas, solo se observó un caso de intolerancia digestiva caracterizada por náusea, vómito y diarrea que obligó a la suspensión de la droga. Puede aceptarse que la tolerancia a la droga es muy satisfactoria comparativamente a otras sulfodrogas que tienen variadas manifestaciones colaterales durante su uso prolongado. En las tablas N° 1 a 5 están agrupados los datos básicos de los 50 casos.

CASO N°	HISTORIA CLINICA M ¹	SEXO	EDAD	PESO Ks	DIABÉTICO HACÉ (AÑOS)	TERAPIA ANTERIOR (12)					COMPLICACIONES (13)	TOLCLCLAMIDA	DIETOTERAPIA V.C.T. (g/DAI)	N DE CARBONO %	EFECTOS COLATE. RALES	VARIACIONES EN										GLICEMIA ANTES mg% / 100 cc	GLICEMIA FINAL mg% / 100 cc	PROMEDIO DE 16 SEMANAS ULTIMAS
						D	I	S	O	V						R	N	HEMOGRAMA		ÍNDICE ETE. RICO UNIDADES		COLESTEROL mg% POR 100 cc		N.P.N mg% POR 100 cc				
																		A	D	A	D	A	D	A	D			
1	26	F	75	59	25	X	X	X	X	X	2	1.800	25	NO	N	SV	29	3	2.53	250	12.85	13.00	2.13	113	118 ± 24			
2	1323	F	48	81	+5	X					1	1.800	30	NO	N	SV	48	4	2.27	227	15.00	15.00	1.52	102	106 ± 38			
3	877	F	45	72	10	X			X	X	1	1.800	25	NO	N	SV	52	5	2.49	252	13.90	14.00	2.30	124	127 ± 22			
4	1312	F	89	51	1			X	X	X	15	1.800	30	NO	N	SV	6	81	230	230	13.90	13.50	1.27	128 ± 3				
5	845	F	52	87	10			X	X		1	2.000	30	NO	N	SV	65	65	280	335	14.00	14.00	1.47	135	136 ± 3			
6	1083	M	43	63	2	X	X			X	2	1.800	30	NO	N	SV							2.48	102	107 ± 4			
7	3008	F	82	55	2					X	2	1.830	30	NO	N	SV							2.30	130	132 ± 28			
8	1081	F	60	58	5					X	15	1.800	27	NO	N	SV							2.05	105	112 ± 6			
9	1278	F	67	46	5					X	05	1.800	30	NO	N	SV	51	5	2.90	290	13	13	1.73	147	144 ± 3			
10	1346	F	79	50	1	X	X	X	X	X	2	1.800	30	NO	N	SV	49	49	170	167	14	14	1.88	108	107 ± 46			

(12) D - DIETA
I - INSULINA
S - SULFODROGAS

(13) O - OCULARES
V - VASCULARES
R - RENALES
N - NEUROLÓGICAS

A - ANTES
D - DESPUÉS
N - NORMAL
SV - SIN VARIACION

CASO N°	HISTORIA CLINICA N°	SEXO	EDAD	PESO KG.	DIABETICO HACE (AÑOS)	TERAPIA ANTERIOR(1)						COMPLICACIONES (1-4)	TOLCICLAMIDA	DIETOTERAPIA V.C.T. (g/Ma)	H. DE CARBONO POR CIENTO	EFECTOS COLATERALES	VARIACIONES EN												GLICEMIA ANTES M.M. / 100 M.	GLICEMIA FINAL	PROMEDIO DE (SEMANAS ULTIMAS)
						D	I	S	O	V	R						N	HEMOGRAMA		INDICE ICTERICO UNIDADES		COLESTEROL M.M. POR 100 M.		M.P.N M.M. POR 100 M.							
																		A	D	A	D	A	D	A	D						
11	1324	M	37	85	5	X	X					X	I	1800	30	NO	N	SV	3.8	3.8	289	260	15.25	16	127	127	128 ± 6				
12	870	M	81	83	5	X	X						LB	1800	28	NO	N	SV	5.8	5	175	180	14.80	15	121	108	111 ± 42				
13	841	F	58	80	5	X	X	X	X	X	X		LB	1800	30	NO	N	SV	3	4	187	174	15	14	184	104	111 ± 49				
14	1101	M	48	84	5	X	X					X	LB	1800	30	SV	N	SV	6.9	6.9	320	328	15	18	151	80	151				
15	1278	M	49	73	3	X	X					X	GB	2030	30	NO	N	SV	4.50	4	149	152	15	16	139	137	137 ± 1				
16	1321	F	45	69	1							X	LB	1800	30	NO	N	SV	4	4	248	258	15	15	368	85	108 ± 2				
17	1341	F	60	58	5		X	X					Z	1800	30	NO	N	SV	5	5	224	220	15.5	15	202	147	149 ± 24				
18	1058	F	63	78	1	X	X						L	1800	30	NO	N	SV	5.5	6	228	218	15	18	178	118	118 ± 22				
19	453	F	72	56	5						X	X	L	1800	30	NO	N	SV	4.9	4	236	248	15	18	178	113	115 ± 24				
20	1350	F	43	80	5							X	L	1800	30	NO	N	SV	4.3	4	202	200	18	17	182	139	135 ± 3				

1-10-DIETA
I-INSULINA
S-SULFOFOSFOS

1-4-O-OCULARES
V-VASCULARES
R-RENALES
N-NEUROLOGICAS

A-ANTES
D-DESPUES
N-NORMAL
SV-SIN VARIACION

CASO N°	HISTORIA CLINICA N°	SEXO	EDAD	PESO KG.	DIABETICO HACE (AÑOS)	TERAPIA ANTERIOR(1)						COMPLICACIONES (1-4)	TOLCICLAMIDA	DIETOTERAPIA V.C.T. (g/Ma)	H. DE CARBONO POR CIENTO	EFECTOS COLATERALES	VARIACIONES EN												GLICEMIA ANTES M.M. / 100 M.	GLICEMIA FINAL M.M. / 100 M.	PROMEDIO DE (SEMANAS ULTIMAS)
						D	I	S	O	V	R						N	HEMOGRAMA		INDICE ICTERICO UNIDADES		COLESTEROL M.M. POR 100 M.		M.P.N M.M. POR 100 M.							
																		A	D	A	D	A	D	A	D						
21	1342	F	49	73	7	X	X	X					15	1800	30	NO	N	SV	5.5	5	220	227	13	13	220	135	133 ± 3.5				
22	1198	F	65	60	5	X	MT	X					15	1800	30	NO	N	SV	5	5.5	360	364	17	17.5	113	112	112 ± 5				
23	1083	F	54	64	2	X	X						15	1800	30	NO	N	SV	8.7	8.7	299	290	18	16	188	88	94 ± 9				
24	1321	F	41	89	5				X	X			L	1800	30	NO	N	SV	6	6.5	280	260	16.5	16	176	108	112 ± 62				
25	1335	F	41	64	2							X	L	1800	27	NO	N	SV	4.5	5.5	218	216	18	15	208	124	119 ± 28				
26	1079	F	64	66	20	X	X	X					L	1800	30	NO	N	SV	5	5.8	175	170	18	18	198	100	106 ± 5				
27	1360	M	44	78	10				X	X	X		15	1800	30	NO	N	SV	8	8	264	280	18	18	192	135	116 ± 64				
28	380	F	56	66	15				X	X			2	1800	30	NO	N	SV	5	5.2	157	150	16	18	188	136	125 ± 7				
29	515	F	60	72	8	X	X						L	1800	30	NO	N	SV	5	5.5	253	250	18	18	200	108	109 ± 67				
30	740	F	61	45	5	X	X				X		0.5	1800	30	NO	N	SV	6	6.9	308	300	15.9	15	189	131	110 ± 6.6				

1-10-DIETA
I-INSULINA
S-SULFOFOSFOS

1-4-O-OCULARES
V-VASCULARES
R-RENALES
N-NEUROLOGICAS

A-ANTES
D-DESPUES
N-NORMAL
SV-SIN VARIACION

CASO N°	HISTORIA CLINICA N°	SEXO	EDAD	PESO KG	DIABETICO HACE (AÑOS)	TERAPIA ANTERIOR M						COMPLICACIONES (+ +)	TOLCICLAMIDA	DIETOTERAPIA V.C.T. (g/día)	H. DE CARBONO POR CIENTO	EFECTOS COLATERALES	VARIACIONES EN												GLUCEMIA ANTES m g % / 100 ml	GLUCEMIA FINAL m g % / 100 ml	PROMEDIO DE 1 SEMANAS ULTIMAS				
						D		I		S							O		V		R		N		A		D					A		D	
						A	D	A	D	A	D						A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D				A	D	A	D
31	1121	F	62	89	10	X		X					0.5	1800	30	NO	N	SV	5	5	200	198	18	17	165	70	165								
32	1326	M	56	67	5						X		0.5	1600	27	NO	N	SV	4	49	210	200	18	16	176	108	108 ± 4.6								
33	3014	F	43	50	1								0.2	1800	30	NO	N	SV	5	58	230	187	16	16	274	178	165 ± 4.2								
34	196	F	54	77	5	X							1.5	1800	30	NO	N	SV	6	58	136	139	15	15.8	164	113	108 ± 6.7								
35	434	F	49	41	10	X	X						2	1800	30	NO	N	SV	26	58	215	215	18	18	1474	95	101 ± 4.8								
36	371	F	50	72	5						X		2	1800	30	NO	N	SV	56	5	222	200	18.5	18	226	113	106 ± 4.7								
37	1110	M	56	71	4	X		X			X		0.5	1600	25	NO	N	SV	6	61	248	248	23	23.5	152	116	114 ± 5.2								
38	264	F	60	60	12	X	X		X	X			0.5	1800	30	NO	N	SV	4	43	142	142	20	20.5	155	108	107 ± 4								
39	58	M	82	66	5	X		X	X				0.5	1600	30	NO	N	SV	6	61	275	270	19.2	19	131	113	109 ± 2.8								
40	445	F	46	43	1								1.5	1600	25	NO	N	SV	55	5	170	170	18	16	173	113	104 ± 8.2								

(+) D - DIETA
I - INSULINA
S - SULFONUROGAS

(++) O - OCULARES
V - VASculares
R - RENALES

N - NEUROLOGICAS
O - OCULARES
V - VASculares
R - RENALES

A - ANTES
D - DESPUES
N - NORMAL
SV - SIN VARIACION

CASO N°	HISTORIA CLINICA N°	SEXO	EDAD	PESO KG	DIABETICO HACE (AÑOS)	TERAPIA ANTERIOR M						COMPLICACIONES (+ +)	TOLCICLAMIDA	DIETOTERAPIA V.C.T. (g/día)	H. DE CARBONO POR CIENTO	EFECTOS COLATERALES	VARIACIONES EN												GLUCEMIA ANTES m g % / 100 ml	GLUCEMIA FINAL m g % / 100 ml	PROMEDIO DE 1 SEMANAS ULTIMAS				
						D		I		S							O		V		R		N		A		D					A		D	
						A	D	A	D	A	D						A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D				A	D	A	D
41	1195	M	48	55	2	X		X			X		1.5	1800	30	NO	N	SV	5.8	6	240	240	18	16.8	261	85	281								
42	1324	F	72	46	4	X	X	X	X				1.5	1600	25	NO	N	SV	5.5	5	224	200	18.9	18	157	124	121 ± 4.5								
43	117	F	56	65	10	X	X		X				1	1600	30	NO	N	SV	5.6	5	245	240	18	23	212	112	107 ± 3.7								
44	82	F	48	40	5	X					X		0.5	1600	30	NO	N	SV	5.5	4.5	187	187	17.65	18	143	103	103 ± 6								
45	50	F	69	36	5	X	X				X		2	1600	25	NO	N	SV	5	5	175	175	19.35	19	305	143	141 ± 3.8								
46	1267	F	44	54	3								1	1600	25	NO	N	SV	4.3	4.5	260	260	18.5	18	227	127	119 ± 5.8								
47	770	M	60	73	5								2	1600	25	NO	N	SV	5.5	5	224	224	20	22	288	88	288								
48	776	F	58	75	6						X		2	1600	25	NO	N	SV	5	5	224	228	19.35	19	230	102	90 ± 2.6								
49	761	F	56	55	6	X	X						0.5	1700	30	NO	N	SV	3.5	3	234	230	18	18	198	113	114 ± 5.5								
50	1187	F	48	71	4	X		X	X				0.5	1600	25	NO	N	SV	6	6	240	248	20	20	160	143	147 ± 4.8								

(+) D - DIETA
I - INSULINA
S - SULFONUROGAS

(++) O - OCULARES
V - VASculares
R - RENALES

N - NEUROLOGICAS
O - OCULARES
V - VASculares
R - RENALES

A - ANTES
D - DESPUES
N - NORMAL
SV - SIN VARIACION

6°.—El fenómeno general hipoglucemiante consistió en: a) un periodo de descenso de la glicemia y b) un periodo de estabilización de la misma.

7°.—El mínimo periodo de descenso de la glicemia fue "0", vale decir casos que estuvieron siempre estabilizados como el N° 11, uno de cinco similares.

8°.—Se observaron periodos de descenso desde 1 semana hasta 9 semanas, así: 1 semana en 3 casos, 2 en 14, 3 en 8, 4 en 5, 5 en 3, 6 en 3, 8 en 3, y 9 semanas en un caso.

9°.—El máximo periodo de descenso de la glicemia fue "todas las 16 semanas", vale decir, casos que estuvieron siempre en descenso, como ejemplo el N° 47, uno de dos similares.

La gráfica N° 1 muestra ejemplos de periodos de descenso de 0, 1, 2 y 3 semanas, que representan grupos de 5, 3, 14 y 8 casos respectivamente. La gráfica N° 2 muestra ejemplos de periodos de descenso de 6, 8, 9 y "16" semanas, que representan grupos de 3, 3, 1 y 2 casos respectivamente.

10°.—Además del grupo "0", cuando menos imposible de estudiar adecuadamente, en el caso N° 14 tuvo que ser suspendida la droga por intolerancia digestiva, y en los casos N° 41 y N° 48 se observó doble descenso y doble estabilización, respectivamente.

CONCLUSIONES

1°.—Se presentan 50 diabéticos sin complicaciones específicas graves, de edades diferentes, de tiempo de evolución de la enfermedad entre 1 y 25 años, quienes durante 16 semanas recibieron una dosis promedio diaria de 1 g. de tolclclamida.

2°.—El fenómeno general hipoglucemiante consiste en un periodo de descenso de la glicemia y en un periodo de estabilización. El mínimo periodo de descenso fue "0", vale decir, casos que estuvieron siempre estabilizados; y el máximo fue de 16 semanas, vale decir, casos que siempre mostraron niveles glicémicos progresivamente inferiores.

3°.—La tolerancia a la droga fue del 98%.

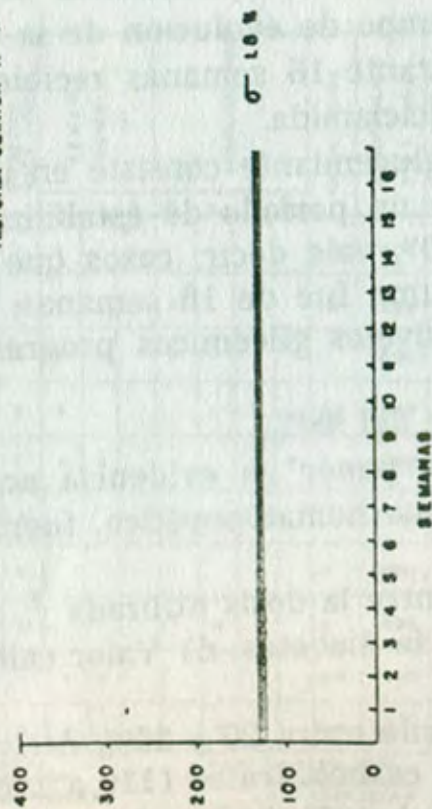
4°.—Las pruebas utilizadas para poner en evidencia acción nociva sobre hepatocito, nefrón y sistema hematopoyético, fueron totalmente negativas.

5°.—No existe relación directa entre la dosis utilizada y: a) Sexo, b) Edad, c) Tiempo de evolución de la diabetes, d) Valor calórico total suministrado por día.

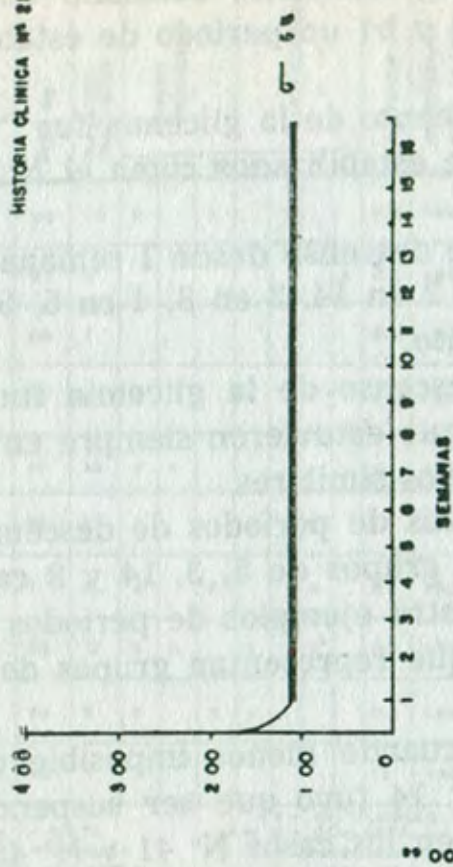
6°.—La cuota hidrocarbonada osciló entre 20 y 30% del valor calórico total, sin que esta cantidad de carbohidratos (110 a 150 g/día) mostrara efecto hiperglucemiante, sobre la acción hipoglucemiante de la tolclclamida.

**TERAPIA MEDIANTE CICLOHEXIL TOLUENSULFONUREA
— TOLCICLAMIDA —**

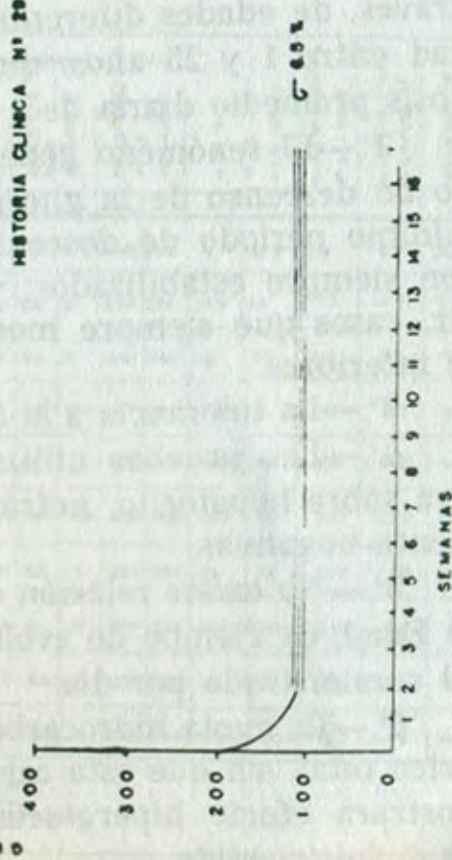
HISTORIA CLINICA N° 11



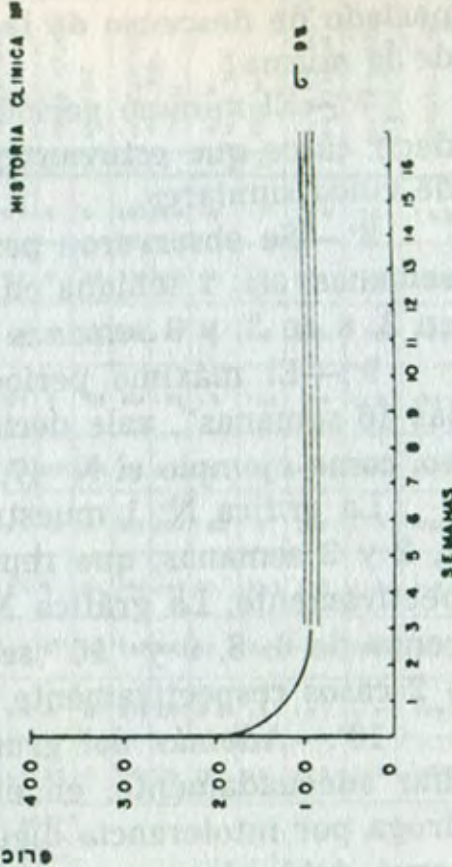
HISTORIA CLINICA N° 22



HISTORIA CLINICA N° 29



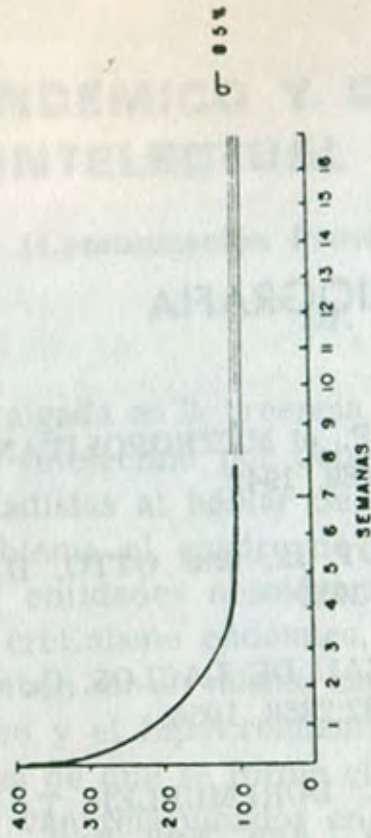
HISTORIA CLINICA N° 23



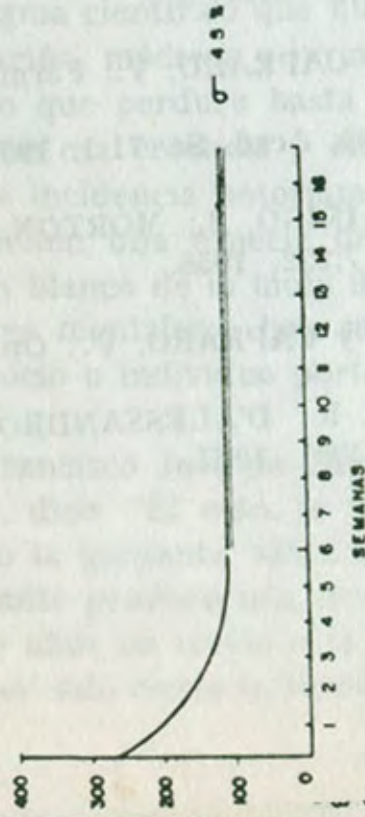
TERAPIA MEDIANTE CICLOHEXIL TOLUENSULFONUREA

- - - - - TOLCICLAMIDA - - - - -

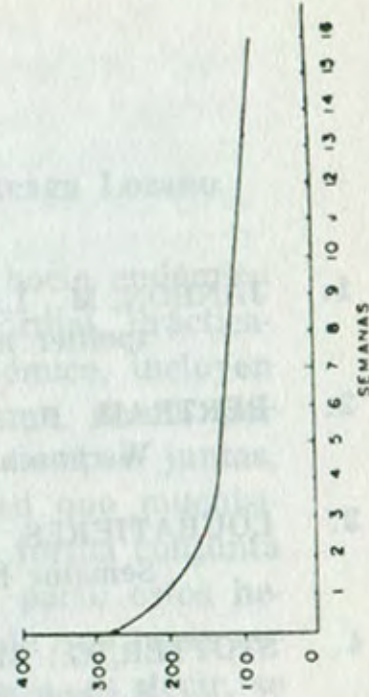
HISTORIA CLINICA N° 16



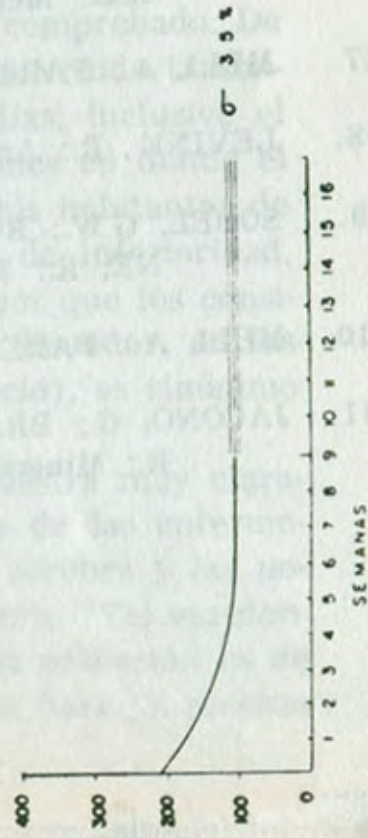
HISTORIA CLINICA N° 36



HISTORIA CLINICA N° 47



HISTORIA CLINICA N° 43



BIBLIOGRAFIA

1. JANBON, M., LAZERGES, P., et METROPOLITANSKI, J. H.: Montpellier méd. 21-22:489, 1942.
2. BERTRAM, F.; BENDFELDT, E., und OTTO, H.: Deutsche med. Wschnschr. 80:1455, 1955.
3. LOUBATIERES, A.; FRUTEAU DE LACLOS, C., et BOUYARD, P.: Semaine hop. Paris 32:2358, 1956.
4. STOTTER, G.; SEIDLER, R.; DORFMULLER, T.; FURTHMÜLLER, M., and ENDRES, W.: Ann. New York Acad. Sc. 71:280, 1957.
5. STEWART, R.C.; PIAZZA, E.U.; HYMAN, H. and HURWITZ, H., D.: New Eng. J. of Med. 261:427, 1959.
6. WILLIAMS, R.H.; TYBERHEIN, J.M.; HYDE, P.M., and NIELSEN, R.L.: Metabolism 6:311, 1957.
7. MELI, A.; PARENTI, M.A., CAPRARO, V.: Farmaco 12:268, 1957.
8. LEVINE, R.: Ann New York Acad. Sc. 71:1, 1957.
9. SOBEL, G.W.; RODRIGUEZ-INIGO, J.; MORTON, J.V., and LEVINE, R.: Metabolism 7:222, 1958.
10. MELI, A.; PARENTI, M.A. y CAPRARO, V.: Op. cit. (7).
11. JACONO, G.; BRANCACCIO, R.; D'ALESSANDRO, R., DE LUCA, R.: Minerva med. 89:3691, 1937.