

EDITORIALES

MODO DE ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS ANTI-DIABÉTICOS POR VÍA ORAL

En los tres años que han transcurrido desde la publicación de los primeros trabajos sobre la carbutamida se han obtenido algunas observaciones clínicas y experimentales en relación con las diferentes posibilidades sobre el sitio y mecanismo del efecto hipoglucémico de este y otros compuestos del grupo de los antidiabéticos orales.

En el tratamiento de las diabetes mellitus el efecto de los antidiabéticos orales es similar a la administración de pequeñas dosis de insulina, pero, sin embargo, no había evidencia suficiente en favor de que dichas drogas provoquen un aumento en la producción y liberación de insulina a partir de las células beta de los islotes pancreáticos. Nada se ha obtenido concluyentemente en relación con las determinaciones del volumen de células insulares ni la investigación del efecto hipoglucémico de pequeñas cantidades de dichos compuestos inyectados directamente en la arteria pancreático-duodenal. Tampoco son concluyentes los trabajos realizados en experimentos de circulación cruzada con carbutamida en perros. Algunos autores han descrito alteraciones pequeñas e inconstantes en las reacciones tectoriales de las células beta en los animales a los que se administran antidiabéticos orales, pero, en cambio, otros autores no han encontrado modificaciones en la forma ni en las granulaciones de las células insulares. MIRSKY pensó que los antidiabéticos disminuirían la actividad de la insulina en los hígados de las ratas, y aunque evidentemente un descenso en la actividad de este enzima sería equivalente a un aumento en la actividad de la insulina endógena circulante, en concentraciones comparables a las que permiten un descenso de la glucemia dicho efecto sobre la actividad insulinasa es, sin embargo, muy ligero y quizás incluso dudoso, y numerosos autores no han podido confirmar la hipótesis de dicho autor. También se ha estudiado la escisión de la insulina con insulina radioactiva y se ha visto que la tolbutamida no prolonga el promedio de vida de la insulina inyectada y etiquetada con I^{131} .

Y si la producción o la cantidad de insulina circulante no se aumentan por los antidiabéticos orales, la acción insulinica podría reforzarse a través de la inhibición de algunas de las hormonas antiinsulinicas. Este mecanismo fué uno de los primeros propuestos para explicar el efecto hipoglucémico de dichos compuestos. Así, varios investigadores refirieron que la I. P. T. D., la carbutamida y la tolbutamida lesionaban gravemente las células alfa del páncreas, es decir, la fuente más importante del glucagón, pero otros autores no encuentran tal lesión después de la administración de sulfonilureas ni siquiera en experimentos a largo plazo con pequeñas o grandes cantidades de los tres compuestos citados. Puede excluirse un efecto hipoglucémico como consecuencia de la depresión de otras hormonas antiinsulinicas por el hecho de que los antidiabéticos orales son igualmente activos o incluso más en los animales hipofisectomizados a los que se quitan las suprarrenales, el tiroides o las gonadas. Finalmente, si la acción hipoglucémica de los antidiabéticos fuera un efecto insulinico, directa o indirectamente, cabría esperarse que se acompañara habitualmente de hipofatemia y, por el contrario, no se han visto modificaciones en la curva de fosfatos en diabéticos en los que el tratamiento con carbutamida o tolbutamida aumentó significativamente la tolerancia de la glucosa intravenosa, calculada sobre las cifras de glucemia observadas o sobre la "glucemia en exceso". En conjunto, parece ser, pues, que el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos orales no se debe a un aumento de acción insulinica o a una inhibición de los antagonistas.

Buscando el punto de acción de estos antidiabéticos había que pensar en el intestino, el hígado y la periferia. Cabe excluir al intestino, toda vez que, por ejemplo, la tolbutamida es activa por vía intravenosa. En cuanto al hígado, hay que considerarlo como punto fundamental, y aunque no se ha aclarado el modo preciso de acción, debe aceptarse el efecto inhibitorio de dichos compuestos sobre la liberación de glucosa por el hígado. Pero, por otro lado, se sabe ahora que la presencia del hígado no es un requisito para el efecto hipoglucémico de los compuestos antidiabéticos orales, y así se ha visto también que con la tolbutamida o la D. B. I. se obtiene un descenso de la glucemia en animales hepatectomizados.

Se ha estudiado intensivamente la posibilidad de una acción de dichas drogas sobre el acaparamiento de glucosa en la periferia. En este sentido, son interesantes los trabajos del grupo de LUNDRAEK, quienes trabajan con carbutamida, tolbutamida e I. P. T. D., observando un claro aumento del acaparamiento de glucosa en concentraciones comparables a las cifras obtenidas en la sangre cuando se usan dichas drogas en enfermos. Han confirmado también el hallazgo de WILLIAMS y cols. de que la D. B. I. tiene un notable efecto sobre el acaparamiento de glucosa. No encuentran muy claro el motivo del fracaso de autores anteriores para observar el efecto relativamente leve de la carbutamida y tolbutamida sobre el acaparamiento de glucosa sobre el músculo aislado, aunque aceptan la posibilidad de haberse incluido pocos experimentos y en el más amplio la desviación standard era marcadamente alta. La cantidad de glucógeno en el músculo no se aumenta por la carbutamida o la tolbutamida, e incluso disminuye por la D. B. I. Este hallazgo sugiere que el efecto de los compuestos antidiabéticos sobre el metabolismo hidrocarbonado del músculo difiere del de la insulina, que a una concentración por encima de 10⁻³ u. i. por c. c. provoca siempre el acúmulo de glucógeno en el diafragma aislado de la rata. Por otro lado, dichos autores han encontrado que las drogas influencian el acaparamiento de lactosa y fructosa sin afectar al de la d-arabinosa, al igual que la insulina. Parece, por lo tanto, que el refuerzo del acaparamiento de la glucosa en la periferia es uno de los modos de acción de los antidiabéticos orales, apuntando en esta dirección tanto la hipoglucemia consecutiva a la administración de dichos compuestos en animales hepatectomizados como el resultado obtenido en el músculo aislado.

No obstante, quedan algunos puntos por aclarar. Ya los autores alemanes vieron que la carbutamida tenía un efecto muy ligero o nulo en los enfermos con diabetes mellitus profunda y experimentalmente se ha visto que este mismo fenómeno se presenta en los animales con diabetes aloxánica. MIRSKY y cols. compararon el efecto hipoglucémico de la tolbutamida sobre conejos aloxánicos con diversos grados de hiperglucemia, viendo que se podía obtener un efecto antidiabético en los animales con hiperglucemia ligera y ausencia de respuesta en aquellos cuya glucemia era muy alta. Otros autores han subrayado que la acción de la lisfusina parece potenciarse por los antidiabéticos orales; así, al administrar carbutamida o tolbutamida a perros pancreatectomizados que reciben cantidades constantes de insulina, puede descenderse aún más la glucemia. Estas observaciones clínicas y resultados experimentales se han señalado por algunos autores como indicio de que la presencia de insulina, bien a partir de las células beta funcionales o de la administrada, constituye un requisito para la acción hipoglucémica de dichos compuestos.

La D. B. I., el último antidiabético oral descubierto, produce, sin embargo, una hipoglucemia en enfermos jóvenes con diabetes mellitus grave y en los animales con diabetes aloxánica profunda, y en estudios "in vitro" con

diafragmas de ratas aloxánicas se ha obtenido un aumento estadísticamente significativo en el acaparamiento de glucosa, incluso con carbutamida. Finalmente, puede obtenerse un descenso claro de glucemia en el perro hipofisectomizado y panrectomizado; tales perros no tienen insulina, pero su glucemia es prácticamente normal.

Quizá los resultados obtenidos en grados diferentes de intensidad de diabetes mellitus clínica y de diabetes experimental en animales deberían formularse no en términos de presencia o ausencia de insulina en el organismo, sino en término de grado de la diabetes. Parece ser que los compuestos como la carbutamida y tolbutamida actúan sobre el metabolismo hidrocarbonado para producir efectos demostrables cuando y exclusivamente el balance endocrino es normal o próximo a lo normal, pero no cuando existe un profundo estado de desequilibrio; en cambio, la D. B. I. tiene un efecto más potente y puede normalizar una aberración diabética mucho más pronunciada.

BIBLIOGRAFIA

LUNDBAEK, K., NIELSEN, K. y RAFAELSEN, D. J.—*Lancet*, 1, 1.036, 1958.

SINDROME DE POTTER

En 1946, POTTER publicó 20 casos de recién nacidos en los que se asociaba a la ausencia bilateral de los riñones una hipoplasia de los pulmones y una facies característica. La facies exhibe un aumento del espacio entre ambos ojos, un pliegue prominente que partiendo del canto interno se desplaza hacia abajo y a los lados por debajo de los ojos, un aplanamiento muy marcado de la nariz, recesión excesiva de las mejillas y un aumento moderado del tamaño de las orejas con disminución de la condrificación; en conjunto, la cara da la impresión de senilidad prematura. Al igual que en el mongolismo, el reconocimiento de este aspecto no corriente y el conocimiento de sus consecuencias tienen una gran importancia para el pronóstico. Se considera que este cuadro es raro, pero WELCH ha tenido ocasión de observar cinco casos en los últimos diez años en un total de 6.580 partos. POTTER consideraba que la frecuencia de su síndrome era de 0,3 por cada 1.000 nacimientos y otros autores encuentran entre dos y cuatro por cada 10.000.

En los casos correspondientes a WELCH, las madres eran primíparas y en tres la presentación fué de nalgas; también en tres casos se apreció una faíta de líquido amniótico. Ha habido un fuerte predominio de sexo, la mayoría de los casos correspondían al masculino y los niños con frecuencia son prematuros, pesando incluso menos de lo que cabía esperar para su edad. Aproximadamente las dos terceras partes de los niños viven solo unas horas, ya que los pulmones son incapaces de prolongar la vida; sólo unos casos han vivido más de un día y existe uno excepcional en la literatura de un niño que vivió sin riñones durante treinta y nueve días. La agenesia renal, lo más característico del cuadro, ha podido verse también en otros miembros de la misma familia e incluso en uno de los gemelos.

Como cabía esperarse, se encuentran con frecuencia otras malformaciones congénitas en dichos recién nacidos, la mayoría afectando a las extremidades inferiores, y en menor grado al ano y genitales externos. En todos los casos no existe la típica facies ni las alteraciones pulmonares, aunque la mayoría si lo presentan, por lo menos a partir de los casos descritos desde 1956. Las anomalías en las extremidades inferiores son muy marcadas, llegando incluso hasta la sirenometria. A juicio de algún autor, la falta del líquido amniótico ocasionaría presiones intrauterinas anormales de tipo mecánico, las cuales serían la causa del pie zambo, de la escoliosis y de otras malposiciones de las extremidades, mientras que el aumento en la presión hidrostática, al interferir con el retorno venoso, provocaría la rigidez, las contrac-

turas y quizás la artrogrisis de estos niños. Por el contrario, rara vez se encuentran malformaciones congénitas del corazón; de los 232 casos recogidos por DAVIDSON y ROSS, sólo se encontraron las malformaciones siguientes: Dos casos de coartación aórtica tipo infantil, dos de vena cava inferior doble, cinco de diversos defectos septales, uno de atresia de la aorta, de atresia pulmonar y de transposición y tres de anormalidades no especificadas.

Generalmente faltan los riñones y los uréteres, estando ocupado el lugar de los riñones por unas suprarrenales planas en forma de disco. Cuando existe un uréter puede desarrollarse algo de tejido renal identificable. Otros derivados del conducto de Wolff existen generalmente; tal ocurre con las gonadas. En las hembras la propagación hacia atrás de los conductos de Müller se inhibe frecuentemente, ocasionando la ausencia del útero y de la parte superior de la vagina. Con frecuencia está presente la vejiga, bajo la forma de un saco estrecho de paredes muy finas, que se extiende hacia el ombligo y el recto e intestino inferior, o el ano se muestra con defecto en su desarrollo o imperforado. Los pulmones hipoplásicos se parecen a los de los fetos más jóvenes. Se considera generalmente que la causa de estas anormalidades es la acción de algún agente sobre el feto en desarrollo, aproximadamente en la cuarta a sexta semanas, y en este sentido hay autores que refieren casos donde las madres confesaron haber tomado abortifacientes en dicho momento.

BIBLIOGRAFIA

WELCH, R. G.—*Brit. Med. J.*, 1, 1.102, 1958.

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA

Refieren ROSENAK y cols. que hay acuerdo entre los autores para considerar que el tratamiento con ACTH o esteroides suprarrenales constituye una medida beneficiosa con gran frecuencia en la terapéutica de la colitis ulcerosa crónica, y el consenso general es que la administración de grandes dosis de ACTH hasta que desaparecen los síntomas agudos constituye el mejor tratamiento inicial para esta enfermedad si ha de emplearse la terapéutica hormonal. Sin embargo, no hay acuerdo entre los diferentes autores sobre si la terapéutica de mantenimiento con dichas hormonas debe ser breve o prolongado; algunos autores han comunicado su experiencia con una terapéutica de mantenimiento a largo plazo, mientras que otros creen que deben suspenderse dichas drogas después de la desaparición del episodio agudo. Los antes citados autores tienen experiencia amplia con ambas formas de tratamiento y han administrado esteroides a buen número de enfermos durante varios meses con buen control de los síntomas, así como también con ausencia de complicaciones graves. No obstante, creen ahora que el tratamiento hormonal debe terminarse al cabo de un tiempo razonable después de haberse controlado los síntomas agudos, y en el caso de exacerbación después de un curso inicial de ACTH o cortisolina puede ser aceptable reiniciar el tratamiento hormonal y mantenerlo durante cierto tiempo si se ve una evidencia de respuesta rápida al nuevo tratamiento.

Debe subrayarse que los enfermos sometidos a una terapéutica hormonal prolongada pueden llegar a hacerse dependientes de la sustitución esteroidea y plantear problemas graves al suspender la medicación. Efectivamente, pueden presentarse signos de insuficiencia suprarrenal como astenia, taquicardia e hipotensión, indicando la necesidad de aumentar la dosis y ulteriormente habrá de hacerse un intento de suspender las hormonas de una manera muy lenta, lo que constituye un procedimiento aburrido y prolongado. En otros casos se aprecia la exacerbación de la diarrea, fiebre y otros síntomas de

la colitis al intentar reducir la dosis. En algunos casos se han enviado los enfermos a sus casas con una dosis de mantenimiento de cortisona o prednisona con un esquema para la reducción gradual de la dosis, pero tales enfermos con gran frecuencia no siguen la pauta de reducción de dosis que se les había planeado o automáticamente aumenta la dosis a la menor reproducción de la diarrea y en estos casos las influencias psíquicas afectan al empleo de los esteroides. Efectivamente, la mayoría de los enfermos que habían sido tratados lo fueron en situación grave y se les advirtió que el tratamiento hormonal conseguiría una notable mejoría en su salud; esto produjo una dependencia emocional que hace difícil la suspensión de la droga. Realmente, cuanto más tiempo se continúe dicha forma de tratamiento, más difícil es llegar a suspender los esteroides. Finalmente, el peligro de llegar a provocar una insuficiencia suprarrenal, que puede ser desastrosa en el caso de una grave situación de stress, arguye potenteamente en contra de la administración prolongada de dichos agentes.

La experiencia continuada con esta forma de tratamiento de la colitis ulcerosa apoya la opinión de que la experiencia y la pericia obtenida a través de la práctica han conseguido reducir los peligros de la terapéutica y en los últimos meses se han estudiado numerosos enfermos que no han experimentado complicaciones graves con el tratamiento y no ha habido fallecimientos. Sin embargo, se ha observado frecuentemente durante la terapéutica hormonal en este último grupo el desarrollo de úlceras profundas, penetrantes y confluentes, y esto supone la importancia que tiene el estar alerta para diagnosticar rápidamente la existencia de una perforación, puesto que, como ya se sabe, con gran frecuencia faltan los signos de la irritación peritoneal. Es por ello por lo que se ha considerado esencial la administración de penicilina y estreptomicina durante la terapéutica hormonal para reducir al mínimo el peligro de la infección secundaria.

Hay otro problema sometido a una revisión constante, y que consiste en las recidivas después del tratamiento. De los 60 enfermos últimamente considerados por ROSENAK y cols., se realizó una colectomía en uno o dos tiempos en 12 enfermos, esto es, el 20 por 100 del total; pero después han tenido que realizar la colectomía en otros tres casos más. Todos estos enfermos habían de-

mostrado una enfermedad fulminante y grave en el período inicial y respondieron bien a la terapéutica hormonal. En todos los casos se produjo la recidiva al cabo de varios meses y estos tres últimos enfermos respondieron bien a cursos sucesivos de esteroides durante períodos de cuatro a cinco años. Subrayan la importancia del tratamiento adecuado con cortisona antes y después de la operación en casos de este tipo.

No hay tampoco acuerdo en cuanto a si las complicaciones habituales de la colitis ulcerosa se afectan o no por el empleo de dichas drogas. Parece ser que existe cierta evidencia de que las hemorragias graves, perforación intestinal, infecciones secundarias alrededor del ano y ulceraciones gigantes en el colon se observan con mayor frecuencia en los enfermos a los que se dan dosis adecuadas de esteroides y los citados autores declaran haber visto un aumento en la incidencia de dichas complicaciones. También manifiestan que no hay duda de que ciertas complicaciones como la úlcera péptica, psicosis, insuficiencia suprarrenal, perturbaciones electroíticas, enmascaramiento de la peritonitis y la septicemia son problemas graves atribuibles al empleo del ACTH y esteroides y no se veían corrientemente en esta enfermedad antes de su empleo.

Se acepta uniformemente que dichos preparados tienen la capacidad de enmascarar los síntomas y controlar las manifestaciones clínicas de la colitis ulcerosa crónica sin ejercer necesariamente un efecto curativo sobre el curso de la enfermedad. La opinión de ROSENAK y colaboradores es que los esteroides no deben ser utilizados rutinariamente en los enfermos con colitis ulcerosa crónica, sino que debe reservarse a aquellos con una enfermedad fulminante aguda, los que no mejoran con el tratamiento médico habitual, los que tienen complicaciones como artritis o uveítis y los enfermos en que han de realizarse intervenciones quirúrgicas, particularmente si han experimentado ya un ensayo previo de la terapéutica hormonal. En tales casos dichas drogas deben asumir el papel primordial.

BIBLIOGRAFIA

ROSENAK, B. D., PICKETT, R. D., VAN VACTON, H. D., HAMMOND, J. B., HEALEY, R. J. y MOSER, R. H.—Gastroenterology, 34, 879, 1958.

INFORMACION

MINISTERIO DE LA GOBERNACION

Partidos médicos.

Resolución por la que se acepta proyecto de clasificación de los mismos en la provincia de Alicante. (*Boletín Oficial del Estado* de 1 de septiembre de 1958.)

Otra por la que se convoca concurso de méritos para proveer vacantes de Médicos para los Servicios de Laboratorio existentes en la plantilla de Médicos de la Lucha Antivenérea Nacional. (*Boletín Oficial del Estado* de 4 de septiembre de 1958.)

Director del Dispensario Antituberculoso de Chamberí.

Anuncio del Patronato Nacional Antituberculoso por el que se convoca concurso de destinos para proveer la

Dirección del indicado Dispensario. (*Boletín Oficial del Estado* de 8 de septiembre de 1958.)

Tocólogos titulares.

Resolución por la que se convoca concurso de antigüedad entre los citados Tocólogos. (*Boletín Oficial del Estado* de 8 de septiembre de 1958.)

MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL

Orden de 31 de julio de 1958 por la que se declara desierto el concurso de traslado a la cátedra de Pediatría y Puericultura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. (*Boletín Oficial del Estado* de 6 de septiembre de 1958.)