

## BIBLIOGRAFIA

- ACKMAN, F. D.—Brit. J. Surg., 18, 648, 1931.  
 ARIAS VALLEJO.—Rev. Esp. Enf. Apar. Dig. y Nutr., 1, 19, 1952.  
 ASCHOFF, L.—Trat. Anat. Patol. Salvat, S. A. Barcelona, 2, 905, 944, 1934.  
 BLACKBURN.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 BLOWN.—Cit. MELNICK, pág. 162.  
 BOCKUS, H.—Gastroenterology, III, pág. 375. Saunders, Philadelphia.  
 BOYD.—Cit. MOURE, pág. 757.  
 BORRMANN.—Cit. WAGENSTEEN, pág. 253.  
 BRISTOWE.—Cit. WAKELEY, pág. 678.  
 CAYLOR.—Cit. BOCKUS, pág. 376.  
 CLAGETT, D. T. y HAWKINS, W. J.—Ann. of Surg., 123, 114, 1946.  
 COMFORT, M. W., GRAY, H. K., DAHLIN, D. C. y WHITESELL, F. B.—Gastroenterology, 20, 60, 1952.  
 COSTERO, J.—Trat. Anat. Patol., I. Salvat, 196, pág. 437.  
 CRUVEILHIER.—Cit. MELNICK, pág. 164.  
 DAVIS, C. R.—Am. J. Surg., 35, 390, 1937.  
 DOVAN.—Cit. EWING, pág. 789.  
 EWING, J.—Oncología, 4.ª ed. Salvat, 1948, pág. 789.  
 FABRE GADRAT.—Wil. Moth. Presse Méd., 100, 2, 017, 1936.  
 FIESINGER.—Cit. LOEPER, pág. 186.  
 FISCHER.—Embriología.  
 FORCIEP y SCHUBEL.—Cit. LOEPER, pág. 184.  
 HAMMAR.—Cit. MELNICK, pág. 162.  
 HASHEMIAN, H. y JAMES, T. G.—Brit. J. of Surg., 42, 405, 1955.  
 JONES.—Cit. WAKELEY, pág. 678.  
 KILVINGTON.—Cit. MUNROE, pág. 759.  
 LEGENDRE GOUSAUX.—Cit. LOEPER, pág. 186.  
 LEWIS.—Cit. MELNICK, pág. 162.  
 LOEPER, M.—Hepatitis raras, pág. 184. Masson y Cie. Paris, 1946.  
 LUZZATO.—Cit. CLAGETT, pág. 116.  
 MCCAUGHAN.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 MAINGOT.—Cit. STOCK, pág. 530.  
 MELNICK, P. J.—Arch. of Path., 59, 162, 1955.  
 MIHAL KOWITZ.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 MOLTEN.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 MONROE.—Cit. MELNICK, pág. 164.  
 MONTAR.—Cit. LOEPER, pág. 184.  
 MOSCHOWITZ.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 MOURE CRUCEIRO, L. y SIERRA FORNIÉS, A.—Med. Clin., 18, 337, 1952.  
 PILLIET.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 POINSON, MONGES y PAYAR.—La maladie Kystique du foie. Exp. Scient. Franc. Paris, 1954.  
 PYE SMITH.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 RIBBERT.—Monkeberg Patol. Gener. y Anat. Pat., 9.ª ed., pág. 533. Edic. Labor.  
 ROLLESTON.—Cit. CLAGETT, pág. 114.  
 ROUSSY, G., LEROUX, R. y OBERLING, CH.—Precis d'Anat. Pathol., pág. 1.287. Masson, Paris, 1950.  
 SABOURIN.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 SOLDEVILLA.—Bol. Inst. Patol. Med., 5, 2, 32, 1950.  
 SONNTAG.—Cit. MUNROE, pág. 758.  
 STILL.—Cit. CLAGETT, pág. 115.  
 STOCK, F. E.—Brith Journ. of Surg., 39, 530, 1951.  
 STOESEER, A. V. y WAGENSTEEN, O. H.—Am. Jour. of Dis. Child., 38, 241, 1929.  
 VIRCHOW.—Cit. MELNICK, pág. 164.  
 VON HIPPEL.—Cit. MELNICK, pág. 165.  
 WAKELEY, C. P. y MAC MYN, J.—Lancet, 2, 675, 1931.  
 WILLIS, R. A.—Pathology of Tumors Butterworth, London, 1948, pág. 435.  
 WITZEL.—Cit. WAGENSTEEN, pág. 350.

## SUMMARY

The aetiology, pathogenesis, clinical diagnosis, prognosis and treatment of non-parasytic, polycystic kidney are commented upon.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Aetiologie und Pathogenese, sowie klinische Diagnose, Prognose und Behandlung der polyzystischen, nicht parasitären Lebererkrankung besprochen.

## RÉSUMÉ

On commente l'étiologie et pathogénie, diagnostic clinique, pronostic et traitement du foie polykystique non parasitaire.

## MI EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES POR VIA ORAL

M. ESPEJO y GÓMEZ DE AVELLANEDA.

Jefe del Servicio de Nutrición de la Cruz Roja de Sevilla.

Desde el año 1954, en la terapéutica de la diabetes se ha introducido un nuevo producto que está siendo objeto de estudio por investigadores y clínicos. No puede decirse que estemos en presencia de una droga que resuelva totalmente el problema diabético, pero no hay duda de que es un paso más a los muchos que se han dado encaminados a facilitar al diabético un método cómodo para su tratamiento por vía oral.

No voy hacer aquí una historia detallada de estos intentos, pero sí es aleccionador recordar en forma de índice todas estas pruebas. Los que llevamos más de treinta años dedicados a estas cuestiones, las hemos vivido siempre considerando que la meta sería no tener que inyectar al enfermo.

El primer intento fué en el año 1925, poco después de descubierta la insulina, y ya convencidos de su ineficacia por vía digestiva, cuando WATANABE señala la acción hipoglucemiante de la Guanidina, pero al mismo tiempo comprueba su efecto neurotóxico, por lo cual busca un derivado, la Sintalina-A, también (aunque en menor escala) perjudicial, así como la Sintalina-B, que igualmente se tuvo que desechar.

En 1942, JANBON observa hipoglucemia en pacientes tratados con ciertos derivados sulfamídicos. LOUBATIÈRES, de Montpellier, estudia por aquel tiempo, farmacológicamente, diferentes derivados de este tipo, pero no se llega al empleo clínico por su excesiva toxicidad.

Doce años después, o sea en 1954, FRANKE y FUCHS hicieron una observación, análoga a la de JANBON, empleando un nuevo quimioterápico del grupo sulfamídico, de poca toxicidad, que era el BZ-55.

Un año más tarde, después de una intensa investigación, informaron ACHELIS y cols. a la XXII Asamblea Alemana de Farmacología, y poco más tarde los primeros resultados clínicos se comunicaron a la Sociedad Alemana de Enfermedades Digestivas y Metabólicas por BERTRAM.

Justo es destacar que en todas estas investigaciones han colaborado las casas alemanas Hoechst y Boehringer, cuyos productos manejamos en la actualidad, registrados el D-860 en España y Alemania con los nombres Rastinon y Artosin, respectivamente; en Francia, como Dolipol, y en los Estados Unidos, como Orinase. Tolbutamida es el nombre genérico de este preparado en los Estados Unidos. El BZ-55 está registrado en España y Alemania con los nombres de Invenol y Nadisan, respectivamente; en Francia circula como Glucidoral y en los Estados Unidos se le conoce con la denominación genérica de Carbutamida.

Se trata, pues, de preparados que en la actualidad en el mundo entero se está valorizando su eficacia y aquí en España son conocidos los primeros estudios efectuados por BLANCO SOLER, FERNÁNDEZ CRUZ, ARASA, RODRÍGUEZ MIÑÓN y JIMENA, ORTEGA, VILLAVERDE, entre otros. Todos, por consiguiente, debemos colaborar en la medida de nuestras posibilidades, unos en la investigación y experimentación animal y otros desde el punto de vista clínico, para que tanto al médico general como al enfermo llegue la verdad desprovista de todo apasionamiento, pues no hay nada peor que el exceso de ilusión sin fundamento, sobre todo si ésta es sustentada por el enfermo.

Y entramos ya en lo observado por nosotros. Desde marzo de 1956 hemos tratado diabéticos, que en la actualidad se acerca ya al medio millar, entre nuestro servicio oficial y consulta privada, primero con el BZ-55 y después con el D-860, y nuestra opinión personal es favorable al empleo de estos medicamentos, siempre que se utilicen en casos que estén indicados y que, según lo que hemos visto, son: 1.º Formas benignas que no sean juveniles. 2.º Diabéticos de más de cuarenta años, preferentemente obesos y de tolerancia superior a 80-100. 3.º Diabéticos de evolución sin tendencia acidótica.

Para llegar a esta conclusión, de los 460 casos observados hemos separado 168 historias de enfermos que han estado vigilados durante cinco meses como mínimo, con observaciones entre quince días a un mes, en los cuales se han observado peso, pruebas de tolerancia y perfil glucémico, vigilando el hemograma en ocasiones, llegando al convencimiento de que en un 78 por 100 se ha obtenido mejoría en el estado general y aprovechamiento glucídico, tratándose de casos que reunieran las condiciones antes enumeradas y siendo nulo el empleo en las diabetes de personas jóvenes e incluso perjudicial si se disminuía la dosis habitual necesaria de insulina.

En general, podría decirse que si admitimos la existencia de dos tipos de diabetes, uno debido a un déficit de insulina y otro a un trastorno en la contrarregulación, el primero sólo puede ser tratado con la administración de insulina, siendo en el segundo caso donde el empleo de estos preparados es de utilidad, pues en estos enfermos sin destrucción de las células B existe un relativo déficit de insulina provocado por un predominio de diversos componentes antagonistas de la misma (insulinasa, glucagón, hipófisis, suprarrenales, etc.).

Haría falta por consiguiente para la acción de estos preparados carbamídicos la presencia de insulina endógena. Es posible que el modo de acción de estos fármacos resida en la inhibición de la insulinasa destructora de la insulina, con lo que la insulina endógena actuaría sin trabar alguna. Así, pues, como dice ARASA, el preparado no sería un sustituto de la insulina, sino un protector suyo.

Con respecto a los dos tipos de estos productos, el BZ-55 tiene una fórmula con los caracteres estructurales de una sulfamida, mientras que en el D-860 la amina en posición 4 ha sido sustituida por un radical metilo, perdiendo su propiedad bacteriostática.

Nosotros, en nuestros casos, hemos empleado Invenol y Nadisan durante los ocho primeros meses, hasta que por los laboratorios respectivos nos fueron entregados los nuevos preparados Rastinon y Artosin, según se puede ver en nuestro protocolo, expresando en el momento presente nuestro pensamiento de la siguiente forma:

1.º *Eficacia*.—Según hemos manifestado al principio, o sea, en diabéticos por alteraciones en la contrarregulación, de más de cuarenta años, preferentemente obesos, sin tendencia acidótica.

2.º *Toxicidad*.—Nula prácticamente. Tenemos enfermos que llevan trece meses tomando ininterrumpidamente esta medicación (algunos vigilados por mí de cerca, por ser familiares) sin el menor signo de intolerancia, ni alteración hematológica, ni del dintel renal.

En conjunto, hemos tenido que suspender el tratamiento en ocho casos, seis por presentar dermatosis y dos por intolerancia. No hemos visto ningún desarreglo intestinal achacable a esta causa. Como se verá, ocho casos entre 460 enfermos tratados es la misma intolerancia que puede existir con otros medicamentos, incluso la insulina.

Hay que tener en cuenta que nosotros seguimos una dosificación distinta de lo habitual, empleando al principio dosis que no pasan nunca de 2 gr. en veinticuatro horas, para llegar a los cuatro días a gramo y medio y a la semana a un gramo, siendo éstos los casos que llevan más de un año ininterrumpido de tratamiento. Si el caso es favorable, al mes lo reducimos a medio gramo.

En lo referente a cuál de los dos tipos de preparados es más eficaz, nosotros tenemos que declarar que hemos obtenido igual o tal vez mejores resultados con el BZ-55 que con el D-860. Los mismos enfermos lo han manifestado espontáneamente en ocasiones.

En estos últimos tiempos nuestra norma ha sido emplear Rastinon o Artosin en los nuevos enfermos que llegaban a nosotros y estaba indicado este tipo de medicación, o cambiarlo en los que estaban antes empleando el BZ-55. Pues bien, en estos casos hemos comprobado algunas veces que con la primitiva medicación se obtenía más resultado.

Algunos enfermos con tratamiento ambulatorio, cuando los volvíamos a ver meses después, ellos mismos habían cambiado la medicación, tomando el primitivo producto. Naturalmente que no es sólo por estas manifestaciones subjetivas del enfermo por lo que valoramos la eficacia de los dos tipos de preparados, sino por los datos clínicos obtenidos por nosotros e interpreta-



ción de los análisis y pruebas de tolerancia efectuadas.

Otro hecho que queremos señalar y que demuestra la eficacia de estas medicaciones es que hemos visto estados hipoglucémicos por el empleo exagerado e inadecuado de esta droga. Su sintomatología hay que tenerla presente. No es como la insulina; se parece más a la hipoglucemia espontánea. Es un malestar general con sensación de debilidad, mareos y ligerísima sudoración, que se mejora comiendo, pero que vuelve nuevamente a reaparecer al poco tiempo, aunque con menor intensidad. Sobre todo, este último dato es característico.

Otro punto sobre el que tenemos experiencia es con los tratamientos combinados (insulina y medicación por vía oral): a más de un centenar de enfermos le hemos aconsejado esta orientación y los resultados son muy variados.

En primer lugar, el hecho de no poderse prescindir de la insulina quiere decir que el caso no encaja exactamente en las normas que hemos señalado al principio. La mayor parte de las veces eran enfermos con muy escasa tolerancia, que pertenecían al tipo de los de déficit insular. El tratamiento lo hemos puesto con la dosis habitual de D-860 y la cantidad de insulina necesaria como si no tomase la medicación por boca. De un modo paulatino hemos ido periódicamente rebajando la dosis de insulina hasta llegar en el espacio de un mes a suprimirla totalmente, o si ello no ha sido posible, disminuir el número de pinchazos. El rendimiento por este proceder ha sido, como antes he dicho, variable. Al lado de casos de indudable beneficio hay otros en los que no se ha podido eliminar la insulina y en este caso el enfermo no lo acepta, pues le resulta igual de pensionado y caro, porque teniendo que ponerse la inyección (aunque sea una sola, retardada) la molestia es la misma y el ahorro de unas unidades de insulina no le compensa el coste de la otra medicación.

Como final, podríamos resumir lo dicho en los siguientes términos:

#### RESUMEN.

a) Medicación eficaz para cierta clase de diabetes.

b) El BZ-55 ha dado en algunos casos un rendimiento superior al D-860.

c) No hemos observado efectos tóxicos que hagan peligroso el empleo del medicamento.

d) Hay que pensar en la sintomatología hipoglucémica en los casos de tratamiento prolongado.

e) Cuando se hace una terapéutica combinada (insulina y vía oral) el resultado es variable, siendo de utilidad si puede llegar a suprimir o reducir algunos pinchazos. Si esto no puede lograrse, disminuyendo tan sólo la dosis de insulina en el mismo número de inyecciones que antes, el beneficio no es apreciable.

#### SUMMARY

a) An effective drug in certain cases of diabetes is reported.

b) BZ-55 has in some cases proved more effective than D-860.

c) No toxic side-effects rendering its use dangerous have been detected.

d) The symptomatology of hypoglycaemia should be borne in mind in cases of prolonged treatment.

e) When combined treatment is used (insulin and oral route) the result varies and the degree of its usefulness is measured by the extent to which the number of injections can be reduced or suppressed altogether. If this cannot be attained and only the dose of insulin is reduced whilst the number of injections remains unchanged the drug can scarcely be described as beneficial.

#### ZUSAMMENFASSUNG

a) Wirksame Arzneimittel für eine gewisse Art von Diabetes.

b) Bei verschiedenen Fällen wurden mit BZ-55 bessere Erfolge erreicht als mit D-860.

c) Wir konnten keine toxischen Effekte beobachten, die eine Verwendung dieses Medikaments gefährlich erscheinen liessen.

d) Bei Behandlungen von langer Dauer muss an die Symptomologie einer Blutzuckersenkungen gedacht werden.

e) Die Erfolge einer kombinierten Therapie (Insulin und orals Verabreichung) sind nicht einheitlich. Die Nützlichkeit der Methode hängt ganz davon ab ob die Injektionen eingeschränkt oder gar unterlassen werden können. Wenn das aber nicht der Fall ist und man lediglich eine Herabsetzung der Insulindosis bei gleichbleibender Anzahl der Injektionen erreicht, so ist der Gewinn kaum beachtenswert.

#### RÉSUMÉ

a) Médicament efficace pour certain genre de diabète.

b) Le BZ-55 dans certains cas a produit un rendement supérieur à celui du D-860.

c) Nous n'avons par observé d'effets toxiques qui fassent dangereux le médicament.

d) Il faut penser à la symptomatologie hypoglycémique dans les cas de traitement prolongé.

e) Lorsqu'on réalise une thérapeutique combinée (insuline et voie orale) le résultat est variable, utile si l'on peut éviter ou réduire quelques piqûres. Si on ne peut pas obtenir ceci en diminuant uniquement la dose d'insuline, dans le même nombre de piqûres, le bénéfice n'est pas appréciable.