

tico en los síndromes de esprue no obtenido hasta ahora con ningún otro procedimiento. Se piensa que este efecto sobre la eliminación de grasa por las heces, pero también sobre el estado general, nutrición proteica, síndromes secundarios endocrinos o de avitaminosis, edemas, etcétera, se verifica a través de la modificación que irroga en la flora bacteriana aumentando el predominio de los gérmenes acidófilos.

LACTOBACILOS.

E. A.:

Dieta sin gluten: 6.466 (3) y 4.052 (2).

Dieta sin gluten más 10 gr. de lactosa: 315 (2) y 39.444 (3).

Dieta sin gluten más 10 gr. de lactosa y 1 de bristaciclina: 19.100 (2).

Dieta sin gluten más 20 gr. de lactosa: 23.500 (2).

Dieta basal más 30 gr. de lactosa: 13.000 (1).

Dieta basal: 137.000 (1).

M. L.:

Dieta sin gluten: 113.393 (3) y 221.050 (2).

Dieta sin gluten más 10 gr. de lactosa: 1.830.425 (2).

Dieta sin gluten más 30 gr. de lactosa: 2.146.888 (3).

Dieta sin gluten más 30 gr. de lactosa y 1 de bristaciclina: 2.895.000 (3).

Dieta sin gluten más 20 gr. de lactosa: 909.500 (2).

Dieta basal más 30 gr. de lactosa: 5.080.000 (1).

Dieta basal: 4.710.000 (2).

G. I.:

Dieta sin gluten: 870.000 (3) y 66.000 (3).

Dieta sin gluten más 30 gr. de lactosa: 11.360.000 (1).

Dieta sin gluten más 20 gr. de lactosa: 4.482.500 (2).

Dieta sin gluten más 20 gr. de lactosa y 1 de bristaciclina: 68.000 (1).

Dieta sin gluten más 20 gr. de lactosa: 3.921.500 (2).

Dieta basal más 20 gr. de lactosa: 5.420.000 (2).

Dieta basal: 8.432.500 (4).

P. C.:

Dieta basal: 505.000 (1).

Dieta sin gluten más 30 gr. de lactosa: 1.715.000 (1).

Dieta basal más 30 gr. de lactosa: 2.667.500 (2) y 1.270.000 (2).

Dieta basal: 514.000 (2).

BIBLIOGRAFIA

1. WEIJERS, H. A. y J. H. v. d. KAMER.—Publ. 113. Inst. Res. Utrecht.
2. FRAZER, A. C.—Proc. Roy. Soc. Med., 49, 1.009, 1956.
3. HAENEL, H.—Pharmazie, 11, 781, 1956.
4. VARIOS.—Verh. d. Deut. Ges. f. Inn. Med., 1957.
5. V. d. KAMER, J. H., BORKEL HUININK y WEYERS, H. A.—J. Biol. Chem., 177, 347, 1949.
6. DE GROOT, A. P. y ENGEL, C.—Nederlands Melk Zuivel-tijdschr., 11, 270, 1957.
7. DE GROOT, A. P. y HOOGENDOORN, P.—Nederlands Melk Zuivel-tijdschr., 11, 290, 1957.

SUMMARY

It is proved that successful results, which had not been hitherto attained by any other procedure, are seen in sprue syndromes with lactose in daily doses of 10-30 g. It is thought that this effect on excretion of fat in the stools and also on general condition, protein nutrition, secondary endocrine or vitamin deficiency syndromes, oedema, etc., takes place through the changes induced in the bacterial flora by increasing the prevalence of acidophil germs.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verabreichung von 10-30 gm. Laktose täglich führt in der Behandlung der Spruesyndrome zu therapeutischen Erfolgen, wie sie bis jetzt noch mit keinem anderen Mittel erzielt wurden. Es ist anzunehmen, dass die Wirkung auf Fettausscheidung in Fäces, sowie auf Allgemeinbefinden, Proteinernährung, endokrine und avitaminöse Nebenerscheinungen, Oedeme, usw., durch Veränderungen in der Bakterienflora zustande kommt, mit grösserem Vorherrschen der azidophilen Erreger.

RÉSUMÉ

On démontre que la lactose, à des doses quotidiennes de 10-30 g. permet d'obtenir un succès thérapeutique dans les syndromes de sprue, non obtenu jusqu'ici par aucune méthode. On croit que cet effet sur l'élimination de graisses par l'excrément, ainsi que sur l'état général, nutrition protéique, syndromes secondaires endocrins ou d'avitaminose, œdèmes, etc., se vérifie à travers de la modification qu'elle produit sur la flore bactérienne, en augmentant la prépondérance des germes acidophiles.

PUNCION HEPATICA EN DIABETICOS TRATADOS CON SULFODROGAS (*)

(Resultados en 92 biopsias.)

A. CABARROU (**), H. V. CAÍNO y F. SCHAPOSNIK.

Profesores Adjuntos de Clínica Médica.

L. PIANZOLA.

Profesor titular de Anatomía Patológica.

N. O. BIANCHI.

Médico Asistente.

Servicio de Nutrición y Endocrinología.
Instituto General San Martín. La Plata.

Jefe: Doctor ARTURO CABARROU. Subjefe: Doctor HÉCTOR V. CAÍNO.

I. INTRODUCCIÓN.

Entre las hipótesis sustentadas para explicar la acción hipoglucemiante de BZ 55 y D 860, algunas de ellas han postulado que tal efecto se ejercería en el hígado, o tal vez con más precisión al nivel de los procesos metabólicos o enzimáticos que en dicha glándula ocurren^{1, 2, 3}.

Si a ello se agrega la presunción (hasta ahora no confirmada⁴) de que tal efecto podría ser la expresión de una acción hepatotóxica, es del ma-

(*) Presentado al III Congreso de la Federación Internacional de la Diabetes, Düsseldorf (Alemania), 21 al 25 de julio de 1958.

(**) Calle 53-666-La Plata (Argentina).

por interés estudiar con los procedimientos de investigación clínica que actualmente ofrezcan un margen aceptable de seguridad en sus resultados, el estado anatomofuncional hepático en pacientes tratados con BZ 55 y D 860.

El estudio del hígado en los diabéticos ha con- citado siempre el interés de fisiólogos, patólo- gos y clínicos, en razón de su rol tan destacado en el metabolismo hidrocarbonado, y en consi- deración a las alteraciones funcionales y ana- tómicas que en él puede ocurrir como conse- cuencia de la diabetes.

Con la idea de verificar si el tratamiento pro- longado con sulfodrogas en diabéticos es capaz "per se" de dañar un hígado indemne o de em- peorar un parénquima hepático previamente afectado, hemos estudiado histológicamente ci- lindros obtenidos por biopsias hepáticas.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

El material de esta serie está compuesto por 83 diabéticos en quienes se realizaron 92 biop- sias hepáticas empleando la aguja de Vim-Sil- verman por vía intercostal.

Fueron excluidos pacientes con hemocroma- tosis, hepatitis, obstrucción biliar, deficiencias nutricionales evidentes, etc.

Los diabéticos estudiados fueron agrupados en cuatro categorías fundamentales en atención al tipo de tratamiento a que habían estado so- metidos hasta el momento de la biopsia hepá- tica:

- A) Tratados exclusivamente con dietote- rapia.
- B) Con dieta e insulina.
- C) Con dieta y sulfodrogas (BZ 55-D 860).
- D) En un contingente especial fueron con- siderados pacientes en quienes se realizaron dos biopsias hepáticas a intervalos variables duran- te el curso del tratamiento con sulfamidas hipogluce- miantes.

A su vez, en cada uno de los referidos grupos se prestó especial consideración a un conjunto de caracteres que atañen a la enfermedad en sí: edad, sexo, gravedad de la diabetes, grado de control en el momento de la biopsia, etc. Se pro- curó que los pacientes cumplieran correctamen- te la dieta que se había prescrito con antelación con un valor calórico total, oscilando entre 1.600 y 2.200 calorías entre 70 y 90 gr. de grasas, y un cociente proteico adecuado a cada situación biológica, complementada siempre con minera- les y vitaminas.

Todos estos requisitos son fundamentales para una correcta interpretación de los resulta- dos, ya que permiten tener una visión de con- junto de las alteraciones hepáticas que pueden ocurrir en los diabéticos con distintos grados de control y antigüedad de la enfermedad, coexis- tiendo o no con lesiones vasculares degenerati- vas, etc., sometidos a diversos planes terapéuti- cos y en diferentes momentos de los mismos.

También fueron realizados en la mayor parte de estos enfermos estudios hematológicos, tests de exploración del funcionalismo hepático, in- vestigaciones electroforéticas de las proteínas, etcétera, con el propósito de cotejar la informa- ción por ellos proporcionada con el resultado de las biopsias hepáticas.

Los cilindros obtenidos por la punción del hí- gado fueron seccionados en dos partes y fijados, respectivamente, en formol al 15 por 100 y en alcohol absoluto o líquido de Carnoy.

Estos fragmentos fueron incluidos y se les practicaron las siguientes técnicas de colora- ción: hematoxilina de Mayer-eosina, hematoxili- na carmín. McManus y reacción de Vulpian.

En los fragmentos fijados con formol se efec- tuó coloración de grasas con Sudán IV.

Las imágenes protoplasmáticas encontradas en el estudio histológico variaron en los distin- tos hígados, resultando a veces difícil la exacta valoración de las mismas.

Sin embargo, fué posible establecer una gra- dación (de I a IV) de acuerdo a la magnitud de las alteraciones histológicas que separaban el preparado de la normalidad.

Estas lesiones oscilaron desde pequeñas mor- fologías protoplasmáticas y del sector conjun- tivo-vascular hasta las groseras morfologías de las frondosas esteatosis macro y micro vacuo- lares con anisocariosis y necrosis celular.

En el *grado I* se incluyeron imágenes de va- cuolización hídrica del protoplasma de algunas células, así como tumefacciones pseudohídricas a la hematoxilina-eosina, que resultaron sobre- cargas glicogénicas reveladas con el carmín de Best o el McManus. También se rotularon en este grado las siguientes imágenes aisladas: tu- mefacción del sector reticuloendotelial, tumefac- ción muy discreta de las células, pequeña canti- dad de microgotas de lipoides y muy ligera dis- minución de la apetencia tintorial del protoplas- ma, no debida a la sobrecarga glicogénica (ver figura 1).

Fueron rotulados como pertenecientes al *gra- do II* aquellos casos en quienes reunieron dos o más imágenes patológicas del grupo anterior, o preparados en los cuales las gotas de grasa fue- ron más grandes y numerosas, o finalmente aso- ciación de sobrecarga glicogénica protoplasmá- tica con microgotas de grasa o grumosidad o muy discreta anisocariosis (ver fig. 2).

Algunos preparados de transición fueron ro- tulados *grados I-II*.

Las alteraciones fueron consideradas de *gra- do III* cuando a las imágenes del grupo anterior se agrega discreta o marcada anisocariosis, dis- minución intensa del glicógeno, infiltrados pe- riportales leves, esteatosis de gruesas gotas más o menos aisladas y numerosas microgotas y, en fin, pequeños estasis biliares intracelulares (ver figura 4).

Algunos preparados de transición han sido clasificados como *grado II-III* (ver fig. 3).

Por último, fueron catalogadas como *grado IV* imágenes con lesiones más marcadas, consistentes en esteatosis macro y microgotular intensa, necrosis, anisocariosis muy manifiesta, infiltrados y aun esclerosis periportales consecutivas a lesiones involutivas hepatocelulares severas, etc. (ver fig. 5).

III. DISCUSIÓN.

Está arraigado el concepto de que las alteraciones hepáticas en la diabetes son la resultante de un mal control de la enfermedad.

Este criterio se ha apoyado fundamentalmente en el resultado de pruebas de exploración fun-



Fig. 1.—Microfotografía mostrando el grado I de alteración hepatocelular. Coloración de McManus. Glucógeno ligeramente disminuido. En blanco, pequeñas y escasas gotas de grasa.

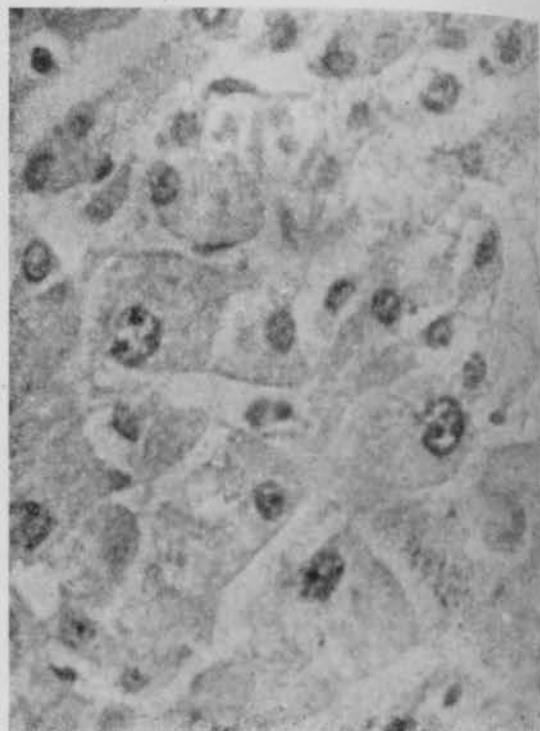


Fig. 3.—Grado II-III de alteración hepatocelular. Gotas de lipoides de distinto tamaño y apetencia tintorial de los núcleos; edema y tumefacción del reticuloendotelio.

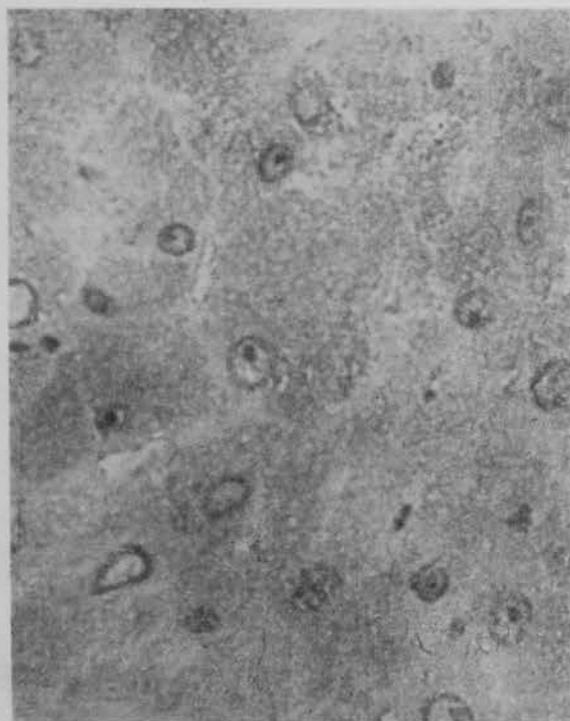


Fig. 2.—Grado II de alteración hepatocelular. En blanco, regular cantidad de microgotas, y pequeñas alteraciones nucleares de las células hepáticas.

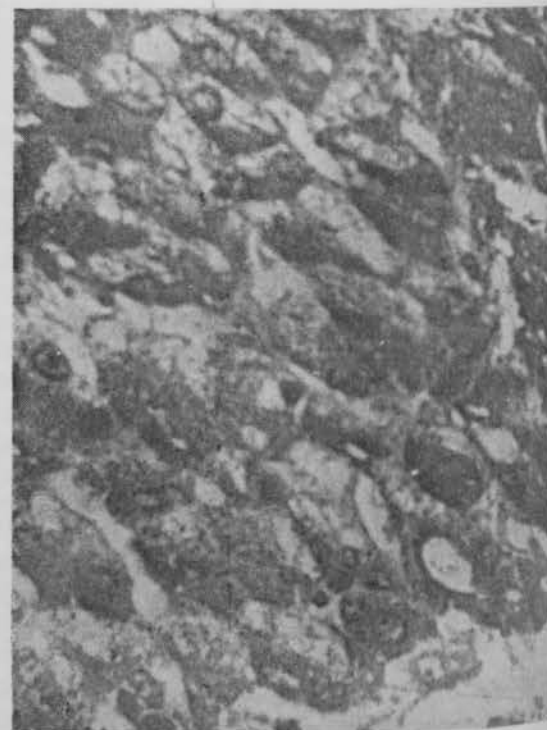


Fig. 4.—Grado III de alteración hepatocelular. Se observan numerosas gotas de grasa que aparecen en blanco y que desplazan el protoplasma.

cional en la presencia de hepatomegalia y en la reducción del tamaño del hígado al normalizar el control de la diabetes ^{5 a 11}.

Procurando ratificar o rectificar estas observaciones se han realizado estudios anatomofuncionales "in vivo" a través de biopsias hepáticas.

Las alteraciones histológicas e histoquímicas encontradas en el parénquima hepático de diabéticos pueden consistir en modificaciones es-

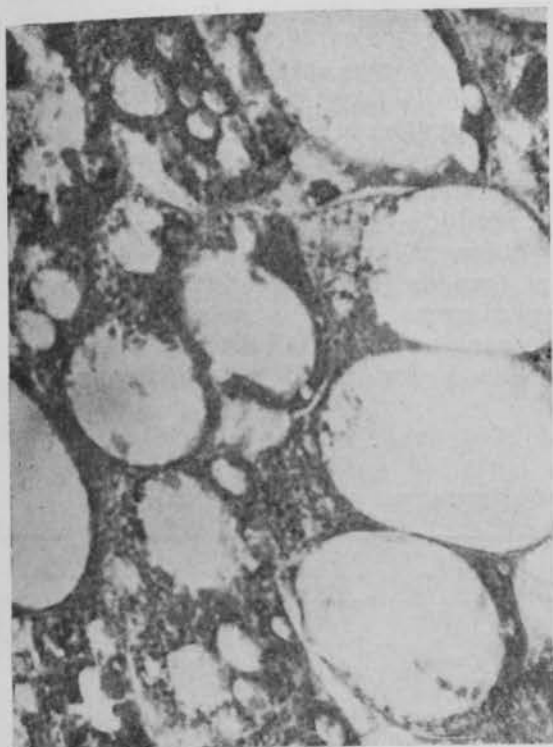


Fig. 5.—Grado IV de alteración hepatocelular. Marcada esteatosis con desplazamiento del protoplasma por las gotas de lipoides.

tructurales en variaciones de algunos de sus componentes (glicógeno, grasas, etc.), en la aparición de depósitos anormales, en perturbaciones enzimáticas, etc.

Omitiendo la consideración de todas las otras causales etiológicas capaces de lesionar el hígado, circunscribiremos nuestro análisis exclusivamente a la discusión de los cambios imputables a la diabetes misma.

Si bien es generalmente aceptado que la infiltración grasa del hígado es la causal más importante de hepatomegalia en los diabéticos, este concepto no descarta la posibilidad de que el compromiso hepático sea imputable a infiltración glicogénica, trastornos circulatorios, perturbaciones del colágeno, etc.

El acúmulo de grasas en el hígado de los diabéticos se hace fundamentalmente a expensas de ácidos grasos totales, permaneciendo constantes en la mayoría de los casos los valores de los fosfolípidos ¹².

Esta infiltración grasa no excluyó la presencia de cantidades normales o aumentadas en glicógeno.

Si bien la distensión glicogénica de los núcleos

de las células hepáticas no es específica de la diabetes, ha sido postulada como característica de esta enfermedad la existencia de una relación inversa entre el contenido nuclear y protoplasmático de glicógeno ¹².

La presencia o ausencia de hemoderina en el hígado de los diabéticos también es de especial interés, en razón de que excluyendo factores raciales y "cirrosis alcohólica", el pigmento férrico sólo ha sido encontrado en diabéticos coexistiendo con infiltración grasa ¹³.

También se ha postulado que la infiltración grasa prolongada en diabéticos conduce a cirrosis hepática ^{14, 15}.

IV. RESULTADOS.

Todos los recaudos precedentemente enumerados los conceptuaremos fundamentales para una correcta apreciación, valoración y cotejo estadístico de cualquier material cuyos resultados se sometan a consideración.

Con tal criterio procederemos a analizar los diabéticos incluidos en este estudio.

El grupo A comprende ocho pacientes, de los cuales siete no habían recibido insulina ni sulfodrogas y cuya diabetes era tratada exclusivamente con dietoterapia.

El enfermo restante de este grupo era una mujer adulta con una diabetes descompensada, con años de evolución, que no había recibido tratamiento alguno, ni siquiera dietético, hasta el momento de la punción.

En forma esquemática figuran en el cuadro I los distintos grados de lesión hepática encontrados en las biopsias de estos ocho enfermos en relación con caracteres que atañen al biotipo y a la diabetes misma.

En el cuadro II figuran los diferentes grados de lesión hepática encontrados en las biopsias realizadas en los 17 diabéticos del grupo B que habían sido tratados con dieta e insulina, relacionándolos con los caracteres del biotipo y de la diabetes misma.

El grupo C, el más numeroso en esta investigación, está integrado por 49 diabéticos que habían recibido sulfodrogas (BZ 55 y/o D 860).

El cuadro III indica los distintos grados de lesión hepática encontrados en los pacientes de este grupo en relación con caracteres que atañen al biotipo y a la diabetes misma.

El grupo D ha sido integrado con nueve diabéticos que durante el tratamiento con sulfamidas hipoglucemiantes fueron sometidos a dos biopsias hepáticas con intervalos variables.

Los pacientes de este contingente no fueron seleccionados, sino tomados al azar por haber aceptado la realización de la segunda biopsia.

Durante el lapso transcurrido entre una y otra punción se mantuvieron constantes la dieta y actividad, no observándose incidencia de afección que pudiera gravitar sobre el parénquima hepático.

Los nueve enfermos que componen este gru-

po tenían un grado variable de alteración hepática revelado por la primera biopsia.

La segunda biopsia demostró que en cinco de ellos no habían ocurrido modificaciones histológicas; en un enfermo la perturbación hepatocelular inicial había retrogradado y en los tres restantes se observó una progresión del daño hepático, existiendo la presunción de que uno de estos últimos diabéticos era etílico, pese a que lo negara.

En el cuadro IV figuran los distintos grados de lesión hepática encontrados en las dos biopsias de estos nueve diabéticos, relacionados con la dosis diaria y total de sulfodrogas recibida y el tiempo de tratamiento.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Las alteraciones histológicas e histoquímicas que es posible encontrar en el material obtenido por biopsias hepáticas en pacientes diabéticos pueden ser imputables a la diabetes misma o a otras noxas (alcoholismo, coleciotepatopatías, deficiencias nutricionales, etc.).

Cualquier estudio que pretenda investigar con rigorismo científico la gravitación que determinado plan de tratamiento o agente medicamentoso pueda ejercer sobre el parénquima hepático, deberá considerar prolijamente no solamente estos factores, sino también los que atañen a la diabetes misma (antigüedad, gravedad, grado de control, presencia de lesiones vasculares degenerativas, etc.).

Teniendo siempre presente estas premisas de orden general, los 83 diabéticos en quienes se realizaron las 92 biopsias hepáticas fueron divididos en cuatro categorías en consideración al tratamiento a que estaban sometidos hasta el momento de la punción.

1) El grupo A, integrado por ocho pacientes, de los cuales siete habían estado sometidos exclusivamente a dietoterapia y el restante no había recibido ningún tratamiento.

Presentaron grados avanzados de lesión hepática (grados II-III, III y IV) el 75 por 100 de estos enfermos. La incidencia fué mayor en relación con la antigüedad de la diabetes y con la presencia de lesiones degenerativas vasculares.

CUADRO I

OCHO DIABETICOS QUE NO HABIAN RECIBIDO INSULINA NI SULFODROGAS

GRUPO A	OCHO PACIENTES	I	II	II-III	III	IV
Edad:						
	Cuarenta-cincuenta y nueve años	6	1	—	1	2
	Sesenta años o más	2	—	1	—	—
Sexo:						
	Femenino	5	—	1	1	2
	Masculino	3	1	—	2	—
Duración de la diabetes:						
	Menos de cinco años	4	1	1	—	2
	Cinco-nueve años	2	—	—	1	—
	Más de diez años	2	—	—	2	—
Severidad de la diabetes:						
	Regular	8	1	1	3	2
	Obesidad presente	6	1	1	—	2
	Idem ausente	2	—	—	1	—
Control antes de la biopsia:						
	Bueno	7	1	1	1	3
	Malo	1	—	—	—	1
Control en el momento de la biopsia:						
	Bueno	7	1	1	1	3
	Malo	1	—	—	—	1
Hepatograma:						
	Normal	3	1	—	—	1
	Anormal	4	—	—	1	2
Colecistopafia		1	—	—	—	1
Alcoholismo		1	—	—	—	1
Recuento y fórmula:						
	Normal	6	—	1	1	2
Lesiones degenerativas vasculares:						
	Ausentes	4	1	1	—	2
	Presentes	4	—	—	1	1

2) El grupo B está compuesto por 17 diabéticos que habían sido tratados con dieta e insulina.

En este grupo solamente el 29 por 100 presentó grados avanzados de alteración histológica, no observándose correlación entre la intensidad de las lesiones hepáticas con la antigüedad, ni tampoco con la gravedad de la diabetes. Si bien la proporción no es concluyente, existió preponderancia de grados avanzados de daño hepático en casos con deficiente o mal control de la diabetes, tanto en lo que se refiere al control aleja-

do como al logrado en el momento de la biopsia.

Más evidente fué la correlación entre grado de lesión hepática y presencia de alteraciones degenerativas vasculares.

3) El grupo C, el más numeroso en esta investigación, está formado por 49 diabéticos que habían recibido sulfodrogas (BZ 55 y/o D 860), de los cuales el 57 por 100 presentó grados avanzados (II-III, III y IV) de lesión hepática.

No parece existir relación entre la intensidad del daño hepático, por un lado, y la gravedad de la diabetes, su grado de control alejado e inme-

CUADRO II
DIECISIETE DIABETICOS TRATADOS CON DIETA E INSULINA

GRUPO B	17 PACIENTES	Número de casos	I	II	III	IV
Edad:						
Menos de veinte años	4	1	3	—	—	—
Veinte-treinta y nueve años	7	1	4	2	—	—
Cuarenta-cincuenta y nueve años	5	1	1	2	1	—
Más de sesenta años	1	—	1	—	—	—
Sexo:						
Femenino	10	2	3	4	1	—
Masculino	7	1	4	2	1	—
Duración de la diabetes:						
Menos de cinco años	8	1	3	4	—	—
Cinco-nueve años	4	—	2	1	1	—
Diez-catorce años	3	1	2	—	—	—
Más de quince años	2	1	—	1	—	—
Severidad de la diabetes:						
Regular	4	2	1	1	—	—
Moderada	2	—	1	—	1	—
Grave	11	1	5	5	—	—
Unidades de insulina:						
20-39 unidades	1	1	—	—	—	—
40-59 unidades	2	—	2	—	—	—
Más de 60 unidades	14	2	5	6	1	—
Obesidad:						
Presente	3	—	1	1	1	—
Ausente	14	3	6	5	—	—
Control antes de la biopsia:						
Bueno	6	—	4	2	—	—
Regular	4	1	1	2	—	—
Malo	7	2	2	2	1	—
Control en el momento de la biopsia:						
Bueno	8	1	4	3	—	—
Regular	2	—	1	1	—	—
Malo	7	2	2	2	1	—
Hepatograma:						
Normal	12	1	6	4	1	—
Anormal	4	2	1	1	—	—
Colecistopatía	1	—	—	1	—	—
Hepatomegalia	1	1	—	—	—	—
Recuento y fórmula:						
Normal	11	2	6	4	—	—
Anormal	4	1	1	2	—	—
Complicaciones:						
Ausentes	8	2	4	2	—	—
Presentes	9	1	3	4	1	—

CUADRO III

CUARENTA Y NUEVE DIABETICOS TRATADOS CON SULFODROGAS

GRUPO C	49 PACIENTES	Número de casos	I	II	II-III	III	III-IV	IV
Edad:								
Veinte-treinta y nueve años	2	1	1	—	—	—	—	—
Cuarenta-cincuenta y nueve años	22	1	7	2	9	1	—	2
Más de sesenta años	25	3	8	1	9	—	—	4
Sexo:								
Femenino	30	3	11	1	11	1	—	4
Masculino	19	2	5	3	7	—	—	2
Duración de la diabetes:								
Menos de cinco años	21	2	8	1	6	1	—	2
Cinco-nueve años	12	—	4	1	5	—	—	2
Diez-catorce años	8	2	2	—	3	—	—	1
Más de quince años	8	1	1	1	4	—	—	1
Severidad de la diabetes:								
Regular	36	3	13	3	12	1	—	4
Moderada	8	1	1	—	4	—	—	2
Grave	5	1	2	—	2	—	—	—
Obesidad:								
Presente	28	2	8	—	12	—	—	4
Ausente	21	3	8	1	6	1	—	2
Control antes de la biopsia:								
Bueno	36	3	8	3	11	1	—	4
Regular	6	—	3	—	3	—	—	—
Malo	3	2	5	—	4	—	—	2
Control en el momento de la biopsia:								
Bueno	36	4	12	3	13	1	—	3
Regular	2	—	—	—	2	—	—	—
Malo	11	1	4	—	3	—	—	3
Hepatograma:								
Normal	29	5	9	3	10	1	—	1
Anormal	20	—	7	—	8	—	—	5
Colecistopatía	17	1	6	—	6	—	—	4
Hepatomegalia	12	1	4	—	3	1	—	3
Alcoholismo	10	2	3	—	3	—	—	2
Recuento y fórmula:								
Normal	42	5	15	3	14	1	—	4
Anormal	1	—	—	—	1	—	—	—
Complicaciones:								
Ausentes	23	3	5	2	10	1	—	2
Presentes	26	2	11	1	8	—	—	4
Tipo de sulfodrogas:								
BZ 55	8	—	5	—	2	—	—	1
D 860	22	4	6	2	5	1	—	4
D 860-BZ 55	19	1	5	1	11	—	—	1
Duración del tratamiento con sulfodrogas (en días):								
Menos de 50	6	1	1	—	1	—	—	3
50-149	15	1	7	1	1	1	—	1
150-249	17	2	7	—	6	—	—	2
300-499	10	1	3	1	5	—	—	—
500-699	3	—	1	—	1	—	—	1
Más de 700	5	—	1	—	4	—	—	—
Dosis diarias (en gramos):								
Menos de 1	4	—	2	1	1	—	—	—
1-1,99	14	1	3	2	6	1	—	1
2-3	27	1	11	—	9	—	—	3
Más de 3	4	—	—	—	2	—	—	2

diato, y la presencia o ausencia de lesiones vasculares degenerativas, por el otro.

Tampoco se observó correlación con la dosis total de sulfamidas hipoglucemiantes recibidas ni con la duración de este tratamiento, pese a incluir en nuestra investigación casos que habían recibido más de 700 gr. y/o tratados durante más de un año.

La mayor frecuencia de lesiones hepáticas avanzadas en relación con la antigüedad de la diabetes sólo se hizo ostensible en este grupo en pacientes cuya enfermedad databa de más de quince años.

Se observó preponderancia de alteraciones avanzadas en casos tratados exclusivamente con D 860, o con D 860 y BZ 55, con respecto a los que recibieron exclusivamente BZ 55.

En los cuatro pacientes en quienes la dosis diaria de sulfodrogas fué de 3 o más gramos, la incidencia de grados severos de alteración hepática fué manifiesta.

4) El grupo D está integrado por nueve diabéticos que durante el tratamiento con sulfamidas hipoglucemiantes fueron sometidos a dos punciones hepáticas con intervalos variables.

La segunda biopsia demostró que en cinco de ellos no habían ocurrido modificaciones histológicas; en uno, la perturbación hepatocelular ini-

cial había retrogradado, y en los tres restantes se observó una progresión del daño hepático, aunque en un diabético no se pudiera excluir al alcoholismo que el paciente negaba.

El análisis de los resultados obtenidos en las biopsias de estos nueve diabéticos, aun considerando que se trata de un contingente reducido para inferir conclusiones definitivas, permite señalar que no parece haber correlación entre el grado de alteración hepatocelular revelado por una y otra biopsia, y dosis diaria y total de sulfodroga administrada, tiempo transcurrido entre ambas punciones y tipo de sulfa usado.

Analizando, finalmente, en una visión de conjunto, los resultados obtenidos en todas las biopsias hepáticas practicadas en nuestros pacientes, tanto en relación con el tipo de tratamiento instituido como con los atributos de la diabetes misma, puede inferirse:

Que existe franca correlación entre el hallazgo de grados avanzados de alteración hepática y la presencia de lesiones vasculares degenerativas (retinopatía, nefropatía, arteriopatía periférica, etc.).

Que no se comprobó correlación entre la magnitud del daño hepático y la gravedad de la diabetes.

Que los tests de floculación resultaron en una gran mayoría de los pacientes falaces para predecir el grado de lesión hepática que iba a ser encontrado en la biopsia, observándose casos con tests normales coincidiendo con grados avanzados de lesión hepática y otros con profundas anormalidades en los tests y mínimas alteraciones en la biopsia.

Que tanto el grado de control como la antigüedad de la diabetes no parecieron en esta serie factores decisivos en el determinismo de la magnitud del daño hepático.

Que en el grupo tratado con dieta e insulino-terapia se observó la incidencia más reducida (29 por 100) de grados avanzados de alteración hepática, lo que permitiría ratificar, por lo que al hígado se refiere, que en los diabéticos la insulina, en armónica conjunción con la dieta, actúa como un agente capaz de retardar la aparición o aminorar la intensidad de las lesiones degenerativas.

Que en el grupo tratado con sulfodrogas acusó una incidencia menor (57 por 100) de grados avanzados de alteración hepática que el contingente sometido exclusivamente a dietoterapia (75 por 100), lo que permitiría establecer que por lo menos, en lo que al lapso de nuestra observación se refiere, BZ 55-D 860 no se han comportado a dosis terapéuticas como agentes hepatotóxicos.

RESUMEN.

Se exponen los resultados encontrados en 92 biopsias hepáticas realizadas en un total de 83 diabéticos.

Las lesiones histológicas del hígado guardan estrecha correlación con la presencia de lesiones

CUADRO IV

NUEVE DIABETICOS TRATADOS CON SULFODROGAS
Y SOMETIDOS A DOBLE BIOPSIA HEPATICA

Edad:		
Cuarenta a cincuenta y nueve años.	6	pacientes.
Más de sesenta años	1	"
Sexo:		
Masculino	3	pacientes.
Femenino	6	"
Duración de la diabetes:		
Menos de cinco años	7	pacientes.
Desde cinco a diez años	2	"
Severidad de la diabetes:		
Regular	6	pacientes.
Moderada	2	"
Grave	1	"
Obesidad:		
Presente	6	pacientes.
Ausente	3	"
Complicaciones:		
Ausentes	4	pacientes.
Presente	5	"
Con insulina hasta la primera biopsia	1	paciente.
Con sulfodrogas hasta la primera biopsia.	8	pacientes.
Tipo de sulfodroga:		
D 860	3	pacientes.
BZ 55	2	"
D 860-BZ 55	3	"
Grado de alteración en el momento de la primera biopsia:		
II	4	pacientes.
II-III	1	"
III	3	"
IV	1	"

vasculares degenerativas, y no en cambio ni con la gravedad de la diabetes ni con el resultado de las pruebas de función hepática.

La incidencia de lesiones hepáticas de mayor a menor fué: 75 por 100, en los tratados sólo con dieta; 57 por 100, en los tratados con sulfas, y 29 por 100, en los tratados con dieta e insulina. A pesar de todo, no se cree que las sulfas empleadas actuaran como hepatotóxicas.

BIBLIOGRAFIA

1. CLARKE, O., DAVIDSON, M., SCHONBAUM, E. y SENMAN, H.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 966, 1956.
2. LOUBATIERES, A.—*Presse Méd.*, 54, 754, 1946.
3. HAWKINS, R. O., ASHWORTH, M. y HAIST, R.—*Canad. Med. Ass. J.*, 74, 972, 1956.
4. MIRSKY, A., PERISUTTI, G. y DIENGOTT, D.—*Metabolism*, 5, 156, 1956.
5. KRARUP, N. e INVERSEN, P.—*Acta Med. Scand.*, 105, 433, 1940.
6. HANSEN, P.—*J. Am. Med. Ass.*, 106, 914, 1936.
7. MARBLE, A., WHITE, A., BOGAN, I. y SMITH, R.—*Arch. Int. Med.*, 62, 740, 1938.
8. MEYER, E.—*Arch. Int. Med.*, 47, 182, 1931.
9. RABINOWITCH, J. M.—*Canad. Med. Ass. J.*, 58, 547, 1948.
10. GRAY, S., NOOK, W. y BATTY, J.—*Ann. Int. Med.*, 24, 72, 1946.
11. JOSLIN, E. P., ROOT, H., JWHITE, P. y MARBLE, A.—*The treatment of diabetes mellitus*, Philadelphia, Lea & Febiger, 543, 1946.
12. WARREN, S. y LECOMTE, P.—*The Pathology of diabetes mellitus*, Lea & Febiger, Philadelphia, 111, 1952.
13. LEMMERMAN, H., MCMURRAY, F., RAPPAPORT, H. y ALPERT, L.—*J. Lab. Clin. Med.*, 36, 912, 1950.
14. WILDER, R. M.—*Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism*, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1940.
15. WHITE, T., LEEVY, C., KEMP, N., GNASSI, A. y PRICE, H.—*J. Med. Soc. N. Jersey*, 46, 549, 1949.

SUMMARY

The findings in 92 biopsies of the liver performed on a total of 83 diabetic patients are reported.

Histologic lesions of the liver are closely connected with the presence of degenerative vascular lesions. They are not, however, connected with the severity of diabetes or the results of liver function tests.

The incidence of liver damage was, in order of diminishing frequency: 75 % in cases with dietary management alone; 57 % in sulfa-treated cases, and 29 % in cases treated with insulin and diet. Nevertheless, it is not thought that the sulfa drugs used acted as hepatotoxic.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Ergebnisse von 92 Leberprobenexzisionen bei insgesamt 83 Diabetikern besprochen.

Während zwischen histologischen Leberschäden und Bestehen von degenerativen Gefässschäden eine enge Wechselbeziehung zu beobachten ist, so kann dieselbe weder mit Bezug auf die Schwere der Diabetes noch auf das Resultat der Leberpunktion nachgewiesen werden.

Das Vorkommen von Leberläsionen war, vom grösseren zum kleineren Prozentsatz, folgendermassen: bei 75 % der Kranken, die bloss mit einer Diät behandelt wurden; bei 57 % der mit Sulfadrogen behandelten und bei 29 % der mit

Diät und Insulin behandelten. Es wird aber trotzdem nicht angenommen, dass die verwendeten Sulfadrogen eine hepatotoxische Wirkung hatten.

RÉSUMÉ

On expose les résultats trouvés sur 92 biopsies hépatiques réalisées sur un total de 83 diabétiques.

Les lésions histologiques du foie sont en étroit rapport avec la présence de lésions vasculaires dégénératives et non, par contre, ni avec la gravité du diabète ni avec le résultat des preuves de ponction hépatique.

L'incidence des lésions hépatiques, de plus en moins, fût de: 75 % chez les malades traités seulement par la diète; 57 % chez les traités par les sulpha et 29 % chez les traités avec diète et insuline. Malgré tout, on ne croit pas que les sulpha employées auraient agi comme hépatotoxiques.

LEUCOENCEFALITIS DESMIELINIZANTES LA LEUCOENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA DE VAN BOGAERT

J. SÁNCHEZ JUAN (*) y E. RODRÍGUEZ-VIGIL
LORENZO (**)

Como dicen CRAWFORD y ROBINSON (1957), el término "encefalitis" se aplica a una serie muy heterogénea de procesos, en algunos de los cuales se conoce la causa (toxoplasmosis, coriomeningitis linfocitaria, psitacosis, encefalitis parainfecciones, por ejemplo), mientras en otros se desconoce por completo la etiología, siendo por ello clasificados exclusivamente por la constancia de los únicos datos conocidos: los hallazgos histológicos. Sobre la base histológica hace GREENFIELD (1950) un intento de clasificación de las encefalitis de causa ignorada, afirmando que dichos cuadros entran en varios grupos francamente bien definidos, que describe como sigue:

1. Tipo agudo polioclástico, en el que la corteza cerebral es el escenario de las lesiones.

2. Leucoencefalitis aguda hemorrágica (BAKER, 1935; HURST, 1941; HENSON y RUSSELL, 1942), en la que hay infiltrados inflamatorios perivasculares hemorrágicos, más marcados en la sustancia blanca, pudiendo tratarse de un fenómeno alérgico (RUSSELL, 1955) en relación con la encefalomiелitis aguda diseminada.

3. Encefalitis con inclusiones intranucleares, "Subacute inclusion body encephalitis" (DAWSON, 1933, 1934; BRAIN, GREENFIELD y RUSSELL,

(*) Neurocirujano, Pérez de la Sala, 1, Oviedo.
(**) Pediatra, Jovellanos, 6, Oviedo.