

Por otra parte, PROETZ<sup>4</sup>, en enfermos con metabolismo basal bajo, encontró la mucosa nasal de aspecto pálido, esponjoso y húmedo, y en estos casos había una gran tendencia a los fenómenos alérgicos e infecciosos con una sintomatología frecuente de obstrucción nasal y cefaleas.

Parecían estar estos resultados en contradicción con lo clásicamente admitido. Esto nos hizo estudiar sistemáticamente la reactividad de mucosa nasal en enfermos con metabolismo basal bajo, en conexión con la cátedra de Patología General, y simultáneamente tuvimos ocasión de estudiar una enferma hipofisectomizada por adenoma eosinófilo, con diversas hormonas<sup>1</sup>. Este estudio nos mostró, cómo la hormona tirotropa (Amrinon, de la casa Organon) origina un aumento notable de la vasolabilidad y una disminución del tiempo de eliminación de un colorante situado en cabeza de cornete inferior.

Esto, unido a las conclusiones que se pueden obtener de un caso publicado por DE LA HIGUERA<sup>5</sup>, nos hace pensar que sea la acción de la hormona tirotropa la que predisponga a la alergización, cosa que puede suceder igualmente en un hipotiroidismo primario que exija mayor cuan-

tía de hormona tirotropa, que en un hipertiroidismo secundario por exceso de producción de dicha hormona.

Este hipotiroidismo primario traería como consecuencia una mayor actividad de la hipófisis, y por el mecanismo de la hipertensión selar<sup>6</sup> se producirían las cefaleas biparietales.

Desde el punto de vista radiológico, merece ser destacado el escaso valor que hay que conceder a la radiografía en una sola proyección, incluso a las de contraste, el fácil encubrimiento de las lesiones posteriores en la radiografía anteroposterior y de las externas en las laterales. Todo ha sido estudiado detenidamente por nosotros en otra ocasión.

#### BIBLIOGRAFIA

- ESTEBAN LASALA, F.; HIGUERA, J. DE LA, y BUENO, J.—Symposium sobre "Disturbios hormonales y neurovegetativos en otorrinolaringología". Societas Otorhinolaryngologica latina. Roma, 1958.
- ESTEBAN, LASALA, F.—Nuevos aspectos de la Patología naso-sinusal. Ponencia oficial. Anales de la Soc. And. de O. R. L. VII Asamblea.
- PROUD, G. O. y LANGE, R. D.—Laryng., 67, 21. 1957.
- PROETZ, A.—Ann. O. O., 56, 328, 1947.
- HIGUERA, J. DE LA.—Rev. Clín. Esp., 50, 48, 1953.
- HIGUERA, J. DE LA y DURÁN, I.—Rev. Clín. Esp., 62, 292, 1956.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### EL TRATAMIENTO ORAL DE LA DIABETES MELLITUS

P. ARNAL ARAMBILLET

Ex Médico Interno del Servicio  
Casa de Salud Valdecilla  
Santander

Instituto Médico de Graduados  
Servicio de Cardiología, Endocrinología y Nutrición  
Jefe: Dr. José A. LAMELAS

#### I. EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS SULFONILUREAS HIPOGLUCEMIANTES

Desde el primer momento, una vez conocido el indudable efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, se vio la importancia que tendría para el estudio de la fisiopatología de la diabetes el modo y mecanismo de acción de las mismas; y pronto asimismo los investigadores interesados en su estudio comenzaron a trabajar en el problema apasionante, como todo lo que concierne al complejo y alterado metabolismo del diabético. Despues de una revisión bibliográfica que ha abarcado los principales trabajos sobre el tema debemos confesar que estamos todavía muy lejos de la verdad. Hay un gran confusionismo en la interpretación de las experiencias, sin duda debido a la gran disparidad de resultados que con frecuencia

muestran unos investigadores de otros en ensayos hechos con métodos y técnicas semejantes.

Conocido ya esto, vamos a comentar la teoría e hipótesis en que se fundan diversos autores para explicar el mecanismo de acción de las drogas hipoglucemiantes por vía oral.

#### 1. INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DEL GLUCAGÓN

Esta hipótesis fue la primeramente aceptada por los investigadores alemanes ACHELIS y colaboradores<sup>1</sup> basándose en los estudios histológicos de v. HOLT y colaboradores<sup>2</sup>, LOUBATIERES y colaboradores<sup>3, 4, 5</sup>, con el IPTD, confirmados más tarde por FERNER y RUNGE<sup>6</sup> con el empleo del BZ55.

Estos autores, en experiencias hechas en ratas, cobayas y perros, a los que se les administra fuerte dosis de IPTD y BZ55, que van seguidas de cifras intensamente hipoglucémicas, demuestran lesiones degenerativas en las células alfa del páncreas, en el sentido de vacuolización, disminución y aun desaparición completa de las mismas, hecho éste que daría a las drogas una acción lesional selectiva.

Ahora bien, estos hallazgos, que pueden encontrarse sólo tras la administración aguda de la droga y a dosis unas cien veces mayor que las terapéuticamente activas, pierden valor cuando estas mismas experiencias se realizan en administración crónica y con dosis mucho más pequeñas. En estos ca-

sos, como demuestran CREUTZFELT y FINTER<sup>7</sup>, las células alfa se ven intactas y no puede apreciarse en ellas signo alguno de degeneración. Los mismos FERNER y RUNGE<sup>8</sup>, posteriormente, quedarian sorprendidos al comprobar en el estudio histológico del páncreas de tres diabéticos que habían muerto y que habían sido tratados con sulfonilureas, que el aspecto del mismo era exactamente igual que el de cualquier otro diabético, no encontrando lesión alguna en las células alfa.

Desde el punto de vista experimental y clínico se pueden hacer más consideraciones que van en contra de la pretendida acción lesional alfa, cuales son: las sulfonilureas hipoglucemiantes no son capaces de rebajar las glucemias de los animales severamente aloxanizados<sup>9</sup>; son inactivas en las diabetes juveniles y en los diabéticos pancreáticos graves. Por estas razones, y teniendo en cuenta que las dosis terapéuticas en los diabéticos sensibles a ellas son unas cien veces inferiores, como ya hemos dicho, a las productoras de la hipotética acción lesional de las células alfa, esta teoría es hoy inadmisible.

## 2. ESTIMULACIÓN DE LAS CÉLULAS BETA DEL PÁNCREAS

Esta idea fue también sugerida por LOUBATIERES y su escuela<sup>3, 4, 5</sup> en atención a los resultados histológicos y experimentación animal obtenidos con el empleo del IPTD y BZ55, al observar desgranulación y actividad nuclear, incluso figuras de mitosis en las células beta pancreáticas. Ahora bien, estas imágenes histológicas<sup>7, 10, 11</sup> sólo son observables a dosis muy altas de droga y por un tiempo no superior a noventa y seis horas, y difieren de un animal a otro, según el utilizado en la experimentación. En los ensayos realizados bajo administración crónica de la droga, las imágenes del aparato insular muestran siempre una granulación perfecta.

También hemos comentado indirectamente cómo en el páncreas humano nunca es dado observar alteración morfológica alguna que implique estímulo de las células productoras de insulina.

Si bien por lo que acabamos de ver desde el punto de vista histológico no parece plausible aceptar esta teoría, hay hechos innegables que inclinan en pro de una acción pancreática de la droga. Tales hechos se basan en las siguientes experiencias fundamentales:

- a) La droga es inefectiva en animales y personas panrectomizadas<sup>3, 12 y 13</sup>.
- b) Exactamente igual ocurre en animales fuertemente aloxanizados.
- c) Como ya demostró LOUBATIERES<sup>4, 12</sup> y confirman posteriormente COLWELL y COLWELL<sup>14, 15</sup>, la inyección de dosis mínimas no terapéuticas de sulfonilureas en la arteria pancreática del perro va seguida de un claro descenso de la glucemia, descenso éste que no se produce si la inyección se hace en la porta o femoral.
- d) En experiencias de circulación cruzada, como demuestran los trabajos de FOA<sup>16</sup>, puede observarse que la inyección de carbutamida en el sistema pancreático femoral va seguida de hipoglucemia en el perro receptor, fenómeno éste que no se produce cuando la inyección se hace en la vena mesentérica del dador.
- d) La droga es activa en los animales sin hígado<sup>4 y 12</sup>.

Estas experiencias parecen confirmar de forma catágorica que la droga actuaría por intermedio del páncreas, estimulando la acción secretora de las células beta. Aceptado esto, parecería lógico pensar que una continuada acción insulinexcitadora terminaría por agotar las ya menguadas células beta del diabético. Pero esto no parece ser así, como demuestra Root<sup>17</sup>, pues si bien es cierto que a dosis fuertemente tóxicas es posible encontrar una disminución de insulina en los extractos de páncreas, esto jamás ocurre a dosis terapéuticas y en administración crónica.

Experimentos parecidos y con iguales resultados hacen PFEIFFER y colaboradores<sup>18</sup> empleando terneras jóvenes como animal de experimentación. Para este autor, la droga tendría un efecto claro sobre las células beta: efecto primario, emisión de insulina; efecto secundario, regeneración de insulina. De esta sucesión temporal puede deducirse que las sulfonilureas provocan como reacción inmediata una secreción de la insulina totalmente móvilizable, a la que sigue, como reacción ulterior el aumento de la producción hormonal para la compensación de la pérdida.

Ahora bien, si esto nos demuestra que efectivamente, el páncreas responde directamente a la acción de la droga, ¿hasta cuándo va a ser posible el observar esta sobreproducción hormonal? Estas experiencias, que duran cuatro semanas y que no demuestran lesión degenerativa alguna en el sistema insular, ¿podrán ser confirmadas en experiencias a largo plazo?

HAIST<sup>19</sup> da el primer golpe de alarma sobre la temida idea del agotamiento insular al observar que ratas parcialmente panrectomizadas y metabólicamente normales, a las que se les instaura un tratamiento con BZ55, "hacen", al cabo de cinco semanas, fuertes glucosurias. Si el tratamiento se interrumpe o se hace discontinuo, todo se normaliza en unos días. Con esta experiencia, la referida hipótesis del agotamiento insular surge en la mente de todos, y es, a la vez, un nuevo argumento en favor de la participación pancreática que las sulfonilureas tienen al ejercer su acción hipoglucemante.

Pero a pesar de pruebas que parecen tan concluyentes estas experiencias sólo tienen un valor relativo al ver la capacidad hipoglucemante de las sulfonilureas en perros panrectomizados y mantenidos con insulina, y en el animal de Houssay, como lo demuestran, entre otros, los trabajos de SIREK<sup>20</sup>, CAMPBELL<sup>21</sup> y, entre nosotros, RODRÍGUEZ MIÑÓN y OYA<sup>22</sup>. En estas condiciones, los perfiles glucémicos diarios de los perros y las curvas de glucemia después de una sobrecarga con glucosa, descienden más prontamente, y con mayor intensidad después de la administración de BZ55, con respecto a los controles obtenidos sin la toma de la carbutamida. Asimismo se observa un descenso de la glucemia en ayunas y una disminución de los requerimientos insulinos diarios.

Estas experiencias irían en contra de la pretendida estimulación de las células beta y en contra también de toda participación pancreática. Por esta razón, se ha señalado que las sulfonilureas actuarían entonces no a través del páncreas, sino potencializando por mecanismos extrapancreáticos la insulina, o bien la endógenamente existente, o bien a costa de la administrada en forma exógena.

Ahora bien, esta potencialización de la insulina debe llevar implícito, como es lógico, que la droga demuestre tener una

## 3. ACCIÓN INSULÍNICA

Esta acción, ¿se ha podido demostrar plenamente? Las siguientes experiencias quieren demostrarlo:

Pozza, Galansino y FOA<sup>23</sup>, en experiencias de circulación cruzada ya comentadas antes, demuestran que la administración de carbutamida va seguida de hipoglucemia, de tipo insulínico.

R. CANDELA y R. CANDELA<sup>24</sup>, entre nosotros, y posteriormente en colaboración con ORTIGOSA<sup>25</sup>, demuestran que la administración de carbutamida o tolbutamida va seguida, de forma inequívoca, de un aumento del consumo de glucosa por el diafragma aislado de rata, lo que permite suponer que las drogas son activas sobre sistemas metabólicos sensibles a la insulina (diafragma) e inactivas en aquellos en los que el metabolismo de los hidratos de carbono no necesita el concurso de la hormona (cerebro).

GOETZ y colaboradores<sup>26</sup>, en individuos normales, tratando de estudiar la acción de la droga en el consumo de glucosa por los tejidos periféricos, observan sin duda alguna que la administración de sulfonilureas va seguida de un aumento de la diferencia arteriovenosa de glucosa. Esta misma experiencia ha sido confirmada por nosotros<sup>27</sup> en un grupo de personas normales a las que se les inyectó BZ55 por vía intravenosa.

Ahora bien, este tipo de experiencias no ha podido ser observado en el orden clínico; o mejor dicho, el diabético en tratamiento con las drogas hipoglucemiantes, no presenta nunca hipoglucemias ni alteraciones típicamente insulínicas. Esto puede verse claramente estudiando las siguientes experiencias que se han hecho con este motivo:

La diferencia arteriovenosa de glucosa no varía en individuos normales a los que se les inyecta simultáneamente BZ55 y una solución de dextrosa (PUNELL<sup>28</sup>); tal diferencia no varía lo más mínimo en diabéticos (GOLDNER y VOLK<sup>29</sup>).

En conejos eviscerados y por medio de D860 marcado con S31, y en perros eviscerados, la inyección de la droga va seguida de hipoglucemia, pero no de aumento de la diferencia arteriovenosa de glucosa, que una acción insulínica haría esperar<sup>30</sup> y<sup>31</sup>.

El animal y el hombre adrenalectomizado, que muestran una sensibilidad exquisita a las sulfonilureas, no manifiestan tal susceptibilidad cuando en lugar de las suprarrenales se les quita la hipófisis<sup>32</sup>,<sup>33</sup> y<sup>34</sup>.

La hipoglucemia sulfamídica va seguida de una disminución del piruvato sanguíneo, al revés de como lo hace la insulina<sup>35</sup> y<sup>36</sup>.

Como demuestran MILLER y DULIN<sup>37</sup>, CREUTZFELT y SUTTERLE<sup>38</sup>, la droga tiene sobre el glucógeno muscular y hepático un efecto exactamente inverso al de la insulina: aumenta el hepático y disminuye el muscular o no lo altera.

Todas estas experiencias parecen demostrar de forma definitiva que la droga carece de acción insulínica, puesto que, a excepción de los trabajos mencionados anteriormente y que abogan en pro de la potencialización y subsiguiente acción insulínica, nada demostrativo se halla en el orden clínico en diabéticos.

## 4. INHIBICIÓN DE LOS FACTORES ANTAGÓNICOS DE LA INSULINA

Sabido es que el organismo diabético, cuyo metabolismo intracelular de la glucosa es igual que el del

sano, tiene insuperables dificultades para favorecer el paso, a través de la membrana celular, de la glucosa circulante; acción ésta que se favorece o normaliza en presencia de insulina. Ahora bien, esta acción insulínica debe realizarse en presencia de dos factores fundamentales: un fermento, la exoquinasa, y un donador de ácido fosfórico, el ATP. De esta forma se llegará a la glucosa-6-fosfato, y de aquí a la desasimilación de la hexosa o a la formación de glucógeno, según los casos. La fosforilización previa mediante catalizador insulínico es, pues, un paso fundamental en el aprovechamiento de la glucosa por nuestro organismo.

Pues bien, en determinadas condiciones o enfermedades, el organismo puede interferir esta acción inhibiendo fuertemente al enzima exoquinasa, dificultando extraordinariamente los consecutivos pasos hasta la formación de glucosa-6-fosfato, inhibidores éstos, entre otros, de orden endocrino: la hipófisis con su hormona somatotropa diabetógena y ACTH, y las suprarrenales, fundamentalmente, con sus hormonas de la vertiente glucocorticoide. Que esto es así, es claro y evidente si se recuerdan los



Fig. 1.

cuadros que tal hiperfunción conlleva, o viceversa, la desaparición o atenuación grande de la diabetes hipofisaria o suprarrenal, una vez suprimidas las causas desencadenantes. En el campo experimental basta recordar las experiencias de HOUSSAY en el animal pancreoprivo, cuando hace mejorar su diabetes al extirpar la hipófisis o suprarrenales.

Pues bien, como no podía por menos de suceder, se ha pretendido que las drogas hipoglucemiantes, interfiriendo la acción diabetógena de las referidas hormonas, serían capaz, de esta forma, de originar la hipoglucemia. Entre nosotros, FERNÁNDEZ CRUZ<sup>27</sup> defiende esta teoría al pensar que la droga tiene una acción antiglucogenolítica inhibidora de la glucogenia, bloqueando la acción antiexoquinasa de las hormonas hiperglucemiantes contrarreguladoras, hipófisis y corticales.

Pero esto, como ya se ve clínicamente al comprobar que rara vez la droga es capaz de mejorar la diabetes del acromegálico o de la enfermedad de Cushing, se descarta categóricamente en los ensayos experimentales ya citados: la droga en animales adrenalectomizados o hipofisectomizados, causa severas hipoglucemias, especialmente intensas en el primer caso; hecho éste que definitivamente niega toda influencia de las sulfonilureas sobre las referidas glándulas endocrinas.

## 5. INHIBICIÓN DE LA INSULINASA

Otra teoría que se ha dado para explicar la acción hipoglucemianta de las sulfonilureas es la de suponer que estas actuarían inhibiendo la acción de la insulinasa de Mirsky, y que si bien ha sido acogido con ciertas reservas, dudándose de su existencia, es indudable que ambas hipótesis, realidad de tal antihormona y posible acción de las drogas sobre aquélla, no carecen en absoluto de fundamento.

MIRSKY demostró que si en perros a los que se les había extirpado del 30 al 70 por 100 de su páncreas, se les administraba insulina durante mucho tiempo, al privarles de ésta, se les instauraba una diabetes permanente. Explicó este fenómeno suponiendo la existencia de una sustancia inhibidora o destructora de la insulina, la insulinasa, que se formaría en exceso en el hígado ante las dosis altas de insulina administradas de forma exógena.

Pues bien, MIRSKY y colaboradores<sup>38, 39, 40, 41</sup>, utilizando cortes y trozos de hígado de ratas e incubados *in vitro*, dicen encontrar que las sulfonilureas inhiben a concentraciones mayores de  $3 \times 10^3$  molar la acción proteolítica antiinsulínica de la insulinasa. Posteriormente, estos mismos autores<sup>42</sup> comunican que si en diabéticos en los que la BZ55 les había sido ineficaz en dosis de 50 a 100 miligramos por kilogramo de peso, se les repite esta misma dosis, pero dos horas después de haberles inyectado intravenosamente 0,1 unidades de insulina por kilogramo de peso, la acción hipoglucemianta de la misma se intensifica notablemente con respecto al grupo control, y que esta intensificación es debida a la inhibición que la droga tiene sobre la insulina o sobre otros factores antiinsulínicos.

Entre nosotros, MORROS SARDÀ<sup>43</sup> se inclina favorablemente por este mecanismo de acción de la droga, si bien esta opinión no es compartida por todos los investigadores interesados en el problema, entre los que se cuentan VAUGHAN<sup>44, 45</sup> y WILLIAMS<sup>46</sup>. Estos autores, estudiando la inhibición que la droga tiene sobre la insulina y sobre otras sustancias antiinsulínicas, llegan a la conclusión de que, efectivamente, las sulfonilureas serían capaces de anular el efecto de estos inhibidores o destructores insulínicos, pero que las dosis necesitadas para tal fin son, aproximadamente, unas 15 veces más altas que  $3 \times 10^3$  molar. Con concentraciones  $3 \times 10^3$  molar, las sulfonilureas son incapaces de la referida inhibición.

Dado, pues, que la droga a dosis terapéuticamente hipoglucemianta, tanto en sanos como en diabéticos, y en este tipo de experiencias, carece de acción alguna, se piensa que no debe aceptarse este mecanismo de acción.

## 6. ACCIÓN DE LA DROGA SOBRE EL HÍGADO, INTERFIERIENDO LOS MECANISMOS REGULADORES DEL METABOLISMO GLICÍDICO

Ya hemos visto cómo la acción hipoglucemianta de las sulfonilureas tropieza con grandes dificultades para explicarnos su mecanismo de acción, y que esta dificultad, como decíamos al principio, estriba en la gran disparidad de criterios al interpretar los diferentes resultados obtenidos de la experimentación animal, diabéticos e individuos sanos. No debe extrañar, pues, que dado que ninguna teoría es convincente para nadie, pronto se pensara que su acción hipoglucemianta se realizaría no a través del pán-

reas, sino del hígado, y que aunque el mecanismo íntimo por el que el hígado modifica la tasa glicémica no es conocido, los investigadores ocupados en el esclarecimiento del mecanismo de acción de las drogas hipoglucemiantes piensen que tal participación parece indudable.

Las experiencias que vamos a comentar a continuación parecen demostrar que, efectivamente, el hígado desempeña un papel fundamental.

¿En qué forma se valdría el hígado para originar tal acción hipoglucémica? Podría hacerlo, como indican BERINGER y KEIBL<sup>47</sup>, aumentando la glucogénesis hepática a partir de la glucosa endógena del organismo. Los mencionados autores, en un trabajo muy cuidadoso y completo, estudian tal acción en conejos y en hombres, tanto sanos como diabéticos. El contenido de glucógeno en estos últimos se determina por medio de punción biopsica antes y después del tratamiento con BZ55 y en controles en diabéticos que no recibían carbutamida. Los resultados a que llegan estos autores son los siguientes:

La hipoglucemia postingesta de BZ55, carbutamida, va seguida, en animales hambrientos, de una clara elevación del glucógeno hepático, mientras que el contenido de éste en el músculo no varía. Tal aumento de glucógeno se interpretaría como dependiente de una transformación de glucosa sanguínea en glucógeno hepático, especialmente después de la administración de dextrosa (dextrosa marcada).

En los animales a los que simultáneamente se les administraba glucosa a razón de 10 gramos por kilogramo de peso, se pudo observar que, a pesar de producirse una hipoglucemia manifiesta, el contenido de glucógeno hepático no sólo no era mayor que el de los animales control, sino que descendía notablemente. También por medio de la glucosa marcada los autores piensan que esta baja de glucógeno podría explicarse al comprobar que ésta se transforma directamente en grasa, y que tal transformación no sería patrimonio exclusivo de la acción de la droga, ya que también la presentan los animales no tratados cuyo contenido en glucógeno era grande (MASORO y colaboradores<sup>48</sup>).

Las experiencias en diabéticos son similares, ya que también el contenido de glucógeno hepático varía según el enfermo sea o no estudiado en ayunas o después de haber comido.

Más recientemente, CREUTZFELT y SUTTERLE<sup>49</sup> llegan a parecidas conclusiones con respecto al papel desempeñado por el glucógeno hepático en la génesis de la hipoglucemia sulfamídica; pero estos autores niegan que el aumento del glucógeno hepático sea originado por una disminución de la glucosa endógena, ya que tal aumento, si procediera de ésta, debería también encontrarse tras la administración conjunta de glucosa, cosa ésta que niegan estos investigadores, así como la transformación de glucógeno en grasa.

Así, pues, el efecto de la droga sobre el glucógeno señalaría una acción directa sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, acción que no podría explicarse suponiendo una liberación de insulina.

Tampoco nos parece lógico pensar, como insisten los referidos autores<sup>49</sup>, que tal aumento proceda o sea una consecuencia de la hipoglucemia originada por la carbutamida, ya que en animales hipofisectomizados, observándose esta última, no se encuentra aumento de la tasa glicogénica del hígado, al igual que en los animales sin suprarrenales<sup>50</sup>.

Vemos, pues, que el estudio del metabolismo del glucógeno no puede dar la solución al problema.

Nuestras experiencias<sup>27</sup> sobre el particular están, en general, de acuerdo con los resultados obtenidos por otros autores; pero por lo que respecta a la tasa de glucógeno hepático después de la administración crónica de BZ55, diferimos de ellos, ya que éste varía muy poco, a pesar de lo cual los animales presentan, de forma constante, fuertes hipoglucemias.

Como punto final sobre el mecanismo de acción de las sulfonilureas hipoglucemiantes parece ser que hoy se tiende a creer, especialmente por parte de los autores americanos, que la hipoglucemia vendría condicionada por una disminución de la glicogenolisis hepática, y que en esta disminución intervendría de manera definitiva la inhibición sufrida por alguno de los enzimas que normalmente activan y hacen posible el paso glucógeno-glucosa. Este fermento sería la glucosa-6-fosfatasa, que favorece el paso clave de la glicogenolisis, glucosa-6-fosfato, glucosa.

Las primeras observaciones de la disminución de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa son debidas, entre otros, a los investigadores del grupo canadiense, HAWKINS, ASHWORTH, HAIST<sup>51</sup> y a ASHMORE y colaboradores<sup>52</sup>. Estos autores observan que la actividad de la glucosa-6-fosfatasa estudiada en hígados de ratas normales, tratadas durante cinco semanas con 0,5 gramos por kilogramo de peso de BZ55, disminuye considerablemente en comparación con los hígados de los animales control. A las mismas conclusiones llegan RENOLD y colaboradores<sup>53</sup> y<sup>54</sup> después del estudio clínico y humoral de diabéticos sometidos a pruebas de sobrecarga con glucosa, fructosa y galactosa.

Sabido es que la administración de glucosa inhibe fisiológicamente la glicogenolisis, mientras que cuando se administra fructosa o galactosa, estos cuerpos tienen que ser sintetizados en el hígado para soltarlos a la circulación general en forma de glucosa. En el esquema adjunto pueden verse las vías comunes de la glicolisis de estos cuerpos señaladas en flechas de trazo grueso. El propósito fundamental es comparar los puntos donde la galactosa, glucosa y fructosa entran en la glicolisis. Es de interés particular el ver que la galactosa entra como galactosa-1-fosfato; es decir, en un punto entre la glucosa-6-fosfato y el glucógeno, mientras que la fructosa está escondida en fragmentos de tres carbonos antes de entrar en el ciclo glicolítico.

Como se comprende fácilmente, el estudio metabólico de estos azúcares y la aparición de metabolitos, tales como el piruvato, lactato y citrato, permiten, hasta cierto punto, la valoración de la actividad de la glicolisis hepática, ya que un aumento de la conversión de fructosa y galactosa a glucosa supone una glicogenolisis también aumentada o activada.

En el individuo normal la administración de fructosa va seguida de una caída de la glucemia inicial, que oscila entre 5 y 21 miligramos por 100, para después volver al nivel normal; en el diabético ocurre lo mismo, pero, posteriormente, la subida se hace más lentamente. Los diabéticos sometidos a pruebas de sobrecarga con fructosa y galactosa, y los que simultáneamente se les hace tomar BZ55 o D860 muestran, con respecto a los controles que tomaban las mismas drogas, pero sólo glucosa, unas cifras glicémicas más bajas, aunque sin variar en ninguno el perfil diabetoide de las curvas.

Esta menor conversión en glucosa, de la fructosa y galactosa, sugiere que puede ser interferida la reacción catalizada por la glucosa-6-fosfatasa, ya que es el único paso común de ambas. Estos autores piensan

que la droga inhibiría la glucosa-6-fosfatasa, y de esta forma la hipoglucemia sulfamídica sería de origen típicamente central por disminución de la glicogenolisis hepática.

Otras observaciones hay, de acuerdo con estas ideas, que indican que la droga inhibe tal acción, como demuestra en hígados intactos ANDERSON y colaboradores<sup>55</sup>, así como los trabajos realizados utilizando glucagón y adrenalina como antiglucogenolíticos<sup>44</sup>,<sup>45</sup> y<sup>56</sup>.

Ahora bien, si todo esto parece muy demostrativo, hay que señalar que estas experiencias no han podido ser comprobadas por otros investigadores<sup>29</sup>,<sup>33</sup>,<sup>34</sup> y<sup>55</sup>, quienes niegan la referida inhibición sobre la glucosa-6-fosfatasa por las sulfonilureas.

Pero aún hay más: KUETHER y colaboradores<sup>57</sup> demuestran que en ratas parcialmente aloxanizadas, la dosis de 100 miligramos por kilogramo de peso de BZ55, suficiente para producir hipoglucemias evidentes, no van seguidas, según sus comprobaciones, de cambio alguno en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa. De igual opinión son MOORHOUSE y colaboradores<sup>58</sup>, que al comprobar la inactividad de las sulfonilureas en la glicogenolisis postglucagón y epinefrina piensan que esto es señal evidente de que el camino glucógeno-glucosa no es afectado por la droga y, por consiguiente, que los sistemas fosforilasa, fosfoglucomutasa y glucosa-6-fosfatasa, están intactos. Tal inhibición enzimática habría que buscarla por debajo de la glucosa-6-fosfato.

Si a todo esto sumamos, como demuestra ASHMORE y colaboradores<sup>52</sup>, que este enzima sólo es inhibido mediante dosis muy altas, y no por las fisiológicas hipoglucemiantes, veremos en seguida cómo también esta hipófisis, que explicaría el mecanismo de las sulfonilureas hipoglucemiantes, choca con pruebas difíciles de refutar. Esta es la razón por la que algunos autores, como WALLENFELS y colaboradores<sup>59</sup>, piensan que estas drogas actuarían si, sobre el hígado, pero no directamente sobre un enzima determinado, sino sobre numerosas dehidrasas que dependen de los nucleótidos piridínicos, modificando sus actividades.

Y como punto final, la hipótesis de los eclécticos: la acción de las sulfonilureas podría interpretarse por una emisión de la insulina de las células beta del páncreas e, independientemente de esto, inhibiendo determinadas reacciones enzimáticas del organismo. En el hombre sano y en algún tipo de diabetes, el mecanismo de acción sería mixto por concordancia de algunos caminos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ACHELIS, J. D. y HARDEBUCK, K.—Dtch. med. Wschr., 80, 1.452, 1955.
2. v. HOLT, C., v. HOLT, L. y KRONER, B.—Naturwissen, 41, 166, 1954.
3. LOUBATIERES, A.—C. R. Soc. Biol., 138, 766, 1944.
4. LOUBATIERES, A.—Press. Med., 82, 1.701, 1955.
5. LOUBATIERES, A.—Archiv. Inst. Physiol., 54, 1946.
6. FERNER, H. y RUNGE, W.—Arzne. Forsch. 6, 256, 1956.
7. CREUTZFELT, W. y FINTER, H.—Dtch. med. Wschr., 81, 892, 1956.
8. FERNER, H. y RUNGE, W.—Dtch. med. Wschr., 81, 331, 1956.
9. CREUTZFELT, W.—Dtch. med. Wschr., 81, 841, 1956.
10. BANDER, A., HAUSSLER, A. y SCHOLZ, J.—Dtch. med. Wschr., 82, 1.557, 1957.
11. CREUTZFELT, W. y DETERING, L.—Dtch. med. Wschr., 82, 1.564, 1957.
12. LOUBATIERES, A.—Press. Med., 83, 1.728, 1955.
13. LEVINE, R. y SOREL, G. W.—Diabetes, 6, 263, 1957.
14. COLWELL, A. R. y COLWELL, J. A.—Metabolism., 5, 749, 1946.
15. LOS mismos.—Diabetes, 6, 60, 1957.
16. FOA.—Diabetes, 6, 91, 1957. (Discusión final.)
17. Root, H.—Diabetes, 6, 12, 1957.

18. PFEIFFER, E. F. y otros.—Dtch. med. Wschr., 82, 1.568, 1957.
19. HAIST, R. E., HAWKINS, R. D. y ASHWORTH, M. A.—Diabetes, 6, 21, 1957.
20. SIREK, A.—Canad. M. A. J., 74, 960, 1955.
21. CAMPBELL, J.—Canad. M. A. J., 74, 962, 1956.
22. RODRÍGUEZ MINÓN, J. L. y JIMENA, L.—Comunicación presentada a la V Reunión de la Sociedad Española de Diabetes. Valladolid, octubre 1957.
23. POZZA, GALANSINO y FOA.—Citados por ORTIGOSA (25).
24. R. CANDELA, J. L. y R. CANDELA, R.—Rev. Iber. Endo., 21, 309, 1957.
25. ORTIGOSA, M. I. y otros.—Rev. Iber. Endo., 5, 31, 1957.
26. GOETZ, F. C., SIGRID, A. y JOSEPHSON, V.—Metabolism., 5, 788, 1956.
27. ARNAL ARAMBLLET, P.—Ensayos clínicos y experimentales con las nuevas sulfamidas y derivados sulfamídicos de acción hipoglucemante. Tesis Doctoral. Zaragoza, 1959.
28. PURNELL, R. y ARAI, Y.—Metabolism., 5, 778, 1956.
29. GOLDNER, M., G. VOLK, B. W. y otros.—Diabetes, 6, 53, 1957.
30. WICK, A. N., BRITTON, B. y GRABOWSKY, R.—Metabolism., 5, 739, 1956.
31. WILLIAMS, R. A. y TUCKER, B. W.—Metabolism., 5, 894, 1958.
32. VOLK, B. V., WEISENFELD, S., LAZARUS, S. S. y GOLDNER, M.—Metabolism., 6, 894, 1958.
33. FAJANS, S. S. y otros.—Diabetes, 6, 41, 1957.
- 34.—Los mismos.—Metabolism., 5, 766, 1956.
35. MILLER, W. L. y DULIN, W. E.—Science, 123, 584, 1956. (Citado por Root, 17.)
36. CREUTZFELT, W. y SUTTERLE, H.—Dtch. med. Wschr., 82, 1.574, 1957.
37. FERNÁNDEZ CRUZ, A. y DAUFI, L.—Rev. Iber. Endo., 4, 21, 1957.
38. MIRSKY, I. A., DIENGOTT, D. y DOLGER, H.—Science, 123, 583, 1956.
39. MIRSKY, I. A. y PERISUTTI, G.—Science, 122, 559, 1955.
40. MIRSKY, I. A.—Metabolism., 5, 138, 1957.
41. MIRSKY, I. A., PERISUTTI, G. y DIENGOTT, D.—Metabolism., 5, 156, 1956.
42. MIRSKY, I. A. y DIENGOTT, D.—J. Clin. Endo., 17, 603, 1957.
43. MORROS SARDA, J.—Comunicación presentada a la V Reunión Española de la Diabetes. Valladolid, octubre 1957.
44. VAUGHMAN, M.—Science, 123, 885, 1956. (Citado por 45.)
45. VAUGHMAN, M.—Diabetes, 6, 16, 1957.
46. WILLIAMS, R. H.—Diabetes, 6, 25, 1957.
47. BERNINGER, A. y KEIBL, E.—Wiener. med. Wschr., 38, 792, 1956.
48. MASORO, E. I.—(Citado por BERNINGER, 47.)
49. CREUTZFELT, W. y SUTTERLE, H.—Dtch. med. Wschr., 82, 1.574, 1957.
50. GORDON, M. F.—Act. fis. lat. amer., 3, 117, 1957.
51. HAWKINS, R. D. y otros.—Canad. M. A. J., 74, 972, 1956.
52. ASHMORE, J. y CAHILL, G. F.—Metabolism., 5, 774, 1956.
53. RENOLD, A. E. y otros.—Metabolism., 5, 757, 1956.
54. RENOLD, A. E. y otros.—Diabetes, 6, 33, 1957.
55. ANDERSON, G. E. y PERFFETO, A. J.—Diabetes, 6, 34, 1957.
56. IZZO, J. L.—Diabetes, 6, 45, 1957.
57. KUETHER, C. A. y SCOTT, E. G.—Diabetes, 6, 23, 1957.
58. MOORHOUSE, J. A. y KARK, R. M.—Metabolism., 5, 847, 1956.
59. WALLENFELS, K., SUMK, H. D. y CREUTZFELT, W.—Dtch. med. Wschr., 82, 1.581, 1957.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Anticoagulantes en la púrpura fulminante.**—Describe LITTLE (*JAMA*, 169, 36; 1959) un caso de púrpura fulminante en el cual las manifestaciones aparecieron después de un episodio de faringitis, presumiblemente de origen estreptocócico y que se asoció con una hipofibrinogenemia marcada. Los datos clínicos y de laboratorio sugerían una trombosis intravascular extensa y un estado de hipercoagulabilidad. A su juicio, la púrpura fulminante es en esencia una enfermedad de trombosis y gangrena, y las semejanzas anatopatológicas entre las lesiones de la púrpura fulminante y las del fenómeno de Shwartzman, localizado apoyan la hipótesis de que la púrpura fulminante es fundamentalmente una enfermedad trombótica. Basado en estas concepciones, el autor decidió tratar su caso con anticoagulación por medio de la heparina, con lo cual consiguió la total recuperación del enfermo.

**Clorotiazida y tensión premenstrual.**—Las principales molestias del síndrome de tensión premenstrual consisten en nerviosismo, tensión, hinchazón, cefaleas, depresión y turbidez e hipersensibilidad mamaria; en las formas más intensas, estos síntomas pueden progresar hasta una conducta antisocial y anormalidades psicosexuales. Los síntomas de tensión del síndrome premenstrual pueden deberse a un edema latente, puesto que algunas de las enfermas, sin hinchazón aparente, se benefician por el empleo exclusivo de los diuréticos. En vista de ello, JUNGCK, BARFIELD y GREENBLATT (*JAMA*, 169, 112; 1959) han administrado clorotiazida diaria durante 7-10 días antes de la menstruación en dosis de 500-1.000 mgrs. a 50 mujeres con el síndrome de tensión premenstrual. De estas 50 enfermas, 33 se quejaban

de hinchazón, y todas ellas mostraron una respuesta excelente a la clorotiazida con desaparición total del edema. La hipersensibilidad y tensión mamaria constituyó un problema para 8 enfermas, y en todas ellas estas molestias desaparecieron con la clorotiazida. De 4 enfermas con cefaleas, dos quedaron completamente bien y no se modificaron las dos restantes.

**Reacciones a la sulfametoxypiridazina en el tratamiento de la dermatitis herpetiformis.**—Señalan TERRY y WINKELMANN (*JAMA*, 169, 127; 1959) que en la mayoría de los casos de dermatitis herpetiformis puede lograrse el control mediante el empleo de la sulfametoxypiridazina, pero que es imposible predecir la dosis de mantenimiento necesaria para suprimir la reacción clínica, como también predecir las cifras sanguíneas que se logran con una dosificación única aislada. En realidad las reacciones adversas contrindican el empleo indiscriminado de la droga. Tales reacciones afectan fundamentalmente a la piel y al sistema hemopoyético, aunque también se ve evidencia de toxicidad en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Las manifestaciones dermatológicas son similares a las previamente señaladas para el resto de las sulfonamidas. Consideran que la administración de la sulfametoxypiridazina requiere las determinaciones en sangre de la droga, pues el clínico debe siempre equilibrar los beneficios que se derivan de cualquier droga con los riesgos de su administración.

**Mononucleosis infecciosa grave tratada con prednisolona.**—CREDITOR y McCURDY (*Ann. Int. Med.*, 50, 218; 1959) presentan un caso de mononucleosis infecciosa anginosa grave con una obstrucción casi