

tores al hablar de la displasia fibrosa incluyen en ella (no confundirla nunca con la forma polioestótica bien definida) el fibroma óseo, su variedad osteógena, osteoma fibroso de la mandíbula e incluso el tumor de mieloplaxas o células gigantes. De este confusionismo, explicable muchas veces por el mismo aspecto histológico, que puede variar tanto en un mismo caso como para hacer aparentemente muy diversos los campos dados de una misma preparación, ha surgido una de las principales razones para que hoy día el problema que se le plantea al anatomopatólogo ante un caso de tumor óseo pueda ser francamente azaroso. Hay lugares incluso donde la clasificación de un tumor dado es sólo hecha tentativamente, y los casos no son definitivamente archivados hasta que el curso clínico, autopsia, etcétera, han definido perfectamente el carácter

de la tumoración. Incluso así hay muchos casos que no guardan una relación estrecha entre su aspecto histológico y su evolución ulterior.

Creemos que el caso presentado es, sin embargo, un claro ejemplo de lo que quería definir LICHTENSTEIN al inventar su nombre. El pronóstico de estos tumores es diverso. Su peligro es que en la habitual localización (cuerpo vertebral) la exéresis quirúrgica es pocas veces factible por completo, y las recidivas locales tienden a ser de carácter más maligno cada vez. En nuestro caso la extirpación ha sido completa y generosa y el pronóstico nos parece absolutamente favorable. Eliminamos el diagnóstico de displasia fibrosa monostótica principalmente bajo la base de la perfecta delimitación y encapsulación de nuestro caso, aparte de su aspecto tan claramente tumoral.

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL TRATAMIENTO ORAL DE LA DIABETES MELLITUS

P. ARNAL ARAMBILLET

Ex Médico Interno del Servicio

Casa de Salud Valdecilla. Instituto Médico de Graduados

Servicio de Cardiología, Endocrinología y Nutrición

Jefe: Dr. JOSÉ A. LAMELAS

II

INDICACIONES CLÍNICAS DE LAS SULFONILUREAS HIPOGLUCEMIANTES. MARCHA GENERAL DE TRATAMIENTO.

Desde el trabajo inicial de BERTRAM y colaboradores¹, basado en la experiencia de 82 diabéticos en tratamiento con BZ 55, poco han cambiado las normas y orientaciones que estos autores daban entonces. El campo de indicaciones de las sulfamidas hipoglucemiantes quedaba resumido así:

1.ª Buena perspectiva de éxito: diabéticos de más de cuarenta y cinco años, cualquiera que sea su gravedad, cuya diabetes data de cinco a diez años y han sido insulinizados no más de dos años.

2.ª Escasa perspectiva de éxito: diabéticos mayores de cuarenta y cinco años, sin consideración al grado de gravedad, cuyo origen se remonta más allá de los diez años y han recibido insulina durante más de dos. Diabéticos juveniles.

3.ª Contraindicaciones: todos los estados de diabetes mellitus tributarios de tratamiento agudo, como son: coma y acidosis diabética, descompensaciones metabólicas consecutivas a infecciones, operaciones, etc. Todas las afecciones y trastornos funcionales del hígado y vías biliares; fenómenos de hipersensibilidad por parte de la piel.

El mismo BERTRAM²⁻³ modifica poco después este criterio, al observar la importancia del factor constitucional en las indicaciones de la terapéutica, así como la diferente respuesta, según la fenomenología clínica de la enfermedad. Los diabéticos gordos, lipopletóricos, en el sentido de LAWRENCE, insulinoresistentes, según FALTA⁵, esténicos, diabéticos "gras" de los franceses o de contrarregulación, serían los mejores candidatos a la droga, los que más beneficio podrían obtener. Son éstos, personas de tipo esténico-pícnico, si no obesos manifiestos, sí de gordura media, talla generalmente baja, cara ancha. Índice de Broca alrededor de la unidad o ligeramente superior, tendencia a la hipertensión arterial o manifiestamente hipertensos, muy comedores y bebedores aun metabólicamente compensados, que con gran frecuencia abocan hacia la arteriosclerosis (retinopatía y gangrena de piernas) y rara vez hacia la cetosis y coma diabético. Son, desde el punto de vista clínico, diabéticos benignos, fácilmente compensables con un régimen adecuado.

El tipo opuesto al descrito corresponde al de los diabéticos asténicos, leptosomáticos o normolíneos; son pacientes espigados, delgados, con índice de Broca claramente inferior a 1, tendencia a la hipotensión arterial y corazón verticalizado o en gota. Su diabetes data de mucho tiempo atrás, desde niños con frecuencia parientes próximos de diabéticos y clínicamente caracterizados por la gravedad de su enfermedad, la tendencia a la asidosis y coma diabético, la labilidad metabólica y la gran sensibilidad a la insulina. Son diabéticos pancreáticos, deficitarios insulínicos, en los que la insulina les es imprescindible para su tratamiento, y en los que la terapéutica sulfamídica hipoglucemiante tiene un efecto prácticamente nulo.

LORANT y SCHMIDT⁶ resumen ambos tipos de diabetes en el siguiente cuadro.

DIVISIÓN DE LAS DIABETES.

Insulinodeficitaria.

Hábito leptosomático, asténico.
 Jóvenes, menores de treinta años.
 Hipotonía, vagotonía.
 Debilidad muscular, gráciles.
 Sin energía.
 Insulinosensibles.
 Tendencia a la acetonuria.
 Coma diabético frecuente, típico, de buen pronóstico.
 Umbral renal normal, a veces rebajado.
 Falta de reflejos.
 Iris azul, pobre en pigmentos.

De contrarregulación.

Pícnico, esténico.
 Mayores de cuarenta años.
 Hipertonía, simpaticotonía.
 Musculosos, adiposos.
 Enérgicos.
 Insulinorresistentes.
 Sin tendencia a la acetonuria.
 Coma diabético raro, atípico de mal pronóstico.
 Umbral renal frecuentemente alto.
 Reflejos normales.
 Iris rico en pigmentos.
 Tendencia a la artritis y gangrena.
 Signos hipofisarios.

El conocimiento de las características de estos dos tipos de diabetes es fundamental ante la medicación hipoglucemiante sulfamídica, tanto más si se tiene en cuenta que para el éxito de éstas parece decisiva la existencia de un páncreas funcional, o lo que es lo mismo, la de que el organismo pueda disponer de insulina endógena.

En la diabetes por déficit insulínico, tal déficit está condicionado por una mayor o menor, pero siempre amplia, destrucción de las células beta pancreáticas. Por el contrario, en la diabetes de contrarregulación sólo hay un déficit insulínico relativo, secundario, al parecer, al predominio de los factores antiinsulínicos contrarregulares de la hormona; esto es, hormona del lóbulo anterior de la hipófisis, ACTH, glicocorticoides, glucagón, insulina de Mirsky y quizá otras sustancias todavía no precisadas. Las células beta están intactas durante mucho tiempo, salvo cuando el paciente ha sido largamente insulizado, y este aporte exógeno ha ido anulando funcionalmente sus células insulinosecretoras.

Tal valor, pues, tienen estas características que, en los casos mixtos, en los que la historia clínica del paciente y la exploración no permiten hacer una diferenciación neta, el tratamiento con éxito por el medicamento oral habla en favor de hallarnos ante una diabetes de contrarregulación, y el fracaso, ante una diabetes deficitaria (BERTRAM³).

Esto último ya nos dice que vamos a encontrarlos con enfermos que por sus características nos van a hacer dudar de si la indicación de administrar la droga oral es o no correcta.

¿Qué pauta debemos seguir? ¿Cuál debe ser el patrón por el que debemos guiarnos? Demasiado esquemáticamente, como veremos después, los autores que más experiencia tienen en el empleo de la droga, resumen el diabético ideal aquél al que la sul-

famida hipoglucemiante va a serle plenamente eficaz de la siguiente forma:

- 1.º Diabéticos de más de cuarenta años.
- 2.º Duración de su diabetes no más de cinco años.
- 3.º Hábito esténico.
- 4.º Glicemias en ayunas no superior a 250 miligramos.
- 5.º No haber recibido insulina más de dos años.
- 6.º No necesitar más de 40 unidades diarias de insulina para su compensación metabólica.

Estas ideas fundamentales obligan al médico a una seria e imprescindible selección de sus diabéticos, selección que, por otra parte, creemos absolutamente necesaria. Aunque es difícil e incluso engorroso estudiar por separado cada una de las premisas enunciadas, vamos a intentar hacer un comentario de cada una de ellas.

Edad del paciente.—En nuestra opinión, la edad del paciente es quizá el dato de más importancia a tener en cuenta; entiéndase, que al hablar de diabéticos de más de cuarenta años nos referimos a aquellos en que su enfermedad ha aparecido recientemente, por lo menos en la segunda etapa de su vida. La edad pierde todo valor si se trata de diabéticos antiguos, insulizados o no, tanto si han hecho tratamiento dietético o han estado perennemente abandonados. Por esta razón, edad y antigüedad de su diabetes, forman un todo difícilmente desligable.

En términos generales, los diabéticos de más de cuarenta años tienen el 55 por 100 de posibilidades de adaptarse bien al tratamiento con las drogas orales, tanto por ciento éste que va aumentando conforme la edad del paciente es mayor, o mejor dicho, conforme la aparición de la enfermedad se haga en edades más avanzadas. Nuevamente insisto en el término aparición de la diabetes: la edad por sí sola no sólo no dice nada, sino que puede prestarse a confusión. Las posibilidades de adaptación a la droga bajan en progresión geométrica conforme es menor la edad del paciente, y esto es lógico que suceda así, si se tiene en cuenta que las diabetes de los jóvenes son siempre diabetes pancreáticas, insulinodeficitarias, y ya hemos visto que en éstas la droga se muestra absolutamente ineficaz.

No obstante saber esto desde las observaciones de BERTRAM¹, las primeras experiencias de este autor han sido categóricamente comprobadas por unos, mientras otros autores encuentran resultados dispares. Analicemos los trabajos publicados:

LESTRADET y colaboradores²³, con un material de 275 niños de trece a diecisiete años, internados en un campo para diabéticos, sometidos todos a una dieta reglamentada y equilibrada para su edad, y recibiendo la insulina necesaria para una perfecta compensación metabólica, someten a éstos al tratamiento simultáneo, insulínico y sulfamídico. Eligen asimismo un grupo control, en los que en vez de droga les dan un placebo, "y de esta forma eliminar el importante factor psicológico que representa la innovación de una terapéutica que podría sustituir la embarazosa e incómoda medicación insulínica". En estas condiciones los resultados obtenidos después de varios meses de observación no pueden ser más desalentadores:

Sólo en uno de los 275 estudiados se logró suprimir por completo la insulina que necesitaba: 25 unidades. Después de estas observaciones, es lógico que los autores sean tajantes en sus conclusiones: las sulfamidas hipoglucemiantes no modifican prácticamente las necesidades insulínicas del niño, no influyendo en esto ni la antigüedad de su diabetes ni los

previos requerimientos insulínicos. Los casos que mejoran con el tratamiento deben someterse a un severo juicio crítico, no olvidando las mejorías transitorias espontáneas que muchos niños presentan a lo largo de la evolución de su enfermedad.

VAGUE²⁴, UHRY²⁵ ENGLESON²⁶ y especialmente CAMERIN-DAVALOS²⁷, se muestran más optimistas en lo que se refiere a resultados. Este último autor, en un cuidadoso estudio con 228 niños, a los que agrupa, según edad, fecha de aparición de su diabetes y requerimientos insulínicos, llega a las siguientes conclusiones:

Nueve de cada 10 niños, cuya diabetes no se remonta más allá de seis meses, responden a la droga, manifestándose tal respuesta por la caída sufrida por la glucemia en una cifra superior al 20 por 100, después de una sola toma de 3 gramos de sulfamida y con relación a la cifra inicial glicémica antes de la toma de la sulfonilurea. La positividad de la prueba va haciéndose menor conforme aumenta el tiempo de aparición de la diabetes y los requerimientos insulínicos: de 90 niños, en los que la enfermedad tenía más de cinco años de duración, sólo respondieron a la prueba siete, lo que supone un 6 por 100 de positivities.

Dada la seriedad y la indudable autenticidad de estos resultados, ¿cómo explicar la disparidad de estas conclusiones? A nuestro juicio, las diferencias entre franceses y americanos no son sino aparentes. LESTRADET²⁸, como buen clínico, para nada tiene en cuenta la caída glicémica inicial, y se limita a observar el efecto de la droga sobre la evolución ulterior de la diabetes, tanto clínica como metabólicamente. Nada mejor que controlar las necesidades insulínicas del niño: si ésta disminuye, la droga es activa; si el niño, por el contrario, debe seguir inyectándose la misma dosis que antes de la toma de la droga, ésta tiene una acción nula.

La diabetes infantil, como ya hemos dicho, es una diabetes típicamente pancreática. El hecho de que algunos niños respondan algo a la droga no indica sino que la destrucción de las células beta del páncreas es todavía incompleta, suposición ésta perfectamente lógica si se ve que esta respuesta es cada vez menor conforme aumenta la edad del niño, y con ésta la absoluta incapacidad del páncreas para disponer de insulina endógena. Así, pues, si en un principio el niño diabético puede responder a la sulfonilurea, la idea y consecuencia que de esta realidad debemos sacar es la fugacidad de tal efecto y, por consiguiente, la constante amenaza de la descompensación brusca y brutal, la acidosis y el coma diabético.

Creemos que el solo pensamiento de administrar hipoglucemiantes orales a cualquier diabético joven por muy reciente que sea su enfermedad y por muy poca insulina que necesite, es ya un hecho de inconsciente temeridad, que debe ser completamente abandonado.

En resumen, pues, efecto nulo en las diabetes juveniles, muy buenas perspectivas de éxito desde los cuarenta años en adelante, con las consideraciones hechas más arriba sobre el concepto, edad y aparición de la enfermedad.

Duración de la diabetes. — Bajo este enunciado entendemos el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas de la enfermedad y la fecha de nuestra observación. Ya comprendemos que los datos recogidos de esta forma no son absolutamente exactos, pues en las diabetes de tipo lipopletórico puede faltar todo síntoma cuando ya la enfermedad está ple-

namente establecida, especialmente en enfermos de más de cincuenta años. A falta de otros datos que los puramente clínicos, no nos queda otro método que éste, por otra parte suficientemente demostrativo como hace constar MOHNIKE⁹.

En términos generales, se dice que los diabéticos, cuya enfermedad se remonta más atrás de cinco años, la terapéutica con las sulfonilureas va perdiendo valor. Esto, que hasta cierto punto es exacto en los diabéticos entre los cuarenta y cuarenta y cinco años, tiene sólo una importancia relativa en los mayores de cincuenta. Nuevamente hacemos notar que duración y edad del paciente son términos que no pueden separarse. Es evidente, desde luego, que los casos recién descubiertos son los que mejores perspectivas de éxito tienen; pero éstas disminuyen poco a pesar de ser relativamente antigua la fecha de aparición de la enfermedad. Nosotros hemos tratado con éxito enfermos cuya diabetes se remontaba hacia más de veinticinco años, incluso algunos recibiendo insulina de forma constante. Por esta razón, este dato, por sí solo, tiene poco valor si no se acompaña de las restantes y desfavorables causas ya conocidas.

Copiamos a continuación los porcentajes que sobre el respecto nos da MELLINGHOFF¹² por creerlos muy de acuerdo con nuestros propios resultados:

	Porcentaje de éxitos
Diabetes reciente	93 %
Hasta dos años de duración	92 %
Entre dos y cinco años	80 %
Entre cinco y diez años	67 %
Más de diez años	62 %

Tales cifras creemos nos dan un amplio margen de indicaciones en lo que a duración o antigüedad de la diabetes se refiere y son un índice bastante justo de lo que ocurre en la realidad.

Hábito estético. — De todos es conocida la frecuente asociación obesidad-diabetes, o mejor dicho, la predisposición y facilidad con que el obeso, especialmente rebasada la cuarentena de la vida, unas veces él espontáneamente, otras con motivo de un reconocimiento para un seguro de vida, por ejemplo, descubre tener azúcar en la orina y cifras de glicemia francamente anormales. JOSLIN ha dicho certeramente "que la diabetes es un tributo que se paga a la obesidad".

Por definición sabemos que todo diabético gordo que no necesita insulina, aún más, que ni régimen hace, padece una diabetes benigna: basta muchas veces que hagamos perder peso al enfermo para normalizar las cifras de su glucemia en ayunas y hacer desaparecer la glucosuria.

La obesidad es, sin duda, uno de los factores contrarreguladores insulínicos más importantes a tener en cuenta. No es de extrañar, pues, que los obesos sean los primeros candidatos a las sulfonilureas hipoglucemiantes; es en éstos donde mejores resultados se logran.

A priori creemos, pues, que la obesidad o el sobrepeso, aunque sea ligero en un diabético no juvenil, es la mejor recomendación para indicar la terapéutica oral.

Glucemia en ayunas. — Poco valor tiene a nuestro juicio la cifra de la glucemia en ayunas como guía o índice para valorar a priori los resultados con las sulfonilureas, y tiene poco valor, porque una cifra, como tal, no indica sino un estado momentáneo sus-

ceptible de mil variaciones a lo largo del día y dependiente de otros procesos reguladores; éstos, a su vez, son los peones que se mueven a las órdenes de la contrarregulación; son servomecanismos que, más o menos alterados cuantitativamente, responden al estímulo de diferente forma de unos momentos a otros.

Se ha dado como cifra tope, por encima de la cual las posibilidades de adaptación al medicamento oral bajan considerablemente, la de 250 miligramos, estando el enfermo en ayunas. Esta cifra, sin más, no indica gran cosa si no tenemos en cuenta otros datos, como son si el enfermo hace régimen de restricción hidrocarbonada, se inyecta insulina, es obeso o padece una enfermedad de Cushing. Hay otro detalle aún más importante a tener en cuenta: ¿a qué tipo de diabetes pertenece el enfermo?

La diabetes de contrarregulación, la del pánico lipopletórico sin tratar, pocas veces, o es muy poco frecuente, cursa con glucemias en ayunas superiores a los 300 miligramos por 100, siempre y cuando no haya una complicación, especialmente de tipo infeccioso. Por el contrario, el diabético pancreático, juvenil y grave, lo infrecuente es que en las mismas condiciones su glucemia sea inferior a 250 miligramos.

La hiperglucemia basal no indica sino un estado de descompensación metabólica, y esta descompensación nunca podrá ser muy intensa en el obeso diabético, cosa que iría en contra de su comprobada benignidad. La capacidad de metabolizar por sí mismo cifras no inferiores a 150 gramos de hidrato de carbono, sólo puede hacerse cuando se dispone de insulina endógena.

Estas consideraciones nos deben hacer pensar que si un diabético, al que nosotros creímos ideal por su tipo constitucional, por su peso, por la antigüedad de su diabetes, presenta una cifra de glucemia desusadamente elevada para sus características, y no tiene causa clara que la pueda justificar, no es un caso indicado para la terapia oral, pero entiéndase bien, no por la elevada cifra de su glucemia, sino porque ésta indica algo más: una diabetes pancreática o la existencia de factores tan fuertemente contrarreguladores, que éstos por sí solos ya obligan a la medicación insulínica. La terapéutica hipoglucemiante está aquí contraindicada por el solo hecho de no estar indicada. Otros factores, que no la impersonal cifra de un análisis, deben orientarnos el camino a seguir.

Por otra parte, hay que tener en cuenta el estado actual del paciente, su momento metabólico: diabéticos con grandes eliminaciones diarias de glucosa y altas cifras de glucemia, que nos impresionan en principio por la severidad de su disrregulación humoral, normalizan rápidamente todo su cuadro mediante la instauración de un régimen adecuado. Si nos dejamos llevar por la aparente gravedad del enfermo, catalogamos mal sus posibilidades. Estos diabéticos, con una técnica correcta en el tratamiento, son casi todos candidatos al éxito mediante el empleo de las sulfonilureas hipoglucemiantes.

Tiempo del tratamiento insulínico. Requerimientos de insulina.—También estas dos características deben estudiarse juntas, pues son conceptos íntimamente ligados. Desde los primeros trabajos publicados sobre las indicaciones de la terapia oral, se insiste machaconamente que todo diabético con más de cinco años con tratamiento insulínico es, a priori, poco recomendable.

Una vez más se esquematiza con un criterio a mi

manera de ver erróneo; si tomamos la edad de cuarenta a cincuenta y cinco años como cifra fronteriza entre la diabetes pancreática insulino-deficitaria y la de contrarregulación, es indudable que, conforme la edad disminuye, el diabético será más pancreático. Otro individuo, éste de sesenta y cinco años, y que es diabético en tratamiento con insulina hace diez, difícilmente, pasada la edad clave, pertenecerá al primer grupo: su diabetes, de aparición muy tardía, es casi seguro de contrarregulación.

Para nada nos interesan los diabéticos insulino-deficitarios: éstos tienen un tratamiento, que es la insulina. Por esto, no nos parece razonable hacer estadísticas y consideraciones mezclando ambos grupos; es lógico que diabéticos de cincuenta años insulinizados desde veinte años antes, no den respuesta alguna a la terapéutica oral, pues es seguro que su diabetes, que comenzó cuando el enfermo tenía treinta años o menos, es insulino-deficitaria. El fallo de la droga es un fallo atribuible a nosotros mismos, por haber sentado mal la indicación terapéutica.

Aclarando este punto, no vamos a negar cierta participación en lo que de negativo tiene para el resultado terapéutico la antigüedad del tratamiento insulínico. El páncreas del diabético gordo, no insulino-deficitario, es capaz, durante mucho tiempo, de proporcionar insulina endógena, lo que quiere esto decir que sus células beta se mantienen funcionalmente intactas. La relación células alfa-células beta, que en el hombre sano es de 20-80, es aquí de 50-50, cifra que nos demuestra el predominio de la contrarregulación a costa del glucagón, puesto que si no fuera por esto, el individuo podría subvenir a sus necesidades insulínicas sólo con las fabricadas por él mismo. Ahora bien, esta situación anatómica y funcional es susceptible de varias cuando se aporta insulina exógena por largos períodos de tiempo; ésta inhibe parcialmente el estímulo de las células beta que, a la larga, acaban atrofiándose. La fórmula celular alfa-beta, que antes era de 50-50, es ahora de 70-30, 80-20, etc., y su páncreas queda en igual situación que el diabético joven insulino-deficitario.

Esta es la razón, pues, de que en estas condiciones la terapéutica con sulfonilureas tenga escaso o ningún éxito, o al menos éste es el motivo que se da cuando fracasa en este tipo de enfermos.

Ahora bien, si esto es cierto, desde el punto de vista teórico y práctico, como puede demostrarse muchas veces sin más que investigar el contenido insulínico del plasma, no menos cierto es que, a pesar de todo, gran número de enfermos de estas características responden bien a la droga; de esta opinión son, entre otros, AZERAD²⁸, WOLFF²⁹, DUNCAN³⁰, etc.

Nosotros mismos hemos logrado con éxito hacer el cambio a las sulfonilureas a pacientes con más de veinte años de continuado tratamiento insulínico, y esto sólo puede significar que, o bien a pesar de tan largo tratamiento hormonal el enfermo dispone aún de insulina endógena, o bien que la acción de la droga se manifiesta por algo más que un páncreas funcionalmente activo. De todas formas, hay que tener siempre presente que en estas condiciones una diabetes de contrarregulación puede haberse transformado en insulino-deficitaria por las razones antedichas.

Para nosotros, el fallo de la droga es tan definitivo en estos casos que basta esto por sí solo para suponer acertada la mutación de un tipo a otro de diabetes.

¿Y qué decir de la influencia que los requerimientos de insulina tienen sobre la respuesta de la droga?

También este punto creo merece la pena de ser comentado.

Ya desde las publicaciones iniciales se viene diciendo que los diabéticos cuyos requerimientos son mayores de 40 unidades diarias, tienen menos probabilidades de éxito que los que necesitan 20, pongo por ejemplo. Esta forma de generalizar es inadmisibles cuando se habla de algo tan heterogéneo como un diabético sin un patrón fijo de tratamiento.

Si analizamos, aunque sólo sea de forma somera, la cuestión, veremos que las necesidades insulínicas del diabético dependen no sólo del estado funcional del páncreas, sino también, y esto tiene en este caso importancia decisiva, del régimen alimenticio a que está sometido. Si hay algo en Medicina en lo que no se haya todavía llegado a un acuerdo, es en este candente tema de la alimentación del diabético. La disparidad de criterios existentes nos la dan "las hojas de régimen" tan diferentes de RABINOVICH, TOLSTOI, JOSLIN, BERTRAM, LAMELAS³¹, que ha tenido ocasión de seguir personalmente los diabéticos de estas clínicas, comenta la enorme diferencia que en unidades de insulina supone esta disparidad de criterio. En nuestro medio, donde con cierta frecuencia acuden diabéticos procedentes especialmente de Centroamérica, hemos constatado estos hechos al comprobar que, en términos generales, sus necesidades insulínicas disminuyen grandemente al hacer también menor el aporte de hidratos de carbono. ¿Cómo hablar de cantidades fijas de insulina, cuando un enfermo tratado en un sitio u otro recibe 400 ó 170 gramos de hidrato de carbono? Esta liberalidad en el aporte de hidratos de carbono es, pues, factor decisivo a la hora de inyectar insulina.

En nuestro Servicio, donde nunca administramos más de 200 gramos de hidrato de carbono, esta cifra suele ir en consonancia con el aporte insulínico al comprobar que aun nuestros más graves diabéticos rara vez necesitan más de 100 unidades diarias, siendo lo frecuente que no pasen de 60 a 70 unidades.

Si comparamos estas cifras medias con las utilizadas en América, por ejemplo, veremos que necesariamente pierde valor el esquematismo de las 40 unidades como cifra a valorar a la hora de sentar la indicación del tratamiento con hipoglucemiantes orales.

Pero aún hay más; si por algo se caracteriza la contrarregulación, que hemos quedado es, a priori, donde vamos a tener buenos resultados con la terapéutica oral hipoglucemiante, es por la insulinoresistencia marcada que, salvo contados enfermos, se presenta de forma sistemática. Todos hemos tenido diabéticos que, con cifras de glucemia en ayunas alrededor de 250 miligramos por 100 y un tratamiento dietético bien dirigido, apenas hemos podido variar esta cifra a pesar de administrarles 50 o más unidades de insulina. Este tipo de enfermos, los más numerosos entre nuestro material de diabéticos, ¿los podemos considerar como poco candidatos a la droga oral?, en modo alguno; si así fuera, las indicaciones de la droga serían escasísimas.

Inversamente, aunque parezca paradójico, el diabético leve que ha sido largamente insulizado, y que por necesitar poca insulina, no más de 15 unidades diarias, nos parece un buen caso para la medicación oral, puede no resultarlo. La explicación es sencilla si se recuerda, como ya hemos dicho, que la larga insulinización puede llegar a atrofiar las células beta del páncreas. El diabético que primeramente fue un diabético de contrarregulación, tiene ahora una diabetes mixta, y su fórmula celular pancreática se ase-

meja en mucho a la de los diabéticos típicamente pancreáticos: células alfa en gran número, 80 ó 90 % y células beta escasas, 20 ó 10 %.

Este cambio anatómico trae como consecuencia que el diabético primitivamente insulinoresistente y con abundante insulina endógena detectable en su plasma, se convierta cada vez más en insulinosensible, y en su plasma es ya difícil de hallar insulina endógena. Como en los casos juveniles estos enfermos responden bien a la insulina y poco o nada quizá a las sulfonilureas. Queremos demostrar con esto que, por sí solo, nada nos dicen los requerimientos insulínicos de un enfermo a la hora de sentar las indicaciones de las sulfonilureas.

Hemos creído necesarias estas consideraciones, lógica consecuencia si queremos afinar un poco en las indicaciones de la droga; ya hemos visto cuán lejos se está de prejuzgar, tanto más si tenemos en cuenta que todavía andamos un poco a ciegas, que todavía es muy pronto para dogmatizar sobre un problema demasiado joven. Estamos pisando un terreno lleno de contradicciones, lleno de excepciones, en donde el sí de unos es un rotundo no para otros, y en donde la realidad del momento tiene más importancia que todos los pros y contras deducidos quizá un tanto maquinalmente.

¿Qué partido tomar, pues, ante un diabético de características dudosas, ante el enfermo no bien de catalogar en principio, en el que dudamos si la acción de la droga va a ser beneficiosa? MOREAU y colaboradores³² proponen lo que ellos llaman el test sulfamidoglucosa; media hora antes de la ingestión de 50 gramos de glucosa administran al paciente por vía oral 3 gramos de sulfonilurea, controlando las glucemias cada media hora, hasta cuatro horas después de la toma de la glucosa. Las curvas así obtenidas las comparan con las halladas en una sobrecarga previa también de 50 gramos de glucosa, pero sin la administración de la droga. La prueba, según el perfil glicémico encontrado, da como resultado el hallazgo de tres tipos diferentes de curvas que, parangonando el test insulina-glucosa, llaman curva de tipo sulfamidoresistente, sulfamidossensible o sulfamidoindiferente.

De estos hallazgos deducen que está permitido agrupar a los enfermos, no atendiendo a la edad de aparición de su diabetes, tipo constitucional, etc., sino viendo la respuesta que tienen a la prueba y catalogándolos en definitiva como sulfamidossensibles y sulfamidoresistentes, y obrando en consecuencia como tal.

Otros autores simplifican el test de la siguiente manera: previa glicemia en ayunas se administra al enfermo una dosis de sulfonilurea de 3 gramos por vía oral o un equivalente de 50 miligramos por kilogramo de peso; se investiga la glucemia del enfermo durante cinco horas consecutivas, haciendo una toma cada hora. La prueba es considerada positiva si se observa un descenso glucémico con respecto a la glucemia inicial de un mínimo del 20 por 100.

¿Qué valor debemos otorgar a estas pruebas? La experiencia indica que sólo un valor relativo, pues estos autores reconocen que enfermos en los que la prueba, por su franca positividad, hacía esperar el éxito de la terapia oral, posteriormente se vio que clínica y humoralmente no respondían en absoluto. Inversamente, enfermos en que a pesar de la negatividad de la prueba se les inició en la terapia oral, respondieron a ésta de forma plena.

En nuestra opinión, como indica DUNCAN³⁰, la uti-

lidad de la prueba es escasa, puesto que nos parece demasiado simplista, demasiado débil en su fundamento. No puede aceptarse a ojos cerrados lo que en la práctica demuestra ser muy falible. No obstante esto, creemos puede tener alguna indicación: las diabetes esteroides del Cushing, las de la acromegalia y quizá la diabetes de la hemocromatosis.

La disparidad de resultados de los autores ³²⁻³³⁻³⁴ que se han ocupado de este problema nos indica que tampoco en este punto se está de acuerdo, si bien la mayoría se inclinan a pensar, en vista de los resultados, que la droga en este tipo de diabetes no es eficaz. En el caso de la diabetes de la enfermedad de Cushing, a pesar de existir insulina endógena, fácilmente detectable en el plasma, los variados y poderosos factores contrarreguladores hacen insuficiente tal insulina endógena. Algo parecido ocurre con la acción de la hormona diabetógena en la hipófisis en los casos de acromegalia. Este tipo de enfermos que, a pesar de todo responden bien a la droga, nos los explicamos nosotros pensando que los factores contrarreguladores no estaban totalmente establecidos, que su diabetes se iniciaba, que la anulación de las células beta era todavía muy incompleta; pues, en definitiva, estas diabetes pasan a la larga a ser, desde el punto de vista histopatológico, diabetes pancreática o cuando menos mixtas, por lo que, de haber acción o respuesta a la droga, esta será fugaz mientras dure la inactividad relativa de la contrarregulación.

En la duda, pues, bien está que se intente por medio del test sulfamida ver la posible utilidad de la droga que, aun siendo positiva y por las razones antedichas, debe aceptarse con escepticismo.

A excepción de BRICAIRE y AZERAD ²⁵, que han tratado con éxito tres casos de hemocromatosis, los restantes autores ⁹⁻³²⁻³⁴⁻³⁵, que han utilizado la droga en el tratamiento de este tipo de diabetes, no han visto sino fracasos. Estos resultados parecen indicar que la hemocromatosis es una verdadera tesaurosismosis, en las que la hemosiderina o hemofusina, respetando exquisitamente las células alfa del páncreas, colonizarían y anularían funcionalmente las beta, originando así una auténtica diabetes pancreática insulino-deficiaria y, como tal, grave. La histopatología del páncreas hemocromatósico, demostrando estos hechos, impide en conciencia el intento de tratamiento por la droga oral en este tipo de enfermos aun a pesar de que el test sulfamida nos dé positivo.

En vista de estos resultados contradictorios con frecuencias sobre el valor del test sulfamida, quizá resultara más útil para la práctica valorar no la positividad del test, sino su negatividad. PFEIFFER ³⁶ dice a este respecto que la prueba podría servir para excluir de la terapéutica hipoglucémica a aquellos diabéticos cuyo descenso glicémico fuera nulo o inferior al 30 por 100 del valor glicémico inicial cuatro horas después de dicha valoración, y que esta exclusión debería hacerse aun en los diabéticos que por sus características clínicas y por su historia fueran, a priori, excelentes candidatos. Estas consideraciones tendrían todavía más valor si los enfermos son ambulatorios y, por consiguiente, no factibles de un control tan riguroso como los sometidos a hospitalización.

Esta medida nos parece absolutamente acertada, y es la técnica que usamos nosotros en los enfermos que no desean ser ingresados.

Con o sin test sulfamida, todos los diabéticos esténicos de más de cuarenta años, con sobrepeso, sin

complicaciones de tipo infeccioso, cuya diabetes ha comenzado después de la segunda mitad de la vida, son, en principio, candidatos a la terapia oral, y por esta razón está justificado el intento de su utilización sin sobrevalorar mucho la antigüedad de la diabetes ni sus requerimientos insulínicos, pero sí teniendo en cuenta.

Es lógico y absolutamente necesario que antes de someter al enfermo a la medicina oral haya que compensar en lo posible su alterado metabolismo, empezando, si no lo hacía ya, por instaurar el oportuno régimen de restricción hidrocarbonada.

No vamos a hablar aquí de qué tipo de régimen es el adecuado, pues, como ya hemos dicho, el número de gramos permitido para cada principio inmediato y el de calorías totales a administrar cambia según los conceptos fisiopatológicos que de la diabetes se tiene; pero si nos parece que en principio un número relativamente bajo de hidratos de carbono (150 gramos al día, por ejemplo), es la cifra más aconsejable. Posteriormente, si el estado metabólico del enfermo lo permite puede ir subiéndose esta cantidad a costa de rebajar el aporte de grasas que, por otra parte, no es conveniente esté por encima de los 90 gramos diarios. Hay que recordar siempre que, tratándose de diabéticos, en general, con sobrepeso, el mejor colaborador de la droga oral será aquel régimen más pobre en calorías.

Dosis y ritmo de administración de las sulfonilureas.—Ya BERTRAM y OTTO ¹, en su primer trabajo sobre la utilización clínica del BZ55, indicaron las dosis y el ritmo a seguir con este preparado; nosotros, desde el principio de la utilización de la droga, hemos seguido sus indicaciones, prácticamente sin modificarlas apenas. Nuestra pauta es la siguiente:

El primer día administramos 3 gramos de carbutamida en tres dosis de 1 gramo, coincidiendo con las tres comidas principales del diabético; el segundo día, dos gramos en dos dosis; el tercero y cuarto días, damos gramo y medio, nuevamente en tres dosis, y, finalmente, administramos un gramo diario, generalmente en dos dosis, comida y cena.

Esta manera de hacer las cosas, que no vamos a pretender decir, es la mejor, si es la que siempre, sin excepción, nos ha ido bien, y es la que, en general, se adopta por todos los autores con cierta experiencia.

De acuerdo con los investigadores alemanes, creemos que lo que no se consiga con estas dosis difícilmente se logrará con mayores. Ya hemos visto que las curvas de glicemia se alteran poco una vez pasada la dosis eficaz hipoglicémica, y que la sulfamidemia, dado el carácter acumulativo de la droga, se mantiene alta por mucho tiempo a cifras plenamente eficaces.

Por estas razones no creemos justificadas las altas dosis administradas, especialmente por autores americanos ¹⁵⁻³⁷⁻³⁸, que preconizan empezar con 6 gramos diarios e ir rebajando muy lentamente; esta manera de enfocar el problema es la causa de que ACHELIS ³⁹ crea que las intolerancias a la droga sean mayores en América que en Alemania y resto de Europa.

Debemos recordar que todavía no sabemos el porvenir que el diabético tiene con el empleo de las sulfonilureas, mejor que el porvenir de la droga en el tratamiento del diabético. Es absolutamente necesario no dar más cantidad que la mínima eficaz, a ser posible, un gramo diario o menos como dosis de mantenimiento.

Si este primer tratamiento de prueba fracasa y no encontramos justificación al fallo, partiendo de que el enfermo sea "a priori" un buen caso, creemos que es inútil insistir modificando el ritmo de la administración y aumentando la cantidad de sulfonilurea; los diabéticos que responden al tratamiento, o lo hacen desde el principio o es mejor no esperar nada de ellos. Si después de la primera semana con el ritmo y dosis antedichos, el enfermo no normaliza su metabolismo dentro de los límites de lo permitido y juicioso, o caso de estar compensado metabólicamente por medio de la insulina, el cambio a la droga oral conlleva la aparición de síntomas clínicos y humorales francamente anormales, lo mejor es desistir.

Inversamente, desistir cuando el enfermo es iniciado en gran descompensación metabólica sin haberlo sometido a un tratamiento dietético adecuado y a una pauta correcta en la administración de la droga, es privar al enfermo de un posible tratamiento eficaz.

Nosotros pensamos que gran número de fracasos primarios, como ya decíamos antes, no son imputables a la sulfonilurea, sino a nosotros mismos: la elección del paciente debe ser acertada, es decir, valorando y meditando cada una de sus características clínicas, menos humorales. Y una vez seleccionado administrar la dosis "choque" el primer día, no empezar como se termina, por un gramo diario.

En lo que respecta a qué es mejor, si la dosis única o fraccionada, creemos que esto no tiene importancia para la práctica. Nosotros, que lo hemos hecho de ambas formas, no hemos encontrado diferencia en los resultados, por lo que preferimos la dosis fraccionada por ser más cómoda para el enfermo.

Un punto que nos parece de cierto interés es el de la *elección del preparado* para iniciar la "cura". Dada la ligera, pero mayor actividad hipoglucemiante del BZ55 sobre el D860, nosotros iniciamos sistemáticamente el tratamiento con este primer preparado, manteniendo su administración mientras el enfermo está bajo nuestra observación, esto es, unos quince días. Posteriormente, cuando el enfermo es dado de alta preferimos haga su cura ambulatoria con D860.

Esta forma de pensar se basa en que el primer contacto con las sulfonilureas lo haga el enfermo con la máxima eficacia posible. Conseguido el éxito de la prueba, nos parece más razonable el tratamiento continuado con D860, de menos efectos secundarios que el BZ55 y sin acción bacteriostática. Cuando ésta se requiere, como en casos de pequeñas infecciones, colibacilosis, gangrenas de los miembros consecutiva a tromboarteriosclerosis, que por su levedad no necesitan insulina o antibióticos, preferimos nuevamente el BZ55, uniendo así a su acción hipoglucemiante su potente efecto bacteriostático.

En los diabéticos previamente insulinizados, ¿cómo hacer el *paso de insulina* a la carbutamida Nos da la impresión que a este punto se le ha cogido un poco de miedo, creemos que infundado.

En nuestros enfermos este paso se ha hecho con absoluta normalidad, entendiendo por tal la no desviación del metabolismo hidrocarbonado hacia cifras que nos hicieran pensar en un fracaso primitivo de la droga. En general, como requerían pocas unidades de insulina y eran, a nuestro juicio, enfermos bien seleccionados, el paso de la insulina a la sulfonilurea se hizo de forma brusca. Sólo en dos casos, que necesitaban 40 o más unidades diarias, se simultaneó la toma de los tres primeros gramos de droga con una dosis igual a la mitad de la insulina

que normalmente necesitaba el individuo, suprimiendo ya desde ese día toda ulterior administración insulínica. Uno de estos enfermos es una mujer relativamente joven, diabética y tuberculosa, en el que el tratamiento por medio de la droga después de un año de observación diaria no puede ser más satisfactorio. La tuberculosis no contraindica el empleo de la droga, siempre y cuando curse en diabéticos adaptables a ella por sus características ya conocidas.

Esta forma de hacer las cosas quizá no sea correcta cuando se pretende cambiar el tratamiento a un diabético no bien controlado, o cuando no pueda estar ingresado en un hospital bajo nuestra cotidiana observación clínica y humoral. Por eso, en los enfermos ambulatorios preferimos hacer el cambio de forma lenta en tres días, por ejemplo, rebajando la mitad de la dosis el primer día de la toma de las tabletas hipoglucemiantes y dejando para el segundo y tercer día el resto de insulina, esto es, suprimiendo en las cuarenta y ocho horas siguientes, en forma de media dosis, cada veinticuatro.

Hay autores, como STOTTER⁴⁰, que lo hacen mucho más lentamente; este autor, después de la supresión de un tercio de la dosis de mantenimiento, rebaja la insulina, a razón de cuatro unidades cada cuatro días, hasta la total supresión de la misma. Si el enfermo está bien instruido, si él controla diariamente su glicosuria mediante el reactivo de Benedict, creemos que no son necesarias tantas precauciones; no obstante, siempre es mejor la precaución que la alegre confianza, sobre todo si no tenemos mucha seguridad de que el enfermo sea un caso absolutamente seguro de éxito.

¿Y qué decir de las *interrupciones en el tratamiento*, de los días de descanso? Algunas veces nosotros no lo hemos observado nunca, diabéticos en tratamiento pueden interrumpir la medicación durante unos días, pues al parecer persiste el buen estado de compensación metabólica.

Esto puede ser cierto durante uno, dos o tres días, mientras la sulfamidemia permanezca a un nivel terapéuticamente activo, cosa que por otra parte, rara vez, por no decir nunca, dura más de treinta y seis horas. Nuestra experiencia nos dice que después de este tiempo las cifras de glucemias empiezan a subir y aparece la glucosuria, señal inequívoca de que tal interrupción no es posible ni compatible con un buen estado metabólico.

Los que defendían los tratamientos interrumpidos, por ejemplo, una semana sí y otra no, estaban a mi manera de ver influenciados por la forma de actuar que en principio se dio a las sulfonilureas, lesionando las células alfa, acción ésta que teóricamente considerada podría llegar a curar gran número de diabéticos. Pero ya hemos visto que este mecanismo de acción no tiene razón de ser.

La administración, pues, debe ser diaria, continuada, o en todo caso, si la diabetes es muy ligera y el preparado empleado BZ55, que por su eliminación más lenta permite también niveles terapéuticos más elevados, un día sí y otro no; pero, en todo caso, esto será lo excepcional.

Todos los autores están hoy convencidos de que las interrupciones en el tratamiento no conducen sino a la descomposición metabólica y, por consiguiente, deben rechazarse como incorrectos y quizá perjudiciales.

Otro punto que debe comentarse es el del *tratamiento combinado* o simultáneo, insulina y sulfamidas hipoglucemiantes, del que también se habló en las primeras publicaciones.

Salvo en las excepciones que mencionaremos después, esta simultaneidad no conduce, según nuestros conocimientos actuales sobre el mecanismo de acción de la droga, a nada útil. Esto es así, porque si el diabético ya necesita de forma ineludible insulina para compensar su diabetes, es que ésta es de tipo pancreático, porque la sulfonilurea por sí sola no es capaz de tratarlo con éxito.

En cualquiera de los casos, la droga no está indicada, y desde este momento el tratamiento combinado nos parece inútil. Es verdad que gran número de diabéticos pueden, mediante esta asociación, disminuir algo el número de unidades de insulina diaria; pero, ¿a qué resultado práctico conduce esta disminución? Al diabético que necesita insulina poco suele importarle el número de unidades que puede suprimirse, si a pesar de esto debe seguir con sus cotidianas inyecciones. Tampoco creemos que la droga por sí sola sea capaz de suprimirle una o dos inyecciones diarias; de ser así, pensamos que también se hubiera logrado esto mismo mediante una dosis única de insulina retardada o una mezcla de ésta con la soluble.

Es muy débil la defensa que de esta asociación hacen WEILL y WEIGER⁴¹. Para estos autores, los diabéticos esténicos con sobrepeso abocan fácilmente a la arteriosclerosis; poco o nada, a la acidosis. Mediante la asociación insulino-sulfamidas se prevén ambas complicaciones.

Todo esto es cierto teóricamente: ahora bien, ¿cuántos diabéticos gordos de más de sesenta años no serán arterioscleróticos porque lo son ya hace mucho tiempo? O en las mejores condiciones, ¿la disminución de unas unidades diarias de insulina da pie para suponer que bastará esto para retrasar la presentación o no agravar la ya existente arteriosclerosis?

Tales hechos nos parecen de una realidad demasiado dudosa para justificar tal asociación. Incluso desde el punto de vista social, factor muy a tener en cuenta en los menesterosos, la combinación sulfamido-insulina es enormemente antieconómica.

En términos generales, pues, la terapéutica combinada nos parece fuera de lugar. ¿Cuáles son las excepciones a que antes hacíamos mención? ¿Cuán- do puede estar justificada?

Hay determinados diabéticos, pancreáticos graves, que por su gran labilidad metabólica, el mantener un perfil glucémico equilibrado a lo largo del día es muchas veces imposible, ni aun ensayando con toda nuestra paciencia y la de él todo tipo de insulina y sus asociaciones. Son diabéticos éstos con enormes oscilaciones en su glucemia, que van del coma hipoglucémico nocturno a la franca hiperglucemia matutina, que plena su existencia diaria de síntomas de sobreinsulinización, no nos es posible rebajar ésta por la realidad de la constante amenaza de acidosis. Nosotros pensamos que este tipo de diabetes tiene, aparte la absoluta ausencia de insulina endógena, poderosos factores de contrarregulación, que son los encargados de favorecer u originar tal brusquedad en sus registros humores. Esta suposición parecería confirmarse al comprobar que, a temporadas más o menos largas, sin otros factores exógenos que pudieran explicarlo, estos diabéticos vuelven con facilidad y espontáneamente al buen camino de la normalidad inicial; esto es, a la adaptabilidad que debe esperarse mediante un correcto tratamiento.

Pues bien, en estas fases de contrarregulación y que enmascaran una inexistente resistencia a la insulina en el verdadero sentido del concepto, es donde

nos puede estar permitido el uso simultáneo de la sulfonilurea, entendiéndose que con esto no buscamos sino el intento de suprimir los hipotéticos factores contrarreguladores, y de esta manera hacer más fácil y fisiológica la acción de la insulina. WATT⁴² hace posible esto en dos diabéticos suyos de estas características.

Otro tipo de enfermos en los que debe ensayarse la droga es en los diabéticos con resistencia a la insulina. En nuestros medio, como ya hemos apuntado antes, donde raramente administramos más de 75 unidades diarias, son ya insulinoresistentes aquellos diabéticos con requerimientos mayores a 150 unidades, consumiendo una dieta no mayor de 175 gramos de hidrato de carbono. Este tipo de enfermos con o sin anticuerpos antiinsulínicos, con o sin diabetes lipoatrófica, que pueden llegar a necesitar miles de unidades de insulina al día, que la más minuciosa exploración clínicohumoral no demuestra hepatopatía ni causa endocrinológica que justifique tal consumo insulínico, pueden, en algunas ocasiones, reducir en mucho sus requerimientos insulínicos mediante un enérgico tratamiento combinado.

Así, MILLER y CRAIG⁴³, en un caso de diabetes lipoatrófica, con un consumo diario de 2.000 unidades, pueden rebajar esta dosis a 500 mediante la toma simultánea de 2 gramos de D860.

CREUTZFELD y colaboradores⁴⁴ refieren recientemente otro caso de resistencia a la insulina de origen desconocido, en que, tras varios intentos, se pudo compensar con un gramo diario de D860 y 40 unidades de IPZ, un hombre de cincuenta y un años que necesitaba, en principio, 600 unidades de insulina diaria.

Estos ejemplos ilustran sobre la esperanza que en estos casos hay que poner en la combinación insulina-sulfonilurea. Cuando todo está perdido debemos intentar desesperadamente buscar esa posible y remota tabla de salvación.

Aunque logremos poco, esto ya será mucho si se compara con la situación anterior.

Merece especial interés el problema de los fallos secundarios; esto es, el fallo de la droga en diabéticos que llevaban ya cierto tiempo en tratamiento con ella y bien compensados metabólicamente.

No deben incluirse en este grupo aquellos pacientes en que el fallo va precedido o coexiste con una causa evidente que complique su diabetes; esto es, infecciones y disturbios endocrinos en particular, tratamientos simultáneos con corticosteroides, ACTH, etcétera. Tampoco el de aquellos casos que, abandonando el régimen, agraven la situación metabólica, ni finalmente, el aumento de peso que haya podido tener el paciente por disminución del consumo total de calorías o por otra cualquier causa.

Otras veces el fallo secundario acaece en pacientes con larga historia anterior, que necesitaban más de 40 unidades diarias de insulina y que incluso algunos habían tenido o contaban pequeños accidentes en que se sospechaba la acidosis.

A pesar de una buena adaptación inicial debemos considerar este tipo de enfermos no como fallos secundarios, sino como fallos primarios tardíos en los que la elección del paciente no fue cuidadosa MOHNIKE⁴⁴.

Pues bien, eliminando estos factores que nos pueden orientar ya sobre la causa del fallo tardío, la realidad es que la mayoría de este tipo de fracasos secundarios aparecen sin motivo fácilmente explicable.

De las diversas teorías o hipótesis que se han dado

para intentar aclarar el problema, taquifilaxia, formación de anticuerpos específicos antisulfonilureas, agotamiento de las células beta, esta última es la que merece especial atención, pues sería, en el sentir de PFEIFFER y colaboradores⁴⁵, la más interesante por la innegable participación que la droga parece tener, estimulando la producción endógena de insulina.

Estos autores, aun reconociendo que no es posible descartar la antedicha idea del agotamiento insular, critican esta teoría de la siguiente forma:

1.º Desde el punto de vista histopatológico no hay pruebas evidentes ni imágenes que justifiquen esto.

2.º Un agotamiento insular no sólo se manifestaría por una descompensación metabólica, sino que también por unas necesidades aumentadas de insulina una vez vuelto de nuevo el enfermo a esa terapéutica.

3.º La mayoría de los enfermos con fallo secundario a la droga lo manifiestan entre el cuarto y sexto mes de tratamiento, nunca después de un año con este.

De los 54 casos de fracaso secundario en 758 diabéticos sometidos a tratamiento de hasta veinte meses de duración con D860, 41 coincidieron en enfermos que habían sido previamente insulinizados, sin atender al tiempo de ésta ni a la dosis que recibían. En vista de esto los referidos autores creen de manera general que "si consideramos que el aumento de la necesidad insulínica es señal de una función insular empeorada, resulta que el aumento de la necesidad insulínica exógena, evidente en relación con la cifra total en el grupo insulínico de comparación, obliga a la conclusión de que la tan acreditada terapia por la insulina ejerce una influencia peor sobre la facultad de producción de insulina endógena que el tratamiento oral, que acaba perdiendo su eficacia. Es lógico, pues, atribuir este comportamiento registrado en el grupo de la insulina al efecto inhibidor de la insulina exógena sobre la producción de la endógena.

Por nuestra parte, que también hemos observado algún fallo secundario en enfermos largamente insulinizados, no tenemos experiencia suficiente en este interesante tema, que debe ser cuidadosa y muy objetivamente revisado. Después de cuatro años de terapéutica oral se ha dado la primera alarma sobre su efectividad.

Nosotros queremos o intentamos adoptar una postura ecléctica; hasta la fecha, respaldados por nuestros controles humorales de enfermos observados cuidadosamente, la droga es absolutamente eficaz en los

diabéticos que son seleccionados atendiendo a las normas ya vistas.

La idea que de ella debemos tener hoy por hoy, es que estamos ante una medicación útil, capaz de tratar con éxito a más del 60 por 100, incluidos los fallos secundarios, de todos los diabéticos sometidos a previa y cuidadosa selección, insistimos otra vez.

Ahora bien, ¿qué porvenir le espera? Sólo un daño irreparable, a la larga, haría arrepentirnos de haberla utilizado; hasta ese momento, el convencimiento de que soluciona el tratamiento de un gran número de diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

1. BERTRAM, F., BENDELT, E. y OTTO, H.—Dtsch. med. Wschr., 80, 1.455, 1955.
2. BERTRAM, F.—Dtsch. med. Wschr., 82, 274, 1956.
3. BERTRAM, F.—Rev. Iber. Endocr., 4, 7, 1957.
4. LAWRENCE, R. D.—J. A. M. A., An. Inter. Med., 33 1199, 1955.
5. FALTA, W.—Diabetes Sacarina, Edit. Labor. Barcelona, 1940.
6. SCHMIDT, R.—Klin. Wschr., 9, 1.969, 1930.
7. MIRSKY, I. A., DIENGOTT, D. y DOLGER, H.—Metabolism., 5, 875, 1956.
8. BERTRAM, F. y otros.—Dtsch. med. Wschr., 82, 274, 1956.
9. MOHNIKE, G.—Dtsch. med. Wschr., 81, 826, 1956.
10. WILDBERGER, H. L. y RICKETS, H. T.—J. A. M. A., 162, 1.045, 1956.
11. — Diabetes, 6, 62, 1957.
12. MELLINGHOFF, C. H.—Med. Klinik., 36, 1.497, 1956.
13. SCHOFFLING, K., y PFEIFFER, E. F.—Dtsch. med. Wschr., 82, 1.515, 1957.
14. CAMERINI-DAVALOS, R.—Diabetes, 6, 74, 1957.
15. DOLGER, H.—Metabolism., 5, 947, 1956.
16. BRAVERMAN, A. E. y DREY, N. W.—Metabolism., 5, 911, 1956.
17. CREUTZFELT, W.—Munch. med. Wschr., 98, 1.409, 1956.
18. ANGSTER, H.—Med. Klinik., 37, 11, 1957.
19. ELOCH, J. y LENHARDT, A.—Wien. med. Wschr., 106, 594, 1956.
20. — Munch. med. Wschr., 98, 1.266, 1956.
21. MACKENDRY, J. B. R.—Canad. med. A. J., 77, 429, 1957.
22. TALPERS, S. J.—Diabetes, 6, 64, 1957.
23. LESTRADET, H. y BESSE, J.—Press. Med., 24, 553, 1957.
24. VAGUE, J. y otros.—Press. Med., 65, 1.132, 1957.
25. HURY, M. P.—Press. Med., 65, 1.132, 1957.
26. ENGLESON, G.—Lancet, 15, 786, 1956.
27. CAMERINI-DAVALOS, S. y otros.—New. England. Jour. Med., 256, 817, 1957.
28. BRICAIRE y AZERAD.—Press. Med., 65, 1.425, 1957.
29. WOLFF, F.—Lancet., 271, 628, 1956.
30. DUNCAN, G. G. y otros.—Metabolism., 5, 964, 1956.
31. LAMELAS, J. A.—Comunicación personal.
32. MORREAU, R. y DEUIL, R.—Press. Med., 65, 185, 1957.
33. FIELD, J. B. y FEDERMAN, D. D.—Diabetes, 6, 70, 1957.
34. CREUTZFELT, W.—Dtsch. med. Wschr., 82, 1.539, 1957.
35. STEIGERWALD, H. y PFEIFFER, E. F.—Dtsch. med. Wschr., 82, 1.541, 1957.
36. PFEIFFER, E. F. y SCHOFFLING, K.—Dtsch. med. Wschr., 82, 1.544, 1957.
37. UNGER, R. H. y DAVIDSON, J. W.—J. A. M. A., 162, 447, 1956.
38. WEHLING, H.—Munch. med. Wschr., 98, 1.699, 1956.
39. ACHELIS, J. D.—Diabetes, 6, 88, 1957.
40. STOTTER, G.—Monats. f. d. arz. Fortb., 12, 584, 1956.
41. WEILL, J.—Press. med., 65, 1.132, 1957.
42. WATT, J. G.—Canad. Med. A. J., 74, 983, 1956.
43. MILLER, M., y CRAIG, J. V.—Metabolism., 5, 869, 1956.
44. MOHNIKE, G.—Dtsch. med. Wschr., 82, 1.536, 1957.
45. PFEIFFER, E. F. y otros.—Dtsch. med. Wschr., 82, 1.528, 1957.