

ADELANTOS RECIENTES EN EL TRATAMIENTO
DE LA DIABETES MELLITUS*

DRES. J. CHÁVEZ MONTES.

M. OROZCO ROMO.

A. CUARÓN SANTISTEBAN.

R. GUTIÉRREZ Y GUTIÉRREZ Y RÍOS.**

DESEAMOS dedicar este ensayo a los dos pioneros de la Diabetología en México: D. Salvador Zubirán y D. Mario Quiñones; la obra del primero es conocida a través del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, y antes por sus trabajos realizados en el Hospital General. En cuanto al Dr. Quiñones, todos los compañeros de generación (29-34) recuerdan que su Tesis era la única fuente en que podía documentarse acerca de lo que se llamó Régimen Dietético Fisiológico Razonado de la Diabetes Mellitus. Sin duda que una de las ramas de la medicina que más ha progresado en los últimos lustros es la Diabetología; esto no significa que su conocimiento no haya sido motivo de preocupación para los clínicos de todos los tiempos, podríamos decir que desde el Ayurveda de Sushruta en el año 1500 A.C. hasta nuestros días no ha dejado de serlo.

En este estudio vamos a restringir el vastísimo panorama de la Diabetes Mellitus hasta uno solo de sus aspectos recientes: Empleo Terapéutico de los hipoglucemiantes orales; y todavía disminuirémos el tema, hasta ocuparnos brevemente de las sulfonilureas más utilizadas en clínica y procuraremos hasta donde las limitaciones en tiempo y en espacio lo permiten poner el tema al día. Para quienes deseen profundizarlo, recomendamos los resúmenes del Congreso Internacional de Diabetes,¹ celebrado en Düsseldorf, Alemania, hace exactamente un año y los estudios más recientes, publicados por la Academia de Ciencias de Nueva York;² en el Congreso de Düsseldorf se presentaron 212 tra-

* Leído en la sesión ordinaria del 5 de agosto de 1959.

** Los productos utilizados en este trabajo, fueron proporcionados por Doctomex (B-Z 55), Servet (D-860), Erba (K-386), Pfizer (P-607).

bajos oficiales y más de una docena de estudios libres (uno de nosotros asistió al mencionado Congreso y pudo darse cuenta de la gran trascendencia del mismo) en el Symposium de la Academia de Ciencias de Nueva York se presentaron setenta y un trabajos, muchos de ellos de gran interés. En estudios publicados por nuestro equipo hay datos que pueden consultarse, ya que son un intento de actualización.^{3 a 6}

La historia de los hipoglucemiantes orales se inicia con Watanabe⁷ en 1918, quien utilizó la Guanidina en experimentación animal, abandonándola luego por su gran toxicidad, en especial para el sistema nervioso. Frank⁸ utilizó la Agmatina y la Galegina con resultados negativos, el mismo Frank⁹ secundado por Bischoff¹⁰ utilizó la Decametilendiguandina o Sintalina A y la Dodecimetilendiguandina o Sintalina B con resultados prometedores en cuanto a que lograban disminución de la glucemia, pero las dejaron de usar porque producían efectos colaterales graves por intoxicación. Se siguieron ensayando derivados guanidínicos pero la acción hipoglucemiante se desvirtuó siempre por la toxicidad. Fué hasta el año de 1942 en que Jambon y colaboradores¹¹ advirtieron el efecto abatidor de la glucemia de un producto sulfamídico recientemente sintetizado por Von Kennel y Kimmig,¹² el compuesto es el paraaminobencen-sulfamido-isopropil-tiodiazol, llamado también IPTD. Las observaciones de Jambon fueron confirmadas por Loubatiers^{13 a 16} quien ensayó los siguientes compuestos: 2 (p-aminobencensulfamido)—5-Isopropil-I-tio-3, 4-diazol o RP 2254, 2 (p-aminobencensulfamido) 5-butil-I-tio-3, 4-diazol o RP 2259, al mismo tiempo, en Alemania Franke y Fuchs¹⁷ utilizaban el BZ-55 o N-sulfanilil-N-butil-carbamida; el estudio farmacológico completo del último producto fué hecho por Achelis y Hardebeck.¹⁸ Posteriormente se han empleado, en calidad de ensayo hasta más de mil productos, según Goldner,¹⁹ pero los que más se usan son el D-860 o N-(4-metil-fenil-sulfonil)-N'-butil-urea o tolbutamida (cuyas propiedades farmacológicas fueron estudiadas por Bader²⁰ y con el que realizó las primeras experiencias clínicas Creuzfeldt,²¹ el K-386 o I-ciclohexil-3-para-toluen-sulfonurca, estudiado principalmente por Melido²² y Logeman,²³ y por último el más reciente de los que han alcanzado gran popularidad es el P-607 o I-propil-3-(p-clorobencensulfonil) urca, también llamado cloropropamida.

Nuestro equipo ha realizado ensayos clínicos con B-Z 55, D-860, K-386 y recientemente con P-607. Empezamos a emplear los hipoglucemiantes orales hace casi cuatro años y desde entonces hemos podido comprobar su eficacia, particularmente en los casos en que están especialmente indicados, es decir en pacientes adultos, con diabetes reciente, y que no tengan manifestaciones de gravedad inminente. En estas condiciones, hemos logrado un beneficio real en casi un 80%, siendo de subrayar el hecho de que ya casi abandonamos el B-Z-55 y que empleamos de preferencia tolbutamida, ciclohexiltolbutamida y cloropropamida. La acción terapéutica ha mejorado con cada uno de estos productos y los efectos tóxicos han disminuido, en general de tal manera que la dosis de cloro-

TABLA 1
 RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES SEGUN LA EDAD DE LOS PACIENTES

[illegible]

propamida es dos a cuatro veces menor que la requerida de ciclohexiltolbutamida y todavía menor que la necesaria de tolbutamida. En tablas se especifican los resultados obtenidos.

Tabla 1 pacientes por grupos de edad.

Tabla 2 pacientes por grupos de gravedad.

Tabla 3 pacientes por grupos de Cronicidad del padecimiento.

Tabla 4 pacientes por grupos de Padecimientos coexistentes.

Tabla 5 pacientes por grupos de resultados terapéuticos.

Tabla 6 pacientes que abandonaron el tratamiento, cuánto tiempo lo siguieron, y resultados posteriores.

Modos de Acción de las Sulfonilureas

Loubatiers, desde el año de 1944, demostró que las sulfonamidas no producen hipoglucemia en el perro totalmente pancreatometomizado, pero que si la pancreatometomía es subtotal, de manera que se dejen Islotes de Langerhans en su lugar, se pone de manifiesto la acción hipoglucemiante de estas sustancias; también demostró el tropismo especial que las sulfonilureas tienen por el páncreas insular, al cual llegan por la vía sanguínea también Loubatiers piensa que obran como estimulantes de las células B de las cuales arrastran la insulina hacia la sangre. Ha realizado numerosos experimentos que demuestran su acerto: mediante la anastomosis pancreático-Yugular, la acción hipoglucemiante de la sangre pancreática aumenta con las sulfonilureas;²⁴ las sustancias hipoglucemiantes orales no tienen acción en el perro con diabetes aloxánica muy grave. Utilizando el mismo perro removió las siguientes glándulas endócrinas: Hipófisis Suprarrenales, Tiroides, Paratiroides, glándulas genitales; después de cada intervención comprobó la acción hipoglucemiante de las sulfonamidas, pero al hacer la pancreatometomía total no hubo descenso de la glucemia.

El mismo Loubatiers dijo en 1944 que "la acción glucogénica hepática podría explicarse por inhibición de algunas enzimas, como la glucosa 6 fosfatasa y por reactivación de la fosforilasa, sin embargo, parece que estas acciones no son específicas y que se manifiestan sólo con dosis muy altas, además, parece ser que la inhibición es sólo parcial. En experimentos recientes realizados en perros, ha observado que después de ocho días de ayuno (que disminuye la secreción de insulina), la formación de glucógeno hepático se explica por la liberación de insulina provocada por las sulfonilureas. La administración de estas sustancias ha aumentado la cantidad de glucogeno muscular, significando que también afectan a los tejidos periféricos".

"Ha sido demostrado al mismo tiempo que Houssey y sus colaboradores que las sulfonamidas en dosis masivas potencian la acción de la insulina, aún en ausencia de páncreas. No se ha demostrado que el efecto potencializador de la insulina sea debido a inhibición de la insulina. Cualquiera que sea la explicación, la liberación de insulina endógena precede a su potencialización. Una posible

TABLA II

RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES SEGUN LA GRAVEDAD DE LA DIABETES

Casos tratados de	BZ-55						D-860						K-386						P-607						Totales					
	E		B		R		E		B		R		E		B		R		E		B		R		E		B		R	
	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M
Diabetes grave del adulto.	3	—	—	—	3	8	—	—	5	16	4	1	1	3	9	14	1	2	5	22	29	5	3	13	50					
Diabetes media del adulto.	3	—	—	2	7	1	2	—	2	5	4	1	—	—	5	8	2	1	—	11	18	5	1	4	28					
Diabetes leve del adulto.	1	1	3	—	5	1	1	—	—	2	10	1	1	1	13	3	—	1	—	4	15	3	5	1	24					
Diabetes juvenil.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1					

E.—Resultados excelentes.
B.—Resultados buenos.
R.—Resultados regulares.
M.—Resultados malos.
T.—Total de resultados.

TABLA III

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES Y RESULTADOS OBTENIDOS
CON LOS DIVERSOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Tiempo de evolución	BZ-55					D-360					K-386					P-607					Totales					
	E	B	R	M	T	E	B	R	M	T	E	B	R	M	T	E	B	R	M	T	E	B	R	M	T	
Menos de 1 año	3	—	—	—	3	2	—	—	3	5	4	1	—	—	5	7	—	—	—	1	8	16	1	0	4	21
1 año	2	—	1	—	3	2	1	—	1	4	3	1	—	1	5	2	—	1	2	5	9	2	2	4	17	
2 años	—	—	1	—	1	1	—	—	—	1	2	1	—	—	3	—	1	—	—	1	3	2	1	0	6	
3 años	—	—	—	1	1	1	1	—	—	2	2	—	—	—	2	5	1	—	1	7	8	2	0	2	12	
4 años	1	—	—	—	1	1	—	—	—	1	3	—	—	—	3	2	1	1	—	4	7	1	1	0	9	
5 años	1	—	—	1	2	2	—	—	—	2	1	—	—	—	1	1	—	—	—	1	5	0	0	1	6	
6-10 años	1	1	1	—	3	—	2	—	2	4	3	—	1	1	5	6	—	—	1	7	10	3	2	4	19	
11-15 años	—	—	—	—	—	—	1	—	1	2	1	—	1	—	2	2	—	2	—	4	3	1	3	1	8	
16-20 años	—	—	—	—	—	1	1	—	—	2	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	1	0	1	3	
21-25 años	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	
26-30 años	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	0	0	1	2	
Totales:	9	1	3	2	15	10	6	0	7	23	19	3	2	4	28	25	3	4	5	37	63	13	9	18	103	

MEDIA ARITMETICA: 60 6.6 20 13.3 43.4 26 0 30 67.8 10.7 7.1 14.2 67.5 8.1 10.8 13.5 61.1 12.6 8.7 17.5

TABLA IV
PADECIMIENTOS COEXISTENTES CON LA DIABETES

<i>Padecimiento coexistente</i>	R E S U L T A D O S				
	E	B	R	M	T
Hipotiroidismo	7	2	—	—	9
Retinopatía Diabética	3	2	2	1	8
Aterosclerosis	2	2	—	—	4
Hipertensión arterial	2	2	—	—	4
Bronquitis Crónica	11	5	3	4	23
Bronquitis Subaguda	1	—	—	—	1
Artritis Reumatoide	6	2	1	—	9
Infección Purulenta	—	—	—	3	3
Tuberculosis Pulmonar	—	—	1	—	1
Hepatitis a Virus	—	—	—	2	2
Queratomalasia Bilateral	1	—	—	—	1
Acromegalia	1	—	—	—	1
Acromegalia Incipiente	1	—	—	—	1
Hemiplegia por Trombosis	—	1	—	—	1
Epilepsia	1	—	—	—	1
Tiroiditis Crónica	1	—	—	—	1
Gangrena Diabética	—	—	—	1	1
Hipogonadismo	1	—	—	—	1
Carcinoma del Recto	—	1	—	—	1
Bocio Nodular	1	—	—	—	1

E.—Resultados excelentes.

B.—Resultados buenos.

R.—Resultados regulares.

M.—Resultados malos.

T.—Totales.

TABLA V
RESULTADOS CON EL EMPLEO DE LOS DIVERSOS
HIPOGLUCEMIANTES ORALES

<i>Hipoglucemiante empleado</i>	R E S U L T A D O S			
BZ - 55	60.0%	6.6%	20.0%	13.3%
D - 860	43.4%	26.0%	0.0%	30.0%
K - 386	67.8%	10.7%	7.1%	14.2%
P - 607	67.5%	8.1%	10.8%	13.5%
Total:	61.1%	12.6%	8.7%	17.5%

E.—Excelente

B.—Bueno

R.—Regular

M.—Malo

TABLA VI

RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES QUE ABANDONARON EL TRATAMIENTO CON
HIIPOGLUCEMIANTES ORALES

N	Glucemia inicial (mgars. %)	Tratamiento Anterior	Glucemia antes del tratamiento con Hip. Or.	Tiempo de Trat. Glucemia al abandonar el Trat. antes orales	Glucemia final (mgars. %)	Dieta		
1	--	Insulina ZN 20 U.	123	2 meses P-607	100	7 meses	73	NO
2	330	Insulina ZN 20 U.	137	4 meses y medio P-607	127	Mes y medio	118	NO
3	388	---	388	9 meses P-607	76	2 meses	123	NO
4	211	---	211	7 meses P-607	95	1 mes	130	NO
5	247	---	247	3 meses P-607	114	Mes y medio	101	NO
6	310	---	310	2 meses P-607	92	1 mes	85	NO
7	251	Insulina ZN 40 U.	142	6 meses P-607	87	Mes y medio	95	NO
8	420	Insulina ZN 80 U.	155	6 días P-607	92	Mes y medio	108	NO
9	307	---	307	Mes y medio D-860	93	4 meses	98	NO
10	307	Insulina ZN 60 U.	206	3 meses D-860	95	1 año	302	NO
11	307	Insulina NZ 60 U.	244	5 meses D-860	87	7 meses	98	NO
12	318	Insulina ZN 40 U.	95	5 meses K-386	100	3 meses	82	NO

acción de las sulfonilureas en tejidos periféricos, en ausencia de insulina, no ha sido demostrada. Estudios recientes de las glucemias arteriovenosas periféricas, después de la acción de drogas sulfa o de insulina muestran grandes similitudes.

"Agregada a su acción antidiabética, las drogas sulfa retardan la aparición de la acidosis en los perros con diabetes aloxánica.

"Por otra parte si la diabetes es leve, la acción de las sulfonilureas es evidente, las manifestaciones de la diabetes disminuyen y llegan a desaparecer. Después de algunas semanas de tratamiento, se puede suprimir este y el animal sigue "curado"."

En oposición a la escuela francesa, algunos investigadores alemanes creen que no solo no hay regeneración de células beta, sino que hay proliferación de células alfa, a partir del páncreas exógeno.

Nosotros, no hemos realizado experimentación animal alguna, porque carecemos de laboratorios adecuados, nuestra labor se ha concretado a la aplicación clínica y a la observación cuidadosa de nuestros pacientes. De la experimentación ajena y de la observación propia hemos sacado conclusiones prácticas que nos parecen incontrovertibles:

1. Las sulfonilureas son útiles en el tratamiento de la Diabetes Mellitus benigna y medianamente grave.

2. No son útiles las drogas sulfa en el tratamiento de la Diabetes Juvenil (casi siempre grave), ni en el Coma Diabético (la lentitud de su acción puede conducir a la muerte del paciente).

3. Los fenómenos de las "Curaciones Dudosas" observadas por Loubatiers en sus animales de laboratorio, nosotros las hemos observado en pacientes con Diabetes Reciente, con Diabetes Crónica y aún en casos de Diabetes Grave. Los primeros casos fueron tratados con BZ-55 o carbutamida, el primero fué espectacular e inolvidable, se trataba de un homónimo del famoso héroe de Zorrilla, de don Juan Tenorio. Este señor, se presentó a consulta con todo el cuadro de una diabetes grave y reciente, es decir se quejaba de poliuria, polidipsia, polifagia y empezaba a presentar autofagia; el laboratorio dió la cifra de 232 Mgrs. de glucemia y 16 Grs. de glucosuria, sin cuerpos cetónicos, se prescribió dieta adecuada y en principio BZ-55 tres gramos dos días, dos Grs. tres días y continuar con medio gramo en cada comida, al fin de dos meses regresó de su pueblo con glucemia de 86 Mgrs. y sin molestias, el peso era normal, se cambió la medicación a tolbutamida a la dosis de un gramo al día, tomó ésta medicina por espacio de dos meses, luego la suspendió, se presentó a consulta con glucemia de 88 Mgrs. Después de haber dejado de tomar sulfadrogas por más de tres meses. Le aconsejamos que cuidara su dieta y que se hiciera glucemia en su pueblo (La Piedad, Mich.) y que nos las enviara cada dos o tres meses.

Con gran sorpresa de nuestra parte siguen siendo normales... Casos como este hemos observado ya muchos de los cuales hacemos una explicación gráfica en tablas. Esto nos hace suponer, que cuando menos en algunos casos la rege-

neración pancreática es un hecho. En apoyo de nuestra forma de pensar existe un trabajo que acaba de llegar a nuestras manos y que fué publicado en *Die Therapie des Monats* por el Prof. Kracht, de la Clínica Médica de Hamburgo, en él publica varios casos semejantes y los estudios histológicos pancreáticos que revelan la regeneración de islotes de Langerhans en sus células beta.

4. De comprobarse la acción regeneradora del páncreas insular en células beta, por las sulfonilureas, es de esperarse que pueda darse un paso de grande trascendencia aplicándolas en individuos propensos por herencia, por disendocrinia o por obesidad grande y crónica; es decir haciendo una labor profiláctica que sumada a la dietética realizaría el desiderátum de evitar la propagación de la diabetes primero y después hasta su posible reducción a mal mínimo, demográficamente hablando.

5. La H. Academia Nacional de Medicina, como órgano consultivo del Gobierno de la Nación y como representativo máximo de nuestra medicina, está obligada a cuidar de la salud popular, no sólo proponiendo nuevos métodos curativos o desechando los que lo merezcan, sino que puede y debe gestionar que los precios de los medicamentos sean accesibles para nuestras clases económicamente débiles. En el caso particular, no creo pedir imposibles al solicitar que se eleve una petición a las Autoridades competentes con el fin de que las drogas hipoglucemiantes tengan un precio que no resulte demasiado oneroso.

REFERENCIAS

1. *Memorias resumidas del Congreso Internacional de Diabetes, celebrado en Duseldorf.* julio de 1958.
2. *Ann of N. Y. Acad. Sc.:* Vol 74, Art. 3, 1959.
3. Julio Chávez Montes, A. Cuarón Santisteban, M. Orozco Romo, A. Aguilar Guzmán, P. Rivera Michel.: *Monografías Médicas Mexicanas.* Vol. 3, enero 30, 1959.
4. Elsa Solórzano Castañeda.: *Diabetes Mellitus y Embarazo.* Tesis Recepcional. 1959.
5. J. Chávez Montes.: *Semana Médica de México.* Año III, Vol. X, 7, 135, 1956.
6. J. Chávez Montes, M. Orozco Romo, A. Cuarón Santisteban, E. Aguilar Guzmán.: *Semana Médica de México.* Año V, Vol. XX, 7, 231, 1959.
7. Watanabe S.: *J. Biol. Chem.* 33, 253, 1918.
8. Frank E. Northmann. M. Wagner A.: *Klin. Woch.* 5, 1, 1926.
9. Frank E. Northmann. M. Wagner A.: *Klin. Woch.* 7, 1996, 1928.
10. Bischoff F. Sahyun M. Long.: *J. Biol. Chem.* 81, 333, 1928.
11. Jambon M. Lafarges P. Metropolitanski J. H.: *Montpellier Med.* 22-22, 489, 1942.
12. Von Kennel. J. Kimming J.: *Klin. Exchr.* 20, 2, 1941.
13. Loubatiers A.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 138, 766, 1944.
14. Loubatiers A.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 138, 830, 1944.
15. Loubatiers A.: *Arch. Int. Physiol.* 54, 174, 1946.
16. Loubatiers A.: *Compt. Rend. Acad. Soc.* 241, 1, 1955.
17. Franck H. Fuchs J.: *Deutsch Med. Wschr.* 80, 1449, 1955.
18. Achelis J. D. Hardebeck K.: *Deutsch Med. Wschr.* 80, 1452, 1952.
19. Martin G. Goldner.: *Annals. N. Y. Acad. Sc.* 74, 412, 1959.
20. Bader J. D. Hardebeck K.: *Deutsch Med. Wschr.*
21. Creutzfeld W.: *Verh. Dtsch. Ger. Verdauungskrrkh.*
22. Ungar G. Pomeranze J.: *Amer. Pharm. Ass.* 18, 561, 1957.
23. Logemann W. Caprio L. Artini D. Melli A. Parenti M.: *II Farmac.* 12, 586, 1957.
24. Loubatiers A.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 74, 413, 1959.

ADELANTOS RECIENTES EN EL TRATAMIENTO
DE LA DIABETES MELLITUS

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. J. CHAVEZ MONTES*

DR. MARIO QUIÑONES

CON EL advenimiento de la Insulina en 1922 parecía haberse resuelto el problema del tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Sin embargo, no obstante el gigantesco avance logrado con el descubrimiento de Banting y Best, con los múltiples estudios a que dio lugar, se complicaron los conceptos fisiopatológicos de este mal y no se logró la terapéutica ideal que se pensaba era y que tanto entusiasmo y tantas esperanzas despertó, quedando muchas lagunas por cubrir.

Los propios descubridores viendo que la aplicación parenteral era molesta y en algunos casos un verdadero suplicio, ya que requerían hasta tres o más inyecciones en 24 horas, trataron de encontrar otras vías de aplicación, pero pronto comprobaron que la administración oral era ineficaz por la desintegración proteica que sufrían algunos de los componentes de la increción pancreática bajo la acción de los fermentos proteolíticos de los órganos digestivos, resultado así una terapéutica derrochadora y de incierta posología y resultados, por no saberse ni la proporción de su destrucción ni la de su absorción, lo que daba resultados inconstantes y a veces aún peligrosos.

Numerosas investigaciones se hicieron para usar otras vías (perlingual, nasal, rectal, vaginal, cutáneo) además de la oral, sin lograrse obtener resultados prácticos con su empleo.

En la búsqueda incesante de un elemento que por ingestión lograra abatir la hiperglicemia, manifestación principal del dismetabolismo del diabético, Frank y sus colaboradores (1926-28) lograron producir derivados de la guanidina que Watnabe había encontrado desde 1918 tenía tal acción en el conejo. Así produ-

* Leído en la sesión ordinaria del 5 de agosto de 1959.

jerón la Agmatina, la Galegina y la Sintalina A y B. De estas últimas recordamos su marcada acción hipoglicenante por haberlas utilizado durante pequeños períodos de mantenimiento, en descansos de insulino-terapia. Sin embargo no actuaban fisiológicamente y tenían efectos tóxicos colaterales, razón por la que se les abandonó.

Posteriormente (1945) Loubaticres estudió en animales el efecto hipoglicemiente que Jambón, de quien podemos considerar arranca la era de las sulfonamidas hipoglicemiantes, había observado en enfermos infecto contagiosos que venía tratando con un sulfamídico nuevo, el IPTD, comprobando que abatía la glicemia en proporción a la cantidad ministrada, llegando a provocar verdaderas crisis hipoglicémicas, controlables con administración precoz y suficiente de glucosa. Es decir, que su acción era semejante a la de la insulina. Pero tales efectos los obtenía en perros normales o con pancreatectomía parcial; en aquellos que la tenían total o que habían sido hechos diabéticos con Aloxane no había acción hipoglicemiente. Concluyó que para que pudiera haber acción hipoglicemiente era necesaria la existencia de alguna porción insular del páncreas con células B íntegras. Entonces ya utilizó el IPTD directamente en el tratamiento de la diabetes humana de mediana intensidad, con resultados alentadores. Al mismo tiempo, Frank y Fuch utilizaban en Alemania el BZ55 (carbutamida) con buenos resultados también en cuanto a su acción hipoglicemiente, pero con igual inconveniente que el anterior por su poder bacteriostático, que desaconsejaba su uso prolongado.

Los resultados obtenidos estimularon las investigaciones llegando a producirse centenares de nuevos productos sulfamídicos hipoglicemiantes, entre ellos el D-860 (Tobultamida) el K-386 (cicloexiltolbutamida) y más recientemente el P-607 (cloropropamida) que son los productos más usados actualmente por vía oral en el tratamiento de la diabetes y con los que se han logrado progresivamente mejores resultados en cuanto a la intensidad y prolongación de su acción, con menores dosis y menor toxicidad.

A estos productos se refieren principalmente las observaciones del Dr. Chávez Montes y colaboradores, cuyos resultados comentaremos adelante.

Por lo que respecta a los modos de acción de las sulfonilureas los investigadores han encontrado diversas explicaciones y no se ha llegado a un acuerdo respecto de ellas y frecuentemente se encuentran verdaderas contradicciones, que desorientan.

Citaremos tan solo algunas de esas opiniones: Que las sulfonilureas estimulan la secreción insular; que provocan el vaciamiento de la insulina residual haciéndola circular; que provocan lesiones de las células Alfa abatiendo el efecto de su producto glucagon, e hiperglicemiente; que abaten el efecto de la glucosolasa aumentando el glucogeno hepático; que inhiben la acción de la insulina; que aumentan el aprovechamiento periférico de la glucosa circulante; que estimulan la regeneración o neoformación de células B, etc.

Consideramos que el modo de acción de las sulfonilureas no puede concretarse en un solo aspecto; que actúan por acción múltiple y que todos los factores que intervienen convergen a un resultado: la acción hipoglucemiante de los productos arilsulfonilureicos, muy semejante o casi idéntica a la acción insulínica.

Debe tenerse en cuenta que tales resultados no pueden obtenerse si el sujeto a quien se ministran tales productos no tiene una porción de pancreas insular con células Beta íntegras; de allí que dos sean las posibilidades de acción que más satisfacen de acuerdo con los estudios de Piccini: 1º Que las sulfonilureas actúan determinando un vaciamiento de la insulina preformada contenida en las células Beta. 2º Que posteriormente aumenta la producción de insulina como reacción de los islotes al vaciamiento de sus reservas.

Podemos decir pues, que las sulfonilureas ponen en acción a la insulina pre o neoformada.

De las consideraciones anteriores surgen las indicaciones de su empleo en la diabetes y los resultados que podemos esperar, tan brillantemente obtenidos por los autores en los casos que presentan.

Deben emplearse estos productos en los casos de:

Diabetes leves. Generalmente equilibrados con un buen régimen dietético bien establecido o que a veces requieren unas cuantas unidades de insulina.

Diabetes moderadamente severa. De las personas mayores de 40 años que no hayan empleado la insulina o que no requieran más de 40 a 60 unidades de ella en 24 hrs.

Diabetes en tratamiento c/insulina. Como substitutivo o como auxiliar combinándolas siempre que no requiera más de 40 U.

Los resultados serán malos y peligrosos y por tanto está contraindicada en los casos de gran afectación de la porción incretora de los islotes:

Diabetes juvenil.

Diabetes grave del adulto, que requiera más de 80 U. de insulina.

Creo que en esto estamos de acuerdo con los autores.

En cuanto a sus conclusiones no estoy de acuerdo en que ya se hable de *curaciones* de algunos casos. Creo que es apresurarse demasiado para tal afirmación, que tanto descariáramos hacer en casos similares que estamos observando. Creo que es corto el tiempo de observación y que sería conveniente esperar un tiempo prudente y someter a tales enfermos a pruebas de sobrecarga y de tolerancia glucósicas suficientes para poder afirmarlo, pues podría ocurrir que tan solo hubieran pasado a ser sujetos con diabetes oculta o potencial y que el menor esfuerzo metabólico descubrieran que no hay tal curación.

Veo en una de las tablas que ilustran el trabajo que tales personas "curadas" ya no están sujetas a ningún régimen. Seguramente que los autores lo hacen así porque ya piensan en una curación permanente, definitiva; y ya que en una de sus conclusiones, con la que estoy de acuerdo, nos hablan de profilaxis de

nuevos casos probables, creo que la mejor oportunidad de hacer profilaxis de regresión en casos que fueron comprobados, es recomendando un régimen adecuado a esos "casos curados".

El estudio que nos presenta el Dr. Chávez Montes y colaboradores es por demás interesante por lo bien llevado; por sus excelentes resultados, así como porque se refiere a un sector de enfermos que cada día es más numeroso y cuyo mal tiene importantes repercusiones sociales y económicas, y es de actualidad desde hace muchos años porque tales enfermos están en espera de un método terapéutico que los libere no sólo del yugo del régimen y de las inyecciones, sino del de su propia enfermedad.

Al felicitar a los autores por tan interesante trabajo quiero agradecerles muy sinceramente la parte que me corresponde por la dedicación de él y por su amable referencia a mi modesta tesis de graduación.