

REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE
BARCELONA

Artículo 45 del Reglamento

La Academia no se hace solidaria de las opiniones científicas expuestas en sus publicaciones, especificándose esta norma en la contraportada de las mismas.

Etioptogenia y quimioterapia
de la diabetes mellitus

DISCURSO DE INGRESO

leído en la Real Academia de Farmacia por el
Muy Ilre. Sr. Dr. D. JUAN URIACH MARSAL

30 Noviembre 1971

EXCELENTISIMO SEÑOR PRESIDENTE
EXCELENTISIMOS E ILUSTRISIMOS SEÑORES
MUY ILUSTRES SEÑORES ACADEMICOS
SEÑORAS Y SEÑORES:

Cuando recibí la comunicación en que se me nombraba Académico Numerario de esta Real Academia de Farmacia de Barcelona, tuve una de las más grandes alegrías de mi vida profesional. El poder entrar a formar parte del más alto organismo académico farmacéutico que lleva el nombre y, en su medalla, las armas de nuestra ciudad, me brinda la oportunidad de colaborar, de manera modesta pero con el mayor entusiasmo, al lado de tan excelentes amigos y muy ilustres compañeros en el campo de la ciencia farmacéutica.

Al venir a ocupar este sillón académico, me complace vivamente el no tener que sustituir a algún otro compañero que me hubiera precedido. No podía yo sospechar que tan alto organismo pudiera fijarse en mi persona, y no lo digo con falsa modestia, puesto que mis méritos realmente no pueden compararse con las de muchas figuras que me han precedido en el ingreso en esta corporación.

Al releer los estatutos fundacionales de la Academia de Farmacia de Barcelona, observo que uno de los factores determinantes de su institución fue el de ser sede nuestra estimada Ciudad Condal de una importante industria farmacéutica, lo que me hace suponer —no sé si estaré en lo cierto— que una de las causas determinantes de mi ingreso ha sido el hecho de pertenecer a una familia que hace más de cien años está entrañablemente unida a la Farmacia. El primer impulso lo dio D. Juan Uriach Feliu, quien inculcó a sus hijos, y nos legó a todos, este noble afán de

servicio a través de una actividad farmacéutica a la que hemos procurado servir con la mejor voluntad y el mayor deseo de superación desde su fecha fundacional.

Así pues, todo este alto honor que recibe mi persona quiero trasladarlo a estos componentes de mi familia que me han precedido, de los que en estos momentos sólo soy una mera representación. A todos ellos, pues, mi homenaje y mi agradecimiento, en particular a mi padre, D. Juan Uriach Tey, a quien tanto debo en mi formación y en la ilusionada entrega a la labor farmacéutica.

No obstante, no quisiera que en el concepto de familia se interpretase solamente una idea limitada al parentesco más o menos cercano, sino que este reconocimiento quiero hacerlo extensivo a todos los componentes de nuestra Empresa, que, con su colaboración y entusiasmo, me estimulan a proseguir con ilusión en este largo y amplio sendero de la farmacia española actual, camino cada vez más complejo pero también cada vez más apasionante desde todos los ángulos de vista.

Desearía también hacer público homenaje a mis Profesores de la Facultad de Farmacia, que, en difíciles circunstancias y con escasos medios docentes, supieron desarrollar, a lo largo de mis estudios, esta vocación que desde muy joven he sentido por todo lo relacionado con la Farmacia. A todos ellos, un recuerdo emocionado y mi más profundo sentido de gratitud por todo lo que hicieron por mí; quisiera citar especialmente al Prof. Alfonso del Pozo, en cuyo Departamento de Farmacia Galénica dependiente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas tanto aprendí como becario, y que después dirigió mis pasos en la tesis para alcanzar el título de Doctor. Sus profundas cualidades humanas, unidas a una gran capacidad de trabajo y dotes de organización, hicieron que mi estancia en su laboratorio resultara una fructífera experiencia de inolvidable recuerdo.

He querido que el tema de mi discurso de ingreso en tan docto organismo versara sobre una materia que venimos estudiando durante varios años en el Departamento de Investigación de nuestro Laboratorio: la quimioterapia de la diabetes mellitus, tema apasionante por ser aún muy recientes, como veremos más

adelante, los primeros fármacos logrados para combatir tal enfermedad, que cada vez se presenta con mayor frecuencia en nuestros días. Además, este año se da la feliz coincidencia de celebrarse el cincuenta aniversario del descubrimiento de la insulina, uno de los grandes hitos en la historia de la diabetes mellitus, que cambió por completo el hasta entonces sombrío pronóstico y compleja evolución del diabético.

INTRODUCCIÓN

La diabetes como enfermedad se conoce desde hace muchos siglos, ya que la sintomatología clínica y la presencia de azúcar en la orina hacen que su diagnóstico sea fácil. No obstante, la investigación científica de esta enfermedad no se remonta a más de 100 años y, a pesar de los éxitos obtenidos, es evidente que queda una gran labor por realizar antes de que se alcancen los tres objetivos siguientes: prevenir la aparición de la diabetes, curarla e impedir el desarrollo de sus complicaciones tardías.

En la actualidad, la diabetes se observa cada día con mayor frecuencia, en parte debido al alargamiento de la vida media de la población, pero también como consecuencia de la alimentación más abundante y seleccionada y por el mayor número de diabéticos que, gracias al tratamiento médico, pueden tener descendencia y transmitir, por lo tanto, su defecto genético.

Antes de entrar de lleno en el tema de la evolución y estado actual de la quimioterapia de la diabetes, quisiera hacer un poco de historia de la enfermedad, al mismo tiempo que un repaso de su farmacología y patogénesis.

La historia médico-farmacéutica de la diabetes mellitus se remonta a la más lejana antigüedad. La descripción que se hace en el papiro de EBERS —aproximadamente 1.500 años antes de Jesucristo— de una gran poliuria, se considera como su más antigua referencia histórica. Sabemos también que los griegos la conocían y ARETAEUS DE CAPADOCIA, en el siglo I a. C., le dió el nombre de «diabetes» (διαβαίνειν = correr a través de un sifón), posiblemente por la gran poliuria típica de esta enfermedad. AVICENA

(980-1027) redescubrió el sabor dulce de la orina de los diabéticos, que ya encontramos descrito en el Ayur-Veda de Susruta, en la India, 600 años antes de Cristo. THOMAS WILLIS, de Oxford (1621-1675), calificó la orina de los diabéticos de «dulce como la miel» y diferenció la Diabetes mellitus (μελιτωσ = miel) de la Diabetes insípida. DOBSON, en 1776, demuestra la existencia de un azúcar fermentable en la orina de los diabéticos y, en 1815, CHEVREUL identifica la glucosa como el azúcar de la diabetes. En 1869, LANGERHANS descubría en el páncreas los islotes conocidos por su nombre, aunque sin reconocerles ninguna función. En 1889, O. MINKOWSKI y J. V. MERING descubrieron casualmente que la pancreatectomía total provocaba la aparición de diabetes en los animales de experimentación. En 1921, BANTING y BEST descubren la insulina.

Este descubrimiento cambió radicalmente el pronóstico de la enfermedad, especialmente en los casos de diabéticos jóvenes, y pareció que tanto la fisiopatología como el tratamiento de la diabetes mellitus habían sido definitivamente resueltos. Los inconvenientes de las primeras preparaciones de insulina se solventaron poco a poco, obteniéndose insulinas de acción retardada y carentes prácticamente de poder antigénico, con lo cual el tratamiento con insulina se hizo mucho más cómodo y seguro para el paciente.

Centrándonos ahora en nuestra región, quisiera referirme, dentro de esta brevísima historia de la diabetes, a dos hombres que han tenido y siguen teniendo una marcada importancia en el estudio clínico de la enfermedad. El primero de ellos es CARRASCO FORMIGUERA, que, después de estudiar con JOSLIN, vino a Barcelona con los primeros frascos de insulina para el tratamiento de la diabetes. En Cataluña no se conocía este tratamiento hasta la llegada de CARRASCO FORMIGUERA, quien empezó a enseñar el nuevo método terapéutico, llevando a cabo, además, junto con el Prof. BELLIDO, la traducción de un libro que marcó el inicio de una época. Este libro era «El tratamiento de la diabetes sacarina», del Prof. ELIOT JOSLIN. Al mismo tiempo, CARRASCO FORMIGUERA funda y dirige el «Sanatori per a diabètics de Barcelona» y puede decirse que, antes de 1936, la mayor parte de

los diabéticos catalanes habían sido visitados por tan insigne médico.

El segundo nombre que quiero señalar es el del Prof. VILACLARA, con el que me une una cordial y antigua amistad, que, encargado del cuidado de los pacientes diabéticos por el Prof. ESQUERDO, crea una verdadera escuela en el Hospital de San Pablo con una pléyade de brillantes endocrinólogos.

Para terminar esta introducción, diremos que, si bien la administración de insulina exógena ha prolongado la vida de los diabéticos, las complicaciones graves y la mortalidad debidas a esta enfermedad no han disminuido. Este hecho ha estimulado una ingente labor de investigación con el objeto de conocer mejor la fisiopatología de la diabetes, así como para encontrar medios terapéuticos que no sólo eviten la molestia de la obligada administración parenteral de insulina, sino que, además, puedan prevenir la aparición de graves complicaciones en más del 80 % de los enfermos diabéticos a pesar del tratamiento insulínico.^{1,2}

La diabetes mellitus.

La diabetes mellitus se define clásicamente como un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono caracterizado por la presencia de hiperglucemia. El exceso de glucosa eliminado por el riñón produce un aumento de la diuresis (poliuria) y, junto con las alteraciones —probablemente secundarias— del metabolismo de las grasas, conduce, en los casos graves, a la cetoacidosis, deshidratación, coma y muerte.

El diagnóstico de la diabetes mellitus se establece en la práctica clínica por las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono que acompañan a esta enfermedad. Como límite entre la normalidad y lo patológico, se han establecido arbitrariamente cifras plasmáticas de glucosa en ayunas superiores a 120 mg/100 ml., o superiores a 180 mg. por 100 ml. tras una sobrecarga oral de glucosa. Estas delimitaciones, en muchos casos, no tienen mayor justificación que el facilitar la función diagnóstica y terapéutica del médico. Es especialmente en los estudios epidemio-

lógicos donde se deja sentir la falta de una divisoria natural entre el individuo normal y el diabético y, para unificar conceptos, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud, en 1965,³ propuso la adopción de una nomenclatura universal para definir los estadios del curso de la diabetes. Así pues, se distinguieron los siguientes cuatro estadios: I. Diabetes potencial o prediabetes; II. Diabetes latentes; III. Diabetes asintomática, subclínica o química; y IV. Diabetes clínica.

El primer estadio, la diabetes potencial o prediabetes, se diagnostica a posteriori, ya que, en estos casos, todas las pruebas diagnósticas de detección son normales y sólo puede sospecharse su existencia en individuos que, por sus antecedentes hereditarios, están predispuestos a padecer la enfermedad. Recientemente, sin embargo, se ha visto que en el caso de gemelos univitelinos, cuando uno solo de los enfermos sufre diabetes, puede demostrarse la prediabetes del hermano sano midiendo la respuesta secretora de insulina a la inyección intravenosa de glucosa. En el segundo estadio, la diabetes latente, no existen síntomas clínicos de diabetes; la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral es normal, pero, en cambio, la prueba de tolerancia a la *cortisona-glucosa es anormal*. En el tercer estadio, la diabetes asintomática o subclínica, ésta cursa también sin sintomatología clínica, pero en ella la prueba de tolerancia a la glucosa es anormal y existe una escasa disminución de la glucemia después de la inyección de tolbutamida, al mismo tiempo que, en ayunas y esporádicamente, puede aparecer glucosuria y aumento de la glucemia. Y por último, en el cuarto estadio, en la diabetes clínica, todas las pruebas de diagnóstico son positivas; en ayunas se presenta hiperglucemia y glucosuria y, en algunos casos, también pueden presentarse las complicaciones propias de la diabetes.

El diagnóstico de la diabetes latente y de la diabetes asintomática es interesante por la posibilidad de impedir la evolución de la enfermedad aplicando un tratamiento dietético o quimioterápico. La eficacia preventiva del tratamiento dietético está demostrada por la disminución del número de diabéticos durante las épocas de escasez alimenticia. En cuanto a la eficacia de una prevención administrando antidiabéticos orales, aunque teó-

ricamente parece interesante, todavía no ha sido bien estudiada clínicamente.

En la década de 1930 se descubrió con sorpresa que, en los diabéticos tratados con insulina, aparecía con frecuencia una grave enfermedad renal, la «esclerosis glomerular intercapilar», así como diversas alteraciones vasculares en el ojo, miocardio y extremidades, complicaciones todas ellas que se han agrupado con el nombre de «síndrome diabético tardío». Muchos expertos opinaron que las complicaciones se debieron a un tratamiento incorrecto, pero poco a poco se fue viendo que la diabetes podría ser una enfermedad sintomática mucho más compleja de lo imaginado en un principio.

Así pues, la conveniencia de conocer de manera exacta la naturaleza y patogénesis de la diabetes mellitus no tiene únicamente interés teórico, sino también práctico, a fin de poder llevar a cabo el correcto cambio terapéutico en el enfermo. Si el síndrome diabético tardío es consecuencia de una deficiente regulación metabólica, el enfermo diabético deberá seguir una rígida conducta dietética y terapéutica y, de este modo, su metabolismo seguirá manteniéndose dentro de estrictos límites. Ahora bien, si las complicaciones diabéticas no son secundarias a la disregulación metabólica, esta rigurosa vigilancia del metabolismo no sería necesaria.

Teorías sobre la patogénesis de la diabetes mellitus.

La producción experimental de una enfermedad muy parecida a la diabetes mellitus humana, por la extirpación quirúrgica del páncreas o la destrucción química de las células beta, parece indicar que la diabetes en el hombre se debe sencillamente a un déficit de insulina. La eficacia del tratamiento insulínico hizo creer que se había vencido de manera definitiva la enfermedad, pero desgraciadamente la experiencia ha demostrado que, si bien la insulina ha prolongado la vida de los diabéticos, como ya hemos dicho antes, no ha disminuido, empero, la mortalidad a largo plazo causada por esta enfermedad. Antes del descubrimiento de la insulina, la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos

era el coma acidótico, y la duración media de la vida de los diabéticos juveniles, a partir de la aparición de la enfermedad, era de cinco años. Con la insulina, la vida media de los diabéticos juveniles se ha alargado tres o cuatro veces, pero la mortalidad, que ahora se debe al llamado «síndrome diabético tardío», sigue siendo prácticamente la misma. Es evidente que un mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes y del mecanismo que la produce, nos daría una base mucho más racional y efectiva para su tratamiento.

La diabetes, enfermedad pancreática o enfermedad sistémica. — En los últimos 40 años se han formulado muchas teorías sobre la patogénesis de la diabetes, pero en la actualidad la opinión de los investigadores experimentales y clínicos se polariza alrededor de dos teorías principales. Si analizamos la sintomatología clínica de la diabetes, vemos que podemos reunir las manifestaciones de esta enfermedad en dos grupos principales. Por un lado, una serie de trastornos metabólicos que, en gran parte, podemos corregir mediante una dieta adecuada —la insulina o los hipoglucemiantes orales— y, por otro lado, las alteraciones vasculares que integran el síndrome diabético tardío. Unos autores opinan que el defecto genético básico de los diabéticos y la causa principal de que aparezca la enfermedad diabética es una disminución de la secreción de insulina. Modernamente, este concepto se basa en los resultados obtenidos midiendo la secreción de insulina después de administrar glucosa por vía intravenosa.⁴ Con anterioridad, en diabéticos adultos se había observado que, después de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, los niveles plasmáticos de insulina alcanzaban valores ligeramente superiores a los obtenidos en individuos normales, y se había dicho que los síntomas diabéticos eran debidos a una resistencia a la insulina, ya sea por sustancias antagonistas existentes en el plasma o bien por una menor sensibilidad de los órganos efectores. No obstante, en estos primeros estudios no se tuvo en cuenta que, tras una sobrecarga oral de glucosa, los niveles plasmáticos que ésta alcanza son mayores en los individuos diabéticos que en los normales.⁴ Por esta razón, en los diabéticos, la intensidad del estímulo de la

insulinosecreción tras la sobrecarga de glucosa por vía oral es mucho mayor que en los individuos normales. Si la respuesta insulino-secretora se refiere, no a la cantidad de glucosa administrada, sino a las cifras de glucemia alcanzadas, la respuesta insulínica en los diabéticos es claramente inferior.^{5, 6}

CERASI y LUFT, mediante la administración intravenosa de glucosa, consiguieron mantener unos mismos niveles de glucemia en diabéticos y en individuos sanos.^{7, 8} Con esta prueba han demostrado que la respuesta de los diabéticos adultos es un 30-40 % inferior a la de los normales.⁹

Esta prueba se ha aplicado, asimismo, a individuos que, sin duda alguna, poseen el defecto genético propio de la diabetes, es decir, en el hermano sano de gemelos monocigóticos cuando el otro hermano ha presentado una diabetes clínica. En estos casos, se ha visto que la secreción de insulina en respuesta a la glucosa intravenosa es inferior a la normalidad,^{10, 11} y parece una prueba irrefutable de que esta disminución de la secreción, detectable antes de que aparezca la diabetes, es la lesión primaria de los diabéticos. También se ha visto que, en el estadio posterior a la prediabetes —la diabetes latente—, caracterizado únicamente por una prueba de tolerancia a la glucosa anormal, la secreción de insulina está disminuida. Estos autores también han hecho la interesante observación de que la teofilina —sustancia que aumenta los niveles intracelulares de AMP cíclico—, a través de una inhibición de la fosfodiesterasa,¹² normaliza la respuesta secretora de insulina en los prediabéticos, pero no en la diabetes clínica ni prácticamente tampoco en personas normales.¹³ Esto sugiere que el defecto genético puede radicar en alguna anomalía del sistema de la adenilciclasa en las células pancreáticas beta.

Otra teoría, fundamentalmente opuesta a la anterior, pero que por la abundancia de pruebas experimentales no debe ser desestimada, sostiene que la lesión principal y primaria de la diabetes se asienta en los vasos sanguíneos y se manifiesta en primer lugar por un engrosamiento de la membrana basal de los capilares.^{14, 15, 16, 17} Las sospechas iniciales de que la diabetes podía ser una enfermedad vascular nacieron al observar que el tratamiento con insulina no prevenía las graves complicaciones vasculares del

síndrome diabético tardío.^{18, 19} Se ha comprobado que, cuando los dos padres son diabéticos, los hijos pueden tener una tolerancia normal a la glucosa, pero, al mismo tiempo, en un 50 % de los casos, puede demostrarse un engrosamiento de la membrana basal en los capilares de los músculos.²⁰ Según sostienen algunos autores, este síntoma, que sólo se encuentra entre la población total con una frecuencia del 8 %, es la lesión primaria de la diabetes, y atribuyen las alteraciones pancreáticas observadas en dicha enfermedad a una alteración semejante de los capilares pancreáticos.²¹ Por otra parte, en diabetes clínicas, este engrosamiento de la membrana capilar es una observación constante e independiente de la edad del individuo y de la duración de la enfermedad.^{22, 23, 24} Sin embargo, esta microangiopatía muscular no se observa en los riñones hasta después de dos o cuatro años del comienzo clínico de la diabetes. Las lesiones vasculares en el ojo también son posteriores a la aparición de la diabetes, y algunos autores opinan que las observaciones realizadas en el músculo no prueban que exista una enfermedad vascular generalizada que desencadene la diabetes a través de la afectación de los vasos pancreáticos.^{25, 26}

Si la lesión diabética fuese una insuficiencia en la secreción de insulina, es evidente que el tratamiento con esta hormona, o bien la estimulación de su secreción con sulfonilureas, podría, en teoría, compensar la enfermedad y evitar la aparición del síndrome diabético tardío. El hecho de que esto último no ocurra se explicaría porque el aporte exógeno de insulina no sustituye completamente la secreción de insulina endógena, que está regulada de manera perfecta según las necesidades del individuo en cada momento. El diabético mantenido con insulina roza a menudo los dos extremos de la hiper o hipoglicemia, y es posible que esta inestabilidad metabólica, por algún mecanismo desconocido, lesione con los años la pared vascular. Si la enfermedad es, en sus comienzos, vascular, es evidente que, con los tratamientos de que disponemos actualmente, no atacamos la causa primaria, sino que sólo realizamos la terapéutica de una de las complicaciones: la insuficiencia pancreática.

Agotamiento insular. — Durante muchos años ha estado en boga la teoría de que la diabetes humana aparecía por un aumento de la producción de insulina, seguido de un agotamiento final del aparato insular. Ahora bien, este agotamiento, consecuencia de una dieta excesivamente rica en hidratos de carbono, sólo puede admitirse, como máximo, en ciertos diabéticos adultos; las formas más graves de diabetes, infantiles y juveniles, se presentan sin estos antecedentes. La manifestación brusca de la diabetes juvenil, su tendencia a la acidosis, la gran labilidad de la glucemia y la absoluta dependencia del tratamiento insulínico, han hecho sospechar siempre que se trataba de una enfermedad patológicamente distinta de la diabetes del adulto, caracterizada por un comienzo insidioso y con respuesta, en la mayoría de los casos, al tratamiento dietético. El descubrimiento de las sulfonilureas contribuyó todavía más a delimitar diferencias entre la diabetes juvenil y la del adulto, pues este último responde a la acción de los hipoglucemiantes orales, mientras que el diabético juvenil es resistente a ellos.

La brusca aparición de la diabetes juvenil hace pensar que un proceso tóxico ha afectado los islotes pancreáticos, y es posible que la destrucción funcional de los islotes sea debida a la acción de un virus. Se han descrito enterovirus que pueden producir diabetes en animales de experimentación y, en un estudio reciente, se ha observado que un grupo de diabéticos juveniles tenía, frente al virus coxsackie-B4, un título de anticuerpos más alto que en los controles.²⁷

La frecuencia con que coinciden en el adulto la obesidad y la diabetes da verosimilitud a la hipótesis de que la diabetes aparece por agotamiento del páncreas frente a un excesivo aumento de la demanda de insulina. El incremento de los ácidos grasos libres circulantes produce una disminución de la sensibilidad a la acción hipoglucemiante de la insulina, y a menudo se obtiene un efecto beneficioso en los diabéticos obesos con la simple reducción de peso.^{28, 29} Sin embargo, la opinión actual de muchos autores es que la obesidad agrava la diabetes, pero que se trata de dos entidades morbosas independientes y con distinta patogénesis.³⁰

Diversas hormonas de la hipófisis y de la corteza suprarrenal tienen una acción fisiológica opuesta a la de la insulina, y su administración excesiva produce un síndrome diabético en animales de experimentación, que incluso puede ser permanente cuando el excesivo esfuerzo a que se someten las células beta acarrea una lesión irreversible. En la diabetes humana, sólo en ocasiones excepcionales la hipersecreción de estas hormonas es un factor de importancia.

El factor hereditario. — No hay duda de que la aparición de la diabetes en el hombre está condicionada por la existencia de un defecto genético. Es una enfermedad típicamente familiar³¹ y aparece con mucha más frecuencia en los gemelos homocigóticos que en los heterocigóticos.^{32, 33, 34} Es también muy frecuente el hallazgo de estados de diabetes en parientes de enfermos diabéticos.^{35, 36, 37}

Durante mucho tiempo se han aceptado como válidas las conclusiones de unos artículos de PINCUS y WHITE publicados en 1933-34.^{38, 39, 40} Examinaron 658 diabéticos y determinaron la frecuencia de la diabetes entre sus descendientes. Explicaron los datos obtenidos en función de una herencia ligada a un único recesivo autosómico. Aunque los datos no se adaptaban por completo a la hipótesis de una herencia recesiva, supusieron que era debido a que, por la juventud de muchos de los examinados, la enfermedad no había tenido tiempo de manifestarse.^{41, 42} Estudios posteriores más completos no favorecen la hipótesis del gene único, y en la actualidad se cree que la herencia es multifactorial y que diversos genes condicionan la predisposición del individuo a padecer una diabetes.⁴³

Patología molecular. — Hemos visto que modernamente se ha demostrado en los diabéticos, tanto juveniles como adultos, una disminución de la secreción de insulina. La aparente normalidad de los islotes de Langerhans de los diabéticos adultos sitúa la enfermedad a un nivel de organización molecular y evidencia la necesidad de un mejor conocimiento de los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de insulina para llegar a identi-

ficar el defecto existente en los diabéticos. En este campo, el avance más notable conseguido en estos últimos años ha sido el descubrimiento del mecanismo de la síntesis de la molécula de insulina.^{44, 45, 46} La molécula de insulina está formada por dos cadenas polipeptídicas independientes, unidas por puentes de azufre, cuya ruptura ocasiona la pérdida completa de actividad de la insulina. A la luz de los conocimientos actuales de biología molecular no se explicaba cómo la célula podía sintetizar la insulina.

En muchas proteínas formadas por una secuencia lineal de aminoácidos, es posible formar nuevamente los enlaces de azufre por oxidación y, de este modo, la molécula recupera su conformación primitiva. Pero en el caso de la insulina, debido a la existencia de las dos cadenas polipeptídicas independientes, es imposible, una vez que los enlaces han sido destruidos, reconstruir la molécula original por oxidación y, por lo tanto, no se comprendía cómo la célula podía realizar esta operación. El grupo de STEINER descubrió que la insulina se forma a partir de una cadena polipeptídica lineal. Una vez formados de modo espontáneo los puentes de azufre, se elimina por un proceso enzimático una porción central de la cadena y quedan los dos fragmentos que constituyen la molécula de insulina. La cadena lineal primitiva ha sido llamada proinsulina y tiene la importante función de facilitar la formación de los enlaces de azufre que requiere la insulina. La proinsulina, in vitro, es biológicamente inactiva,⁴⁷ pero, cuando se inyecta, tiene una actividad entre el 10 y el 20 % de la insulina y, como no se transforma en insulina en el plasma, es posible que sea parcialmente transformada en insulina en los órganos efectores.

La proinsulina puede detectarse en pequeña concentración en el plasma, pero en su mayor parte se transforma en insulina en las células beta. Cualquier factor que interfiera con esta transformación acarrearía una producción deficiente de insulina y, por lo tanto, se ha pensado en ello como posible causa de la disminución de secreción de insulina en los diabéticos. Este es un campo en el que se está investigando intensamente y puede darnos interesantes resultados en un futuro próximo.^{48, 49, 50}

QUIMIOTERAPIA DE LA DIABETES MELLITUS

Sulfamidas hipoglucemiantes.

El descubrimiento de la insulina en 1921 por BANTING y BEST confirmó la función endocrina del páncreas y el importante papel que desempeña en la patogénesis de la diabetes, proporcionando al mismo tiempo un eficaz tratamiento para muchos diabéticos, pues les permite llevar una vida casi normal. No obstante, desde un principio se vió que el tratamiento con insulina de los enfermos diabéticos tenía una serie de inconvenientes. Por una parte, la insulina es inactivada y no resulta eficaz cuando se administra por vía oral. Por otra parte, los efectos de la insulina duraban sólo unas pocas horas, por lo que las inyecciones tenían que repetirse varias veces al día. Por este motivo, entre 1925 y 1930 se realizaron repetidos intentos para tratar la diabetes con fármacos administrados por vía oral, y en especial con sintalinas y derivados.^{51, 52, 53, 54} Estos ensayos se abandonaron debido a que los resultados obtenidos eran muy variables, aparecían con frecuencia efectos secundarios y se desconocía su mecanismo de acción. Por otro lado, se intentó prolongar el efecto de una sola inyección de insulina para paliar el inconveniente de la repetición de las inyecciones. Esto se consiguió uniendo la hormona al zinc y a ciertas protaminas, lo cual disminuía la solubilidad de la insulina. Gracias a estos avances, y a pesar de que el tratamiento con insulina tenía todavía serios inconvenientes, el interés por la posibilidad de un tratamiento por vía oral decayó casi por completo.

En 1942, y como consecuencia de las malas condiciones higiénicas y la escasez de alimentos derivada de la Segunda Guerra Mundial y de la ocupación de Francia por los alemanes, se presentó una epidemia de tifus en la región de Montpellier. Hacía pocos años que las extraordinarias propiedades antibacterianas de las sulfamidas habían sido descubiertas, y JANBON y sus colaboradores realizaron una serie de experiencias con la para-amino-benceno-sulfonamida-isopropiltiodiazol (2254 RP) como posible tratamiento de la fiebre tifoidea. Estos clínicos observaron

que la 2254 RP, administrada a dosis de hasta 12 gramos diarios por vía oral, provocaba en algunos pacientes síntomas hipoglucémicos, a veces de notable intensidad, agravados por la dieta rigurosa a que se solía someter por aquella época a los pacientes tifoídicos.⁵⁵

LOUBATIÈRES, profesor de fisiología de Montpellier, emprendió el estudio experimental de este efecto hipoglucemiante y, en una serie de brillantes investigaciones, descubrió el mecanismo de acción de las sulfamidas hipoglucemiantes.^{56, 57, 58} Sin embargo, y debido probablemente a las dificultades de toda índole y a la poca comunicación científica existente durante los primeros años de la postguerra, los descubrimientos de JANBON y LOUBATIÈRES no se difundieron con la profusión merecida en los medios científicos.

En 1955, FRANK y FUCHS en Alemania, durante la experimentación clínica de otra sulfamida —la carbutamida o BZ 55—, observaron que también tenía una notable acción hipoglucemiante. Estos autores preconizaron la posible aplicación de este compuesto en la diabetes y pronto la carbutamida comenzó a utilizarse en todo el mundo para el tratamiento de la diabetes.^{59, 60, 61}

Mecanismo de acción. — El mismo año en que el grupo JANBON realizó su primera observación, LOUBATIÈRES demostró que el administrar por vía oral una sola dosis de 250 mg./Kg. de 2254 RP, en perros mantenidos en ayunas y sin anestesia, producía un descenso de la glucemia del 50 %. El mismo efecto se obtenía si el compuesto se administraba por vía subcutánea o intravenosa. Llamó la atención de LOUBATIÈRES el hecho de que la curva de la hipoglucemia producida por el 2254 RP se pareciese a la producida por la insulina, y en seguida se planteó la hipótesis de si el 2254 RP actuaba provocando la liberación de insulina pancreática.

El primer experimento para corroborar esta hipótesis consistió en administrar la sulfamida a animales pancreatetectomizados. Si el 2254 RP actuaba liberando insulina, su acción hipoglucemiante debía desaparecer en el perro al que se le había extirpado el páncreas. Y así ocurrió. El 2254 RP también resultó inactivo

en animales con una destrucción selectiva de los islotes de Langerhans producida por la administración previa de aloxana. Ni la atropinización del animal ni la sección de los nervios impidieron el efecto del 2254 RP y, por tanto, la estimulación de la secreción de insulina no se ejercía de manera indirecta a través del sistema nervioso vegetativo, sino probablemente por una acción directa sobre las células insulino-secretoras.

Experimentos posteriores confirmaron la primera hipótesis de LOUBATIÈRES y dejaron demostrado que el 2254 RP estimulaba directamente la secreción de insulina. De este modo se pudo comprobar que la perfusión de una solución muy diluida de 2254 RP, a través de la arteria pancreática, producía una respuesta hipoglucémica. Por otra parte, la arteria y la vena de un páncreas aislado de un perro normal se conectaron a la carótida y yugular de un perro aloxanizado. La administración de 2254 RP en la arteria pancreática del órgano aislado produjo un rápido descenso de la glucosa en el animal aloxanizado, explicable únicamente por la liberación de insulina del páncreas perfundido.

Ensayos terapéuticos. — En 1946, LOUBATIÈRES realizó una serie de experiencias que tuvieron mucha influencia en el desarrollo de sus ideas sobre las posibilidades terapéuticas de estas sustancias. Durante un período de varios meses, sometió a un grupo de conejos con una diabetes aloxánica moderada a un tratamiento con una dosis diaria de 2254 RP.⁶² El tratamiento normalizó la glucosuria y la glucemia, así como el peso. En general, al suspender el tratamiento, reaparecieron gradualmente los síntomas diabéticos, pero en unos cuantos casos los síntomas no se presentaron y los animales quedaron aparentemente curados. LOUBATIÈRES supuso que la sulfamida tenía un efecto trófico sobre los islotes de Langerhans y que el tratamiento había causado una hipertrofia funcional de los islotes que no habían sido dañados por la aloxana. Esta suposición se confirmó histológicamente. También observó que, en el perro pancreatectomizado, era suficiente que quedase una décima parte de la masa total del páncreas para que todavía fuese aparente el efecto hipoglucemiante de la 2254 RP.

Estos experimentos suscitaron la idea de que las sulfamidas hipoglucemiantes podían ser útiles como tratamiento preventivo de la prediabetes e incluso como curativo de casos leves de diabetes en la clínica humana.

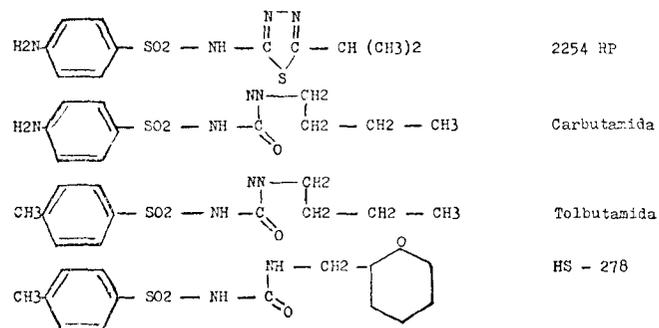
En 1946 también propuso LOUBATIÈRES que estas sustancias podían tener utilidad como medio de diagnóstico para averiguar la capacidad funcional insulino-secretora del páncreas. En la actualidad, la respuesta de la glucemia a una dosis de 1 gramo de tolbutamida inyectada por vía intravenosa es una prueba muy útil para el diagnóstico diferencial de la diabetes.

A pesar de los completos estudios de la escuela de Montpellier, las sulfamidas se encontraban tan fuertemente asociadas al tratamiento antibacteriano en la mente de todos los médicos, que su posible utilidad en la diabetes se recibió en todo el mundo con bastante escepticismo.

En 1955, LOUBATIÈRES presentó sus primeras observaciones clínicas sobre las sulfamidas hipoglucemiantes.^{63, 64, 65, 66} Casi simultáneamente, dos autores alemanes, anteriormente mencionados —FRANK y FUCHS—, publicaron los resultados obtenidos con una sulfamida, la 1-butil-3-sulfonilurea, carbutamida o BZ55, utilizada para el tratamiento de pacientes con neumonías. Se descubrieron sus propiedades hipoglucemiantes y fue experimentada en pacientes diabéticos. Los estudios farmacológicos demostraron que la carbutamida tenía el mismo mecanismo de acción que la 2254 RP. Los primeros ensayos clínicos hicieron ver que ambas sulfamidas eran efectivas en diabéticos adultos sin cetonemia, pero que eran ineficaces en diabéticos juveniles, quienes precisaban forzosamente insulina para mantener su estabilidad metabólica.

Relaciones entre estructura química y actividad farmacológica.
— En 1956, se sintetizó en Alemania una sulfamida que se diferenciaba únicamente de la carbutamida por la sustitución del grupo NH₂— por un grupo CH₃. Esta sustancia, llamada 1-butil-3-p-toluil-sulfonilurea, D 860 ó tolbutamida, se diferenciaba principalmente de las anteriores porque carecía de propiedades antibacterianas debido a la sustitución del grupo amínico, mientras que conservaba las mismas propiedades hipoglucemiantes y anti-diabé-

ticas.⁶⁷ La tolbutamida, al igual que la carbutamida, tiene una agrupación ureica en lugar del núcleo tiodiazólico del 2254 RP; sin embargo, dibujando las fórmulas como las representamos a continuación, se puede observar la similitud estructural entre todos estos compuestos:

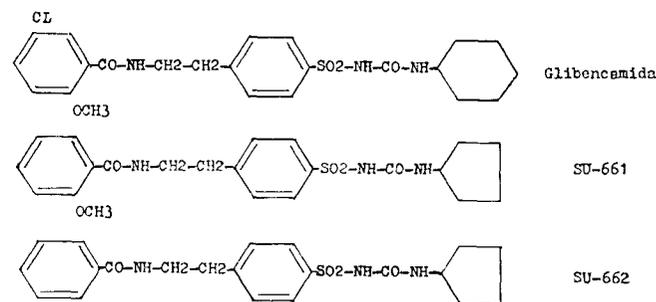


A partir del descubrimiento fortuito de la carbutamida, se han sintetizado miles de derivados, con el afán de encontrar sustancias con mejores propiedades farmacológicas y clínicas. Varias de ellas, por su mejor tolerancia, mayor actividad o diferente duración de acción, han sido introducidas en la clínica. Según muchos diabetólogos, algunos pacientes se vuelven resistentes a la acción de determinada sulfamida hipoglucemiante y, en muchos de estos casos, la administración de otra sulfamida permite controlar nuevamente la diabetes.

Desde hace más de seis años estamos realizando en nuestro Laboratorio una investigación sistemática sobre sulfonilureas y hemos sintetizado y estudiado más de 500, todas ellas nuevas, algunas de las cuales, por su actividad en animales de experimentación, parecían superiores a la tolbutamida. Las series más interesantes las obtuvimos al introducir, en la porción ureica de la sulfonilurea, los heterocícllos oxigenados siguientes: 2-metilen-tetrahidropirano, furfurilo y tetrahydrofurfurilo. Uno de estos compuestos, la N(p-toluenosulfonil)N'(2-metilen-tetrahidropirano)-urea, a la que también llamamos HS-278 —tal como fue comunicado por nosotros en 1967 en la X Reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas—, tiene una actividad comparable a

la de la tolbutamida, pero, por su menor toxicidad, tiene un índice terapéutico superior y parecía interesante iniciar su estudio clínico.⁶⁸ No obstante, poco después, un grupo de investigadores alemanes descubrió una nueva serie de sulfonilureas mucho más activas que todas las conocidas hasta entonces.⁶⁹ Dichas sustancias son de 100 a 1.000 veces más activas que las sulfonilureas del tipo de la tolbutamida y una de ellas, la glibenclamida, ha sido ampliamente estudiada como tratamiento de la diabetes mellitus en el hombre.^{70, 71} El incremento de actividad de esta sustancia se debe principalmente a la introducción de un radical aril-amido-etilo en el núcleo fundamental de las sulfonilureas.

Inmediatamente después del descubrimiento de esta nueva estructura, y basándonos en la experiencia adquirida antes con sulfonilureas de estructura clásica, realizamos diversas modificaciones químicas en la estructura de la glibenclamida, a fin de obtener información sobre las relaciones entre estructura química y actividad farmacológica, y de esta forma encontrar derivados con mejores propiedades terapéuticas. Hemos hallado que los radicales que confieren mayor actividad hipoglucemiante a la molécula forman un núcleo aromático sustituido, en particular o-metoxi y m-cloro, en el extremo etil-amídico, y un radical cíclico saturado en el extremo ureico.⁷² De todos los compuestos estudiados, resultaron excepcionalmente activas la SU-661 y la SU-662,⁷³ en las que figura como radical saturado el ciclo-pentano. (Referencias más amplias sobre su síntesis y propiedades farmacológicas de estas sustancias fueron comunicadas en el Simposium de Química-Médico-Farmacéutica celebrado en Barcelona en septiembre de 1970):



La dosis mínima eficaz de estos compuestos por vía intravenosa en el conejo es de 0,05 mg./Kg., es decir que son unas mil veces más activas que el HS-278. La actividad de la SU-661 y de la SU-662 es comparable a la de la glibenclamida, pero los estudios de toxicidad crónica en rata y ratón han evidenciado que ambas sustancias tienen un índice terapéutico superior al de la glibenclamida. Si estos resultados se confirman en los estudios de toxicidad crónica en perros, la SU-661 y la SU-662 serán pronto ensayadas en el hombre.

El hallazgo de estas sulfamidas hipoglucemiantes y el descubrimiento de su mecanismo de acción han dado un vigoroso empuje al estudio de la patogénesis y tratamiento de la diabetes, así como a su posible prevención, y han contribuido en gran manera a aumentar nuestros conocimientos básicos de la enfermedad.

Acciones farmacológicas. — Las sulfamidas hipoglucemiantes tienen una acción muy específica sobre el metabolismo hidrocarbonado y tienen muy pocas acciones farmacológicas colaterales. Con la administración aguda o crónica de estas sustancias, se necesitan dosis muy elevadas para producir síntomas tóxicos en animales. Se ha descrito que algunas de ellas aumentan los efectos tóxicos del alcohol debido a una interferencia con su metabolismo y a la consecuente acumulación de acetaldehído, análogo al efecto descrito primeramente con el disulfiram o antabus. Este efecto se ha atribuido en especial a la acetohehexamida, pero en general no es de mucha intensidad y sólo aparece cuando se ingieren cantidades excesivas de alcohol.^{74, 75} Son sustancias que se absorben bien por vía oral y cuya duración de su acción depende fundamentalmente de su metabolismo y excreción. La tolbutamida tiene una vida media, en el hombre, de 6 a 8 horas, mientras que la vida media de la cloropropamida es de unas 36 horas.⁷⁶ Estas variaciones se deben a diferencias en el metabolismo ya que mientras la tolbutamida es, en gran parte, oxidada en el grupo metílico en posición para, la cloropropamida se elimina en su mayor parte inalterada y, por tanto, la duración de su acción depende únicamente de la velocidad de su excreción renal.^{77, 78}

HOUSSAY y otros muchos autores han confirmado la observación inicial de LOUBATIÈRES de que las sulfonilureas no tienen actividad hipoglucemiante en animales de experimentación totalmente pancreatectomizados.⁷⁹ Numerosos experimentos in vivo han confirmado también la hipótesis inicial de que las sulfonilureas actúan liberando insulina de las células beta de los islotes de Langerhans. El desarrollo de técnicas radiactivas muy sensibles para medir insulina gracias a su reacción con anticuerpos específicos,⁸⁰ ha permitido demostrar directamente la liberación de insulina que producen las sulfonilureas. Por lo general, la glucosa es el estímulo fisiológico para la secreción de insulina, efecto que es bloqueado por la presencia de manoheptulosa.

Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina in vitro en ausencia de glucosa y este efecto no es inhibido por la manoheptulosa, lo que indica que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina por un mecanismo distinto que la glucosa.⁸¹ Diversos estudios citológicos, histológicos e histoquímicos apoyan la teoría de que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina por las células beta del páncreas.^{82, 83, 84} De este modo, se ha visto que la administración de sulfonilureas produce una disminución del número de gránulos y del contenido de insulina de las células beta. Se ha demostrado que, bajo la influencia de las sulfonilureas, los gránulos, que contienen insulina, se acercan a la membrana de la célula, se funden con ella, se abren y vierten al exterior su contenido.⁸⁵ Es evidente también una hipertrofia de los núcleos de las células beta⁸⁶ y una mayor frecuencia de mitosis. En tratamientos crónicos de ratas y ratones con sulfonilureas, se ha podido también observar un aumento del número y tamaño de los islotes de Langerhans.^{87, 88}

Todo este acúmulo de datos demuestra, sin lugar a dudas, que las sulfonilureas estimulan las células beta del páncreas.

Mediante técnicas cromatográficas y electroforéticas, se ha visto que la insulina circulante se encuentra en dos formas: una forma biológicamente inactiva, llamada insulina ligada, que puede diferenciarse de una forma biológicamente activa o insulina libre. Según la opinión de algunos autores,⁸⁹ existe un mecanismo de regulación bioquímico que determina la cantidad de insulina li-

bre y que, de este modo, controla la actividad insulínica del plasma. Hace pocos años, se describió que la tolbutamida aumentaba la proporción de insulina libre en la sangre periférica de individuos diabéticos y no diabéticos.^{90, 91} Sin embargo, estas observaciones no pudieron ser reproducidas en ratas ni en perros⁹² y es dudoso que tenga alguna importancia en la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas.

Estimulando la secreción de insulina con sulfonilureas, se ha visto que la concentración de insulina aumenta mucho más en la circulación prehepática que en la posthepática, lo que sugiere que el tejido hepático fija o inactiva una considerable cantidad de insulina.^{93, 94} Es posible también que la insulina fijada en el hígado pueda ser liberada a medida que lo requieren los tejidos periféricos. Si esto fuese cierto, es evidente que el tratamiento con sulfonilureas podría ser fisiológicamente superior a la administración exógena de insulina.

Algunos autores han dicho que las sulfonilureas potencian la acción de la insulina, pero esto no es aceptado por la mayoría de expertos en este campo.⁹⁵ Esta teoría se basa principalmente en el hecho de que las sulfonilureas pueden producir una pequeña hipoglucemia en perros recién pancreatectomizados, efecto que no se ha observado en otras especies animales.⁹⁶ También se ha descrito que, en animales eviscerados y sin páncreas, la insulina, administrada con sulfonilureas, produce una mayor hipoglucemia que la insulina sola. Estos efectos no han podido ser reproducidos por todos los autores ni en otras especies animales.

Se han realizado numerosos estudios sobre los efectos de las sulfonilureas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Las sulfonilureas no modifican la entrada de glucosa in vitro en tejido muscular o adiposo.⁹⁷ Ha sido descrito un aumento de la oxidación de la glucosa producido por sulfonilureas en tejido graso epididimario, pero a concentraciones del orden de 80 mg./100 ml., muy superiores a las que se alcanzan en el plasma con dosis terapéuticas.⁹⁸

Poco después de la introducción de las sulfonilureas, algunos autores creyeron que su acción hipoglucemiante se debía a una acción tóxica sobre las células alfa del páncreas y a la consiguiente

reducción o supresión de la secreción de glucagon. Aunque los primeros estudios histológicos en animales tratados con carbutamida pareció que así lo demostraban,^{99, 100} estudios posteriores han descartado completamente esta posibilidad. También se ha estudiado la acción de las sulfonilureas sobre otras glándulas endocrinas. La carbutamida tenía cierto efecto bociógeno, pero esta acción no se observa en las sulfonilureas posteriores.¹⁰¹ Sobre otras glándulas endocrinas no ejercen acciones notables.

Efectos de las sulfonilureas en el hombre normal y diabético. —

En individuos sanos, las sulfonilureas producen un evidente descenso de la glucemia. El metabolismo proteico no es prácticamente afectado por las sulfonilureas, y las modificaciones del metabolismo de los lípidos son secundarias a sus efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.¹⁰² El descenso que se presenta en pacientes diabéticos tiene distintas características y es el fundamento del test diagnóstico basado en la administración intravenosa de tolbutamida.

La diferencia principal entre los efectos de las sulfonilureas sobre la glucemia de personas normales y diabéticas radica en la rapidez e intensidad del descenso. El descenso rápido de la glucemia que se presenta en individuos normales después de la administración de sulfonilureas no se observa en pacientes diabéticos, en los que la glucemia desciende lentamente durante un período de varias horas. Las características de este descenso dependen del grado de insuficiencia pancreática y es bien sabido que el descenso es nulo en diabéticos juveniles, sin islotes pancreáticos funcionalmente activos.¹⁰³

Las sulfonilureas aumentan la formación de glicógeno hepático, disminuyendo en consecuencia la liberación de glucosa. Algunos autores creen que esto es, en parte, una acción directa de las sulfonilureas, pero es más probable que sea un efecto secundario a la liberación de insulina.⁹⁸

Las sulfonilureas no mejoran las pruebas de la tolerancia a la glucosa en diabéticos, ni siquiera en tratamientos de larga duración, pero tampoco la insulina exógena tiene este efecto.^{104, 98} Existen numerosas pruebas que demuestran que las sulfonilureas

tienen, en el hombre, el mismo mecanismo de acción que en los animales de experimentación. Además, se ha comprobado que las sulfonilureas aumentan la cantidad de insulina circulante¹⁰⁵ en diabetes adultas.

Las sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes mellitus. — Las sulfonilureas han contribuido a demostrar, como ya se sospechaba por la sintomatología clínica, que existen dos clases de diabetes. Por un lado, la diabetes infantil o juvenil, caracterizada por una grave insuficiencia pancreática, con tendencia a la cetoacidosis, insulino-dependencia e ineficacia de las sulfonilureas. El segundo tipo es la diabetes del adulto, que aparece preferentemente en personas obesas; tiene poca tendencia a la cetoacidosis y el páncreas, aunque insuficiente, todavía es activo y capaz, por lo tanto, de responder al estímulo de las sulfonilureas.^{106, 107, 108}

Los diabéticos adultos sin tendencia a la acidosis y difícilmente controlables con un régimen dietético son los mejores candidatos a un tratamiento con sulfonilureas. El tratamiento con sulfonilureas permite, además, una sumisión menos estricta al régimen dietético y, por la facilidad de su administración, ha sido ampliamente aceptado por médicos y pacientes.

En animales de experimentación, se ha visto que las sulfonilureas producen una hiperplasia de los islotes de Langerhans y cabría probar que estas sustancias pudiesen detener el curso de la diabetes. No obstante, el tratamiento prolongado con sulfonilureas no mejora las pruebas de tolerancia a la glucosa, lo que parece indicar que no tienen un efecto curativo en la diabetes del adulto.

Ocurre con cierta frecuencia que un paciente, que inicialmente responde al tratamiento con sulfonilureas, al cabo de unos meses se vuelve resistente a su acción.^{109, 110, 111} Este fracaso secundario puede ser debido a que las sulfonilureas no frenen la evolución de la enfermedad, y puede ser una manifestación de la agravación del proceso patológico. Sin embargo, no es seguro que ésta sea la razón de la aparición del fracaso secundario, ya que a menudo el paciente vuelve a responder al tratamiento utilizando otra

sulfonilurea.¹¹² Muchos fármacos, por inducción enzimática, estimulan su propio metabolismo.¹¹³ En el caso de la tolbutamida, se ha visto que la administración crónica de una misma dosis a perros produce niveles plasmáticos de la droga progresivamente decrecientes, por inducción de los enzimas oxidativos y, aunque no ha sido demostrado, éste podría ser uno de los factores responsables del fracaso secundario de las sulfonilureas en la clínica.

En contra de lo que se creyó en un principio, las complicaciones vasculares del síndrome diabético tardío no se pueden evitar con el tratamiento dietético e insulínico. En función de su mecanismo de acción, no es previsible que las sulfonilureas sean más efectivas, lo que ha sido confirmado por diversos trabajos.¹¹⁴ Más recientemente, los resultados de un estudio emprendido en Estados Unidos hace diez años han sugerido que, en los diabéticos tratados con sulfonilureas, hay un aumento de la mortalidad por causas vasculares.¹¹⁵ El mismo estudio indica que la insulina, en este aspecto, no produce mejores efectos que el placebo. Estudios clínicos de esta envergadura y bien controlados son sumamente necesarios, pero la validez de las conclusiones del citado trabajo han sido criticadas por el editor de la misma revista en que han sido publicadas y también por la British Diabetic Association.¹¹⁶ Esta última Sociedad cita dos estudios similares realizados en Europa que no observaron mayores complicaciones vasculares en los diabéticos tratados con sulfonilureas. Estos trabajos, en todo caso, indican que las complicaciones vasculares, principal causa de muerte de los diabéticos en la actualidad, no son susceptibles al tratamiento dietético, insulínico o quimioterápico y evidencian la necesidad de mayores esfuerzos en la investigación de esta enfermedad.

La tendencia a padecer diabetes es claramente hereditaria y existe una mayor frecuencia de diabetes latente y diabetes asintomática en individuos genéticamente predispuestos. En animales de experimentación, las sulfonilureas pueden prevenir la aparición de diabetes como consecuencia de una resección subtotal del páncreas o por una sobrecarga crónica de glucosa, y es un problema de gran trascendencia práctica la posibilidad de que eviten en el hombre la transformación de la diabetes latente y sintomática en diabetes clínica.

Algunos autores han descrito que la administración de sulfonilureas durante varios meses mejora la prueba de tolerancia a la glucosa en diabetes asintomáticas.¹¹⁷ Esta posible acción «antidiabética» de las sulfonilureas no podrá, sin embargo, confirmarse hasta que se conozcan los resultados de amplias evaluaciones clínicas al estilo de la que se realiza en la actualidad bajo la dirección de la British Diabetic Association.

Biguanidas.

Se debe a WATANABE la observación del descenso de la glucosa sanguínea que sigue a la inyección de guanidina.¹¹⁸ Inmediatamente después de la publicación de esta observación, en muchos laboratorios se intentó, modificando la molécula de guanidina, aumentar su efecto hipoglucemiante y, al mismo tiempo, disminuir su gran toxicidad. Las sustancias más prometedoras fueron las diguanidinas, compuestos en los que dos moléculas de guanidina se encuentran separadas por una larga cadena metilénica. La sintalina A (decametilen diguanidina) y la sintalina B (dodecimetilen diguanidina) demostraron tener una intensa actividad hipoglucemiante y se seleccionaron para un posible empleo terapéutico.^{119, 120}

La aparición de diversas complicaciones digestivas, hepáticas y renales, debidas probablemente a la ruptura de la molécula y liberación de guanidina,^{121, 122, 123} obligaron a la suspensión de los ensayos terapéuticos. El interés por estas sustancias decayó hasta el descubrimiento de las biguanidas, compuestos en los que las dos moléculas de guanidina, en lugar de estar separadas por una cadena metilénica, se encuentran unidas por liberación de una molécula de amoníaco. De este modo, se forma una estructura química muy estable que no libera guanidina en el organismo y que es muy poco tóxica.^{124, 125} Las biguanidas más estudiadas son la dimetilbiguanida o metformina, la N-butil-biguanida o butformina y la fenetilbiguanida o fenformina. Se han realizado menos modificaciones sintéticas de las biguanidas que de las sulfonilureas y, de todas ellas, la fenformina ha sido la mejor estudiada farmacológicamente y la más utilizada en clínica.

Acción farmacológica. — A pesar de los numerosos trabajos realizados y de la copiosa literatura existente, no se conoce todavía cuál es el mecanismo de la acción hipoglucemiante de las biguanidas.^{126, 127, 128}

Las biguanidas, a diferencia de las sulfonilureas, no ejercen ningún efecto directo sobre el páncreas. Estos compuestos descienden la glucosa sanguínea tanto en animales pancreatectomizados como en diabéticos juveniles insulino-dependientes. No obstante, y sin que se sepa la razón, no son hipoglucemiantes en individuos normales. No modifican la cantidad de insulina circulante ni producen cambio morfológico alguno de las células beta del páncreas. En ciertas condiciones experimentales, las biguanidas disminuyen la absorción intestinal de los azúcares, pero este efecto, que lo obtiene sólo a dosis muy elevadas, no es suficiente para explicar la hipoglucemia observada en el hombre.¹²⁹

Las biguanidas estimulan la glicolisis intracelular, aumentando la conversión de glucosa-6-fosfato a piruvato y lactato, al mismo tiempo que disminuyen secundariamente los niveles intracelulares de glucosa.¹³⁰

Las biguanidas, por otra parte, rebajan el consumo de oxígeno en las mitocondrias y en el diafragma aislado de rata.¹³¹ Este efecto se ha intentado explicar por una inhibición del transporte de electrones a través de la cadena oxidativa.¹³² Inhiben la oxidación de glutamato, acetato, piruvato y glucosa en diversos tejidos in vitro.

En el diafragma aislado de rata producen un aumento de la captación de glucosa y un aumento de la producción de lactato. Estos efectos son también producidos por diversos inhibidores de la respiración y por la falta de oxígeno.¹³³ Durante cierto tiempo se creyó que las biguanidas descendían la glucemia secundariamente a la inhibición de la respiración tisular y al aumento de la glicolisis anaeróbica. Pero esta hipótesis, por diversos motivos experimentales, no puede defenderse en la actualidad.¹³⁴

Las biguanidas, a pesar de que son hipoglucemiantes en el animal completamente pancreatectomizado, no son suficientes para mantenerlo con vida.¹³⁵ Su acción antidiabética precisa unos niveles mínimos de insulina y se ha pensado que podían actuar po-

tenciando o facilitando de alguna forma la acción de la insulina. Sin embargo, las biguanidas no estimulan la secreción de insulina ni prolongan su vida media.¹³⁶

Existe cierta evidencia experimental en favor de que las biguanidas aumentan la sensibilidad de los órganos efectores a la insulina. Es posible mantener bien compensados animales totalmente pancreatectomizados con dosis menores de insulina, si se les administra simultáneamente biguanidas, y se ha observado una potenciación de la insulina por las biguanidas en animales eviscerados y nefrectomizados.¹³⁷ No obstante, los esfuerzos para demostrar una mayor sensibilidad a la insulina en diabéticos tratados con biguanidas han sido estériles. Utilizando fenformina y realizando diversas pruebas de tolerancia con glucosa, al mismo tiempo que administrando insulina y glucagón, no se ha podido observar ninguna modificación de la sensibilidad a la insulina.

Aplicaciones terapéuticas. — Aunque las primeras biguanidas hipoglucemiantes se describieron en 1929, el temor engendrado por la toxicidad de la guanidina retrasó su empleo terapéutico. Fue en el año 1956, después de conocer los primeros resultados favorables de las sulfonilureas, cuando se utilizó por primera vez una biguanida: la fenformina. Esta sustancia, posiblemente por el aumento de la glucólisis anaeróbica, eleva la utilización de la glucosa sin provocar lipogénesis y se utiliza preferentemente en pacientes adultos con tendencia a la obesidad. Los diabéticos cuyos niveles de glucemia son muy variables a pesar de un tratamiento insulínico han conseguido, en muchas ocasiones, una estabilización de la glucemia mediante el empleo concomitante de fenformina e insulina.¹³⁸

La combinación de biguanidas con sulfonilureas puede producir también un mejor control de la diabetes.¹³⁹ Una de las aplicaciones más prometedoras de las biguanidas es la modificación de la diabetes latente por la administración de biguanidas durante un período de uno o dos meses. En un estudio realizado en familiares sanos de pacientes diabéticos, con una prueba de tolerancia a la cortisona-glucosa anormal, la administración de fenformina redujo la incidencia de aparición de la diabetes clínica, —que fue

de un 40 % en los controles— a sólo un 5 % en los tratados con fenformina.^{140, 141}

Otra interesante aplicación de las biguanidas es el tratamiento de la hipoglucemia funcional, a menudo asociada a la obesidad. Muchos obesos padecen insulinismo, que produce hipoglucemia, y un aumento del apetito, que agrava la obesidad. Las biguanidas disminuyen o suprimen, en algunas ocasiones, la hipoglucemia funcional de estos pacientes.

En la actualidad, aunque las biguanidas son de empleo universal, debemos destacar que no conocemos su mecanismo de acción, lo cual obliga a tomar ciertas precauciones en su utilización, y es de esperar que investigaciones futuras descubran las bases fisiopatológicas de su acción terapéutica.

Otras sustancias con actividad hipoglucemiante.

Hace más de noventa años que EBSTEIN utilizó el salicilato sódico para el tratamiento de la diabetes mellitus en el hombre. Se observó que los salicilatos disminuían la glucosuria en diabéticos leves, pero no en los casos de mayor gravedad con tendencia a la acidosis. Para obtener estos efectos se utilizaron dosis muy altas, de 12 a 16 gramos diarios, y aparecían con frecuencia síntomas de intoxicación, que fueron la causa del abandono de estos fármacos. Más tarde, al descubrirse las sulfonilureas, renació el interés por el ácido salicílico y sus derivados como posible tratamiento oral de la diabetes.¹⁴² Los salicilatos desacoplan la fosforilización oxidativa y aumentan el consumo de oxígeno.^{143, 144} Por lo tanto, aumentan también la glicólisis aeróbica y la utilización de glucosa, pero las elevadas dosis que se requieren para obtener estos efectos hacen impracticable su utilización terapéutica.¹⁴⁵

Derivados del pirazol e isoxazol. — En 1963, se descubrió que el 3,5-dimetilisoxazol tiene una intensa acción hipoglucemiante en ratas normales a las que se administra simultáneamente una sobrecarga de glucosa.¹⁴⁶ Al igual que la insulina y a diferencia de

las biguanidas, aumenta la oxidación de la glucosa. Es activo en ratas evisceradas y pancreatectomizadas, lo que lo diferencia también de las sulfonilureas. El efecto hipoglucemiante de este compuesto sólo se observa cuando se administra una sobrecarga de glucosa. Más tarde, se observó que produce también un descenso de los ácidos grasos libres, efecto que aparece mucho antes que la hipoglucemia, lo que sugiere que su efecto sobre la glucosa es secundario a su acción sobre el metabolismo de los lípidos.¹⁴⁷

RANDLE y sus colaboradores han demostrado que el aumento de los niveles de ácidos grasos disminuye el consumo de glucosa.¹⁴⁸ Del mismo modo, una disminución de los ácidos grasos como sustrato oxidable puede ocasionar un aumento de la utilización de glucosa para la producción de energía. Según el mismo autor, el diabético no oxida normalmente la glucosa debido al aumento de los ácidos grasos libres. Esta interesante teoría, que tiene una sólida base experimental, se presta a nuevos enfoques terapéuticos de la diabetes con sustancias como las que describimos. Para el 3,5 dimetilpirazol, han sido señaladas propiedades muy semejantes a las del 3,5-dimetilisoxazol. Se han sintetizado muchos compuestos análogos, pero se desconoce si pueden tener alguna utilidad clínica.

Hipoglicinas. — En Jamaica se observó que la fruta de un árbol tropical, el *Blighia sapida*, producía hipoglucemia y vómitos. Con una investigación sistemática se llegó al descubrimiento de la hipoglicina A, que químicamente corresponde al ácido-alfa-amino-beta (2-metilenciclopropil) propiónico. La hipoglicina B es la amida glutámica de la hipoglicina A.

En ratas normales y en ratas con diabetes aloxánica, son sustancias hipoglucemiantes activas, pero su mecanismo de acción es diferente del de la insulina; no aumentan el consumo de oxígeno ni el glucógeno muscular. Tampoco aumentan la captación de glucosa por el diafragma aislado de rata ni la oxidación de glucosa en el tejido adiposo epididimario de rata. Dificultan la formación de glucógeno hepático, lo que es, tal vez, la causa de la hipoglucemia

que producen.¹⁵¹ Son sustancias cuya elevada toxicidad excluye por completo su utilización terapéutica.

Acido mesoxálico. — Esta sustancia no es hipoglucemiante en animales totalmente pancreatectomizados, pero ejerce un efecto hipoglucemiante en presencia de insulina endógena.¹⁵² Posiblemente actúa, al igual que las sulfonilureas, estimulando la secreción de insulina, pero, por su menor actividad, no ha suscitado demasiado interés.

Miscelánea. — Se han descrito muchas otras sustancias que tienen actividad hipoglucemiante. El ácido yodoacético, la yodoacetamida y determinados antihistamínicos son hipoglucemiantes en la rata.^{153, 154} La 4-dimetilamino-N-metil-2,2-difenilvaleramida disminuye la formación hepática de glucosa y produce hipoglucemia.¹⁵⁵ También el tris-(hidroximetil)aminometano,¹⁵⁶ algunos derivados indólicos y algunos del triptófano tienen acción hipoglucemiante.¹⁵⁷ Estas y otras muchas sustancias con acción hipoglucemiante, tanto por desconocerse su mecanismo de acción, como por su escasa actividad o excesiva toxicidad, no han sido objeto por ahora de ensayos terapéuticos.

El futuro del tratamiento quimioterápico de la diabetes mellitus.

Se ha calculado que en la actualidad, en países desarrollados, la frecuencia de individuos con genes diabetógenos es del 25 % y que la velocidad de aumento de los casos de diabetes es tres veces superior a la velocidad de crecimiento de la población. Si esta tendencia continúa, la diabetes y sus complicaciones vasculares y nerviosas serán uno de los principales problemas sanitarios de los países con un alto nivel de vida.¹⁵⁸

Los avances conseguidos en la bioquímica y fisiopatología de la diabetes mellitus han sido enormes, pero, a pesar de ello, la diabetes sigue siendo una enfermedad de elevada mortalidad, debido principalmente a las complicaciones vasculares. No hace todavía muchos años, bajo el influjo de la enorme autoridad de

JOSLIN, la gran mayoría de diabetólogos admitía sin reservas el dogma fundamental de que el diabético bien tratado durante toda su vida no presentaba la angiopatía diabética. En la actualidad, pocos endocrinólogos apoyarían de manera incondicional este aserto. En el extremo opuesto, algunos investigadores clínicos defienden que la angiopatía es la enfermedad primaria y que la diabetes no es más que la manifestación de una localización pancreática de la angiopatía generalizada.

Sin embargo, se han descrito típicas retinopatías, lesiones vasculares diabéticas, en enfermos afectados de una diabetes secundaria a una pancreatitis crónica. Es probable que las alteraciones metabólicas de la diabetes sean la causa de la angiopatía, pero nuestros desconocimientos sobre la patogénesis de este trastorno nos imposibilitan poder planear un tratamiento racional. La sustancia hialina que se deposita en la membrana basal de los capilares y en el endotelio arteriolar es de naturaleza glicoproteica.¹⁵⁹ Cabe pensar que en el diabético, a pesar de controlar la glucemia con un tratamiento dietético, insulínico o quimioterápico, persista una alteración del metabolismo de los carbohidratos, responsable de una síntesis anormal de glicoproteínas que se depositen en las paredes vasculares. En la actualidad, el tratamiento de la diabetes basado en la dieta, la insulina y los hipoglucemiantes orales permite el control clínico aparente de casi todos los casos. No obstante, este control se valora a través de la glucemia y de algunos síntomas clínicos y es posible que se consiga a base de desviar parte del exceso de glucosa hacia la síntesis de glicoproteínas que se depositen en la pared arterial.

La solución ideal y definitiva de la diabetes sería encontrar un método para identificar su genotipo y modificar terapéuticamente, mediante la administración de un virus adecuado, el gene mutante responsable del defecto. Mientras esta «ingeniería genética» no alcance este objetivo, teóricamente posible pero por ahora muy alejado de nuestros conocimientos técnicos, se deberían intensificar los estudios bioquímicos para localizar la alteración metabólica responsable del síndrome diabético tardío. Como hemos visto, disponemos de un gran número de fármacos que actúan a distintos niveles del metabolismo de los carbohidratos y de los

lípidos, y es muy razonable suponer que alguno de los fármacos existentes u otro fármaco nuevo, podría compensar la disregulación metabólica causante del síndrome diabético tardío.

Otra interesante posibilidad del tratamiento quimioterápico de la diabetes es la prevención de su aparición en personas genéticamente predispuestas. Son notables los resultados obtenidos con biguanidas como preventivos de la aparición de diabetes clínica en individuos con diabetes latente.^{140, 141} Estos primeros resultados tan prometedores justifican la necesidad de realizar estudios clínicos más extensos a fin de poder sentar juicios definitivos. Por otra parte, el efecto preventivo de la aparición de la diabetes que poseen las sulfonilureas en los animales de experimentación —por lo que LOUBATIÈRES las llama sustancias antidiabéticas— no ha sido suficientemente estudiado en la clínica. Dado el creciente aumento de la frecuencia de la diabetes, este problema debería ser investigado más a fondo para poder llegar a una conclusión definitiva.

Estamos convencidos de que del esfuerzo aunado de farmacéuticos, médicos y bioquímicos cabe esperar nuevos avances en el tratamiento de la diabetes, comparables a aquel trascendental descubrimiento de la insulina, que hace cincuenta años revolucionó la terapéutica y el pronóstico de dicha enfermedad.

He dicho.

BIBLIOGRFIA

1. WHITE, P.: *Diabetes*, 9, 345, 1960.
2. ROOT, H. F.: *Med. Clins. N. Amer.*, 49, 1.147, 1965.
3. «Diabetes mellitus», Report of a W. H. O. Expert Committee, *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. Nr.*, 310, 1965.
4. SELTZER, H.; ALLEN, E. W.; HERRON, A., y BRENNAN, M.: *J. Clin. Invest.*, 46, 323, 1967.
5. YALOW, R. S.; GLICK, S. M.; ROTH, J., y BERSON, S. A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 131, 357, 1965.
6. PERLEY, M., y KIPNIS, D. M.: *Diabetes*, 15, 867, 1966.
7. CERASI, E., y LUFT, R.: *Acta endocr. (Kbh)*, 55, 330, 1967.
8. CERASI, E.: *Acta endocr. (Kbh)*, 55, 163, 1967.
9. CERASI, E., y LUFT, R.: *Acta endocr. (Kbh)*, 55, 305, 1967.
10. LUFT, R.; CERASI, E., y ANDERSON, B.: *Acta endocr. (Kbh)*, 59, 344, 1968.
11. CERASI, E., y LUFT, R.: *Acta endocr. (Kbh)*, 55, 278, 1967.
12. SUTHERLAND, E. W.; ÖYE, I, y BUTCHER, R. W.: *Recent Progs. Hormone Res.*, 21, 623, 1965.
13. CERASI, E., y LUFT, R.: *Horm. Metat. Res.*, 1, 162, 1969.
14. FARQUHAR, M. G.; HOPPER, J., y MOON, H. D.: *Amer. J. Pathol.*, 35, 721, 1959.
15. BERGSTRANDT, A., y BUCHT, H.: *Lab. Invest.*, 6, 293, 1957.
16. BLOODWORTH, J. M. B.: *Arch. Path.*, 79, 113, 1965.
17. KIMMELSTIEL, P.; OSAWA, G., y BERES, J.: *Amer. J. Clin. Pathol.*, 45, 21, 1966.
18. BELL, E. T.: *Arch. Path.*, 53, 444, 1952.
19. OSTRANDER, L. D.; FRANCIS, T.; HAYNER, N. S.; KJELSBURG, M. O., y EPSTEIN, F. H.: *Ann. Int. Med.*, 62, 1.188, 1965.
20. SIPERSTEIN, M. D.; UNGER, R. H., y MADISON, L. L.: *J. Clin. Invest.*, 47, 1.973, 1968.
21. SIPERSTEIN, M. D.; EN SIPERSTEIN, M. D.; COLWELL, A. R., y MEYER, K., Eds. «Small blood vessel involvement in diabetes mellitus». American Institute of Biological Sciences, Washington, 1964.
22. FUCHS, V.: *Frankfurter Z. Path.*, 73, 318, 1964.
23. BLOODWORTH, J. M.: *Diabetes*, 12, 99, 1963.
24. BENSOME, S. A.; WEST, R. O.; KERR, J. W., y WILSON, D. L.: *Amer. J. Med.*, 40, 67, 1966.
25. FREDERICI, H. H. R.; TUCKER, W. R., y SCHWARTZ, T. B.: *Diabetes*, 15, 233, 1966.
26. VRACKO, R., y STRANDNESS, D. E.: *Circulation*, 35, 690, 1967.
27. GAMBLE, J., y TAYLOR, K. W.: *Brit. Med. J.*, 3, 63, 1969.
28. HALES, C. N., y RANDLE, P. J.: *Lancet i*, 790, 1963.
29. RUDNICK, P. A., y TAYLOR, K. W.: *Brit. Med. J. i*, 1.225, 1965.
30. GRODSKY, G. M.; KARAM, J. H.; PAVLATOS, F. C., y FORSHAM, P. H.: *Lancet i*, 290, 1965.
31. College of General Practitioners, *Brit. Med. J. i*, 960, 1965.
32. JOSLIN, E. P.; ROOT, H. F.; WHITE, P., y MARBLE, A.: *The treatment of Diabetes*, 10th. ed. p. 49, Kington, London, 1959.
33. HARVALD, B., y HANGE, M.: *Acta Med. Scand.*, 173, 459, 1963.
34. PYKE, D. A., y TAYLOR, K. W.: *Brit. Med. J.*, IV, 21, 1967.
35. FALCONER, D. S.: *Ann. Hum. Genet.*, London, 31, 1, 1967.
36. RUDNICK, P. A., y ANDERSON, P. S.: *Diabetes*, 11, 533, 1962.
37. WEST, K. M., y KALBFLEISCH, J. M.: *Diabetes*, 15, 9, 1966.
38. PINCUS, G., y WHITE, P.: *Amer. J. Med. Sci.*, 186, 1, 1933.
39. PINCUS, G., y WHITE P.: *Amer. J. Med. Sci.*, 188, 159, 1934.
40. PINCUS, G., y WHITE, P.: *Amer. J. Med. Sci.*, 188, 782, 1934.
41. STEINBERG, A. G.: *Diabetes*, 7, 244, 1958.
42. STEINBERG, A. G.: *Diabetes*, 10, 269, 1961.
43. NEEL, J. V.; FAGANS, S. S.; CONN, J. W., y DAVISON, R. T.: «Diabetes mellitus in Genetics and the Epidenecology of Chronic Diseases», p. 105, U. S. Dept. of Health, Education and Welfare, Washington D. C.
44. STEINER, D. F., y OYER, P.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)*, 57, 473, 1967.
45. STEINER, D. F.; CUNNINGHAM, D. D.; SPIGELMAN, L., y ATEN, B.: *Science*, 157, 697, 1967.
46. CLARK, J. L., y STEINER, D. F.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)*, 62, 278, 1969.
47. SHAW, W. N., y CHANCE, R. E.: *Diabetes*, 17, 737, 1968.
48. LOGO THETOPOULOS, J., y BELL, E. G.: *Diabetes*, 15, 205, 1966.
49. BUNNAG, S., y WARNER, N. E.: *Diabetes*, 15, 597, 1966.
50. LIKE, A., y CHICK, W. L.: *Science*, 163, 941, 1969.
51. FRANK, E.: *Naturwissenschaften*, 15, 213, 1927.
52. FRANK, E.; NOTHEMANN, M., y WAGNER, A.: *Klin. Wschr.*, 5, 2.100, 1926.
53. FRANK, E.; NOTHMANN, M., y WAGNER, A.: *Arch. Exp. Path. pharmac*, 115, 55, 1926.
54. FRANK, E.; STERN, R., y NOTHMANN, M.: *Z. Ges. Exp. Med.*, 24, 341, 1921.
55. JANBON, M.; CHAPTAL, J.; VEDEL, A., y SCHAAP, J. D.: *Montpell. Méd.*, 21-22, 441, 1942.

56. LOUBATIÈRES, A.: *C. r. Séanc. Soc. Biol.*, 138, 766, 1944.
57. LOUBATIÈRES, A.: *Arch. Int. Physiol.*, 54, 174, 1946.
58. LOUBATIÈRES, A.: *Presse Méd.*, 54, 754, 1946.
59. FRANK, H., y FUCHS, J.: *Dt. Méd. Wschr.*, 8, 1.449, 1955.
60. ACHELIS, J. D., y HARDEBECK, K.: *Dt. Méd. Wschr.*, 80, 1.452, 1955.
61. BERTAN, F.; BENDFELDT, E., y OTTO, H.: *Dt. Méd. Wschr.*, 80 1.455, 1955.
62. LOUBATIÈRES, A.: «Insuline et fonction glycogenique du foie. Contribution à l'étude du mecanisme d'action de la sécrétion interne du pancreas», *Thèse. Doct. Méd.*, Montpellier, 15, 1948.
63. LOUBATIÈRES, A.: *Presse Méd.*, 63, 1.701-1.728, 1955.
64. LOUBATIÈRES, A.: *C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci.*, París, 241, 1.422, 1955.
65. LOUBATIÈRES, A.: *Montpell. Méd.*, 48, 618, 1955.
66. LOUBATIÈRES, A.; BOUYARD, P., y FRUTEAU DE LACLOS, C.: *Le Diabète*, 4, 38, 1956.
67. BÄNDER, A.; CREUTZFELD, W.; DORFMÜLLER, TH.; ERHARDT, H.; MARX, R.; MASKE, H.; MEIER, W.; MOHME, G.; PFERFER, E.; SCHLAGINTWEIT, S.; SCHOFFLING, K.; SCHOLZ, J.; SEIDLER, I.; STEIGERWALD, H.; STICH, W.; STOTTER, G., y ULRICH, H.: *Dt. Méd. Wschr.*, 81, 823-887, 1956.
68. FORN, J., y URIACH, J.: *Actas X Reunión Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, 10, 285-288, 1967.
69. AUMÜLLER, W.; BÄNDER, A.; HEERDT, R.; MUTH, K.; PFAFF, W.; SCHMIDT, F. H.; WEBER, H., y WEYER, R.: *Arzneimittel-Forsch*, 16, 1.640, 1966.
70. SCWARZ, H.: *Diabetología*, 4, 10, 1968.
71. LOUBATIÈRES, A.: *Diabetología*, 5, 1, 1969.
72. MARÍN, A., y MORELL, J.: *Anales de Medicina*, 66, 6-10, 1970.
73. MARÍN, A.; MORELL, J., y URIACH, J.: «Comunicación presentada al Simposium de Química Médico-Farmacéutica», Barcelona, 1970.
74. DOLGER, H.: *Metabolism*, 5, 946, 1956.
75. BÜTNER, H., y PORTWICH, F.: *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 238, 45, 1960.
76. IZZO, J. L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74, 582, 1959.
77. JOHNSON, P. C.; HENNES, A. R.; DRISCOLL, T., y WEST, K. M.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74, 459, 1959.
78. STOWERS, J. M.; CONSTABLE, L. W., y HUNTER, R. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74, 689, 1959.
79. HOUSSAY, B. A., y PENHOS, J. C.: *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 32, 55, 1956.
80. HALES, C. N., y RANDLE, P. J.: *Biochem. J.*, 88, 137, 1963.
81. COORE, H. G.; RANDLE, P. J.; SIMON, E.; KRAICER, P. F., y SHOLESNYAK, M.: *Nature*, London, 197, 1.264, 1963.
82. SANDRITTER, W.; BECKER, U.; MÜLLER, D., y PFEIFFER, E. F.: *Endokrinologie*, 37, 193, 1959.
83. STAHL, J., y DORNER, N.: *Ann. Endocr.*, 18, 258, 1957.
84. LACY, P. E., y HARTROFT, W. S. T.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 82, 287, 1959.
85. WILLIAMSON, J. R.; LACY, P. E., y GRISHAM, J. W.: *Diabetes*, 10, 460, 1961.
86. KRACHT, J.; VAN HOLT, C., y VAN HOLT, L.: *Endokrinologie*, 34, 129, 1957.
87. ASHWORTH, M. A., y HAIST, R. E.: *Can Méd. Ass. J.*, 74, 975, 1956.
88. DAVIDSON, J. K., y HAIST, R. E.: *Diabetes*, 11 (Suppl.), 115, 1962.
89. ANTONIADES, H. N.: En «Techniques in endocrine research» (P. Eckstein, and F. Knowles, eds), p. 105, Academic Press, London and New York, 1963.
90. ANTONIADES, H. N.; BOUGAS, J. A.; CAMERINI-DAVALOS, R. A.; PYLE, H. M.; MAZURKIE, S. J.; LOZANO-CASTANEDA, O., y MARBLE, A.: *New Eng. J. Méd.*, 269, 386, 1963.
91. HASSELBLATT, A.: *Metabolism*, 12, 302, 1963.
92. BÜRGI, H.; KOPETZ, K.; SCHWARZ, K., y FROESCH, E. R.: *Lancet*, 314, 1963.
93. LEVINE, R., y FRITZ, I. B.: *Diabetes*, 5, 209, 1956.
94. KRAHL, M. E.: «The action of insulin on cells», *Academic Press*, New York and London, 1961.
95. DUNCAN, L. J. P., y BAIRD, J. D.: *Pharmac. Rev.*, 12, 91, 1960.
96. SIREK, A.; SIREK, O. V.; HANUS, Y.; MONKHOUSE, F. C., y BEST, CH. H.: *Diabetes*, 8, 284, 1959.
97. KRAHL, M. E.: *Diabetes*, 6, 31, 1957.
98. RENOLD, A. E.; ZAHND, G. R.; JEABRENAUD, B., y BOSHELL, B. R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 170, 1957.
99. FERNER, H., y RUSIGE, W.: *Arzneimittel-Forsch.*, 6, 256, 1956.
100. FERNER, H., y RUSING, W.: *Dt. Méd. Wschr.*, 81, 331, 1956.
101. MILLER, W. L., y DULIN, W. E.: *Science*, N. Y., 123, 584, 1956.
102. MADISON, L. L., y UNGER, R. H.: *J. Clin. Invest.*, 37, 631, 1958.
103. PFEIFFER, E. F.; SCHÖFFLING, K.; STEIGERWALD, H.; DITSCHUNEIT, H., y HEUBEL, F.: *Dt. Méd. Wschr.*, 82 1.544, 1957.
104. DUNCAN, L. J. P.; BAIRD, J. D., y DUNLOP, D. M.: *Brit. Méd. J.*, II, 433, 1958.

105. ZAHND, G. R., y ALEXANDER, C.: *Ann. Meeting Am. Diat. Ass.*, Chicago, 1962.
106. HURWITZ, D., y MCCRISTION, A. C.: *New Engl. J. Méd.*, 257, 931, 1957.
107. JOPLIN, G. F.; FRASER, R., y VALLANCE-OWEN, J.: *Lancet ii*, 582, 1959.
108. KATZ, M. M., y BISSEL, G.: *Diabetes*, 14, 650, 1965.
109. BRANDT, L.; NORDEN, A., y SWAHN, B.: *Acta Méd. Scand.*, 169, 193, 1961.
110. DE LAWTER, D. E.; MOSS, J. M.; TYROLER, S. A., y CANARY, J. J. J.: *J. Am. Méd. Ass.*, 171, 1.786, 1959.
111. NABARRO, J. D. N.: *Br. Méd. Bull*, 16, 255, 1960.
112. BERNHARD, H.: *Diabetes*, 14, 59, 1965.
113. BURNS, J. J.: *Am. J. Méd.*, 37, 327, 1964.
114. STOWERS, J. M., y BEWSHER, P. D.: *Lancet i*, 122, 1962.
115. MEINERT, C. L.; KNATTERND, G. L.; PROUD, T. E., y KLINIT, C. R.: *Diabetes*, 19 (Supp. 2), 789, 1970.
116. Editorial, *Nature*, 228, 599, 1970.
117. STOWERS, J. M., y HELGASON, T.: *Diabetología*, 1, 128, 1965.
118. WATANABE, C. K.: *J. Biol. Chem.*, 33, 253, 1918.
119. FRANK, E.; NOTHMANN, M., y WAGNER, A.: *Klin. Wschr.*, 4 2.150, 1926.
120. FRANK, E.: *Medische Klin.*, 1.218, 1928.
121. ADLER, A.: *Klin. Wschr.*, 5, 493, 1927.
122. STAMB, H., y JETZLER, A.: *Z. Klin. Méd.*, 112, 1, 1929.
123. BERTRAM, F.: *Méd. Klin.*, 1.229, 1928.
124. UNGAR, G.; FREEDMAN, L., y SHAPIRO, S. St.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 95, 190, 1957.
125. STERNE, J.: *Maroc Méd.*, 1.295, 1957.
126. DAWEKE, H., y BACH, J.: *Metab. Clin. Exptl.*, 12, 319, 1963.
127. BECKMANN, R.: *Deutsch Méd. Wochschr.*, 90, 1.589, 1965.
128. DUNCAN, L. J. P., y CLARKE, B. F.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, 5, 151, 1965.
129. BERGEN, S. S., y NORTON, W. S.: *Diabetes*, 9, 183, 1960.
130. STEINER, D. F., y WILLIAMS, R. H.: *Diabetes*, 8, 154, 1959.
131. KRUEGER, F. A.; SKILLMAN, T. G.; HAMWI, G. J.; GRUBS, R. C., y DANFORTH, N.: *Diabetes*, 9, 170, 1960.
132. WICK, A. N.; LARSEN, E. R., y SERIF, G. S.: *J. Biol. Chem.*, 233, 296, 1958.
133. RANDL. SMITH, G. H.: *Biochem. J.*, 70, 490, 1958.
134. WILLIAMS, R. H.; TYBERGHEIN, J. M.; HYDE, P. M., y NIELSEN, R. C.: *Metabolism*, 6, 311, 1957.
135. KRALL, L. P.; WHITE, P., y BRADLY, R. P. F.: *Diabetes*, 7, 468, 1958.

136. SALANS, L. B., y REAVEN, G. M.: *Metabolism*, 14, 26, 1965.
137. EWY, G. A.; PABICO, R. C.; MAHER, J. F., y MINT, P. H.: *Ann. Intern. Méd.*, 59, 878, 1963.
138. DANOWSKI, T. S.: *Postgrad. Méd.*, 41, 366, 1967.
139. UNGER, R. H.; MADISON, L. L., y CARTER, N. W.: *J. Am. Méd. Assoc.*, 174, 2.132, 1960.
140. WILANSKY, D. L., y HAHN, I.: *Metab. Clin. Exptl.*, 16, 199, 1967.
141. WILANSKY, D. L., y SCHOCHAT, G.: *Sciences*, 7, 12, 1967.
142. REID, J.; MACDONGALL, A. I., y ANDREWS, M. M.: *Br. Méd. J. ii*, 1.071, 1957.
143. ANDREWS, M. M.: *Brit. J. Pharmacol*, 13, 419, 1958.
144. BRODY, T. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 117, 39, 1956.
145. HECHT, A., y GOLDNER, G.: *Metab. Clin. Exptl.*, 8, 418, 1959.
146. DULIN, W. E., y GERRITSEN, G. C.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 113, 683, 1963.
147. DULIN, W. E.; LUND, G. H., y GERRITSEN, G. C.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 118, 499, 1965.
148. RANDLE, P. J.: *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.*, 15, 192, 1964.
149. HILL, K. R.: *J. Pathol. Bacteriol.*, 66, 334, 1953.
150. CHEN, K. K.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 121, 272, 1957.
151. PATRICK, S. J.: *Can. J. Biochem. Physiol.*, 40, 1.195, 1962.
152. KOBAYASHI, Y.; OHASHI, S., y TAKENCHI, S.: *Japan J. Pharmacol.*, 1, 9, 1951.
153. HULQUIST, G. T.: *Nature*, 182, 318, 1958.
154. JAUREQUI, R. H., y GOLDNER, M. G.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 109, 721, 1962.
155. DULIN, W. E.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 109, 721, 1962.
156. TARAIL, R., y BENNETT, T. E.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 102, 208, 1959.
157. MIRSKY, I. A., y DIENGOTT, D.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 93, 109, 1956.
158. MCKENDRY, J. B. R.: *Appl. Therap.*, 9, 531, 1967.
159. LUBETZKI, J.; BOUR, H.; FUNCK-BRENTANO, J. L.; ROYER, P., y PEQUIGNOT, H.: *La Presse Médicale*, 76, 1957, 1968.

DISCURSO DE CONTESTACION

del Académico Numerario

Muy Iltre. Sr. Dr. D. ALFONSO DEL POZO OJEDA

EXCMO. SR. PRESIDENTE
DIGNÍSIMAS AUTORIDADES
MUY ILUSTRES SEÑORES ACADEMICOS
SEÑORAS Y SEÑORES:

Causa satisfacción y alegría comprobar cómo en muchas ocasiones aquellos que nos merecieron estimación y afecto, o en quienes depositamos nuestra confianza, justifican, andando el tiempo, la validez del crédito que les otorgamos.

Hoy, la Real Academia de Farmacia de Barcelona me ha deparado un doble motivo de júbilo al designarme para tomar parte en este acto, dando en su nombre la bienvenida a nuestra Corporación al Dr. JUAN URIACH MARSAL. Por una parte, porque estoy convencido de que su participación en nuestras tareas será fecunda e importante; por otra, porque este momento, significativo y feliz para el beneficiario, ratifica ampliamente la fe que en él pusimos ya cuando alumno aplicado y serio; desde que inició su colaboración con nosotros como becario de nuestra Agregación del C. S. de I. C. en Barcelona, que culminó posteriormente con una brillante tesis doctoral; desde que con nosotros, como miembro de la Sección barcelonesa de la S. E. F., participó en las Bienales de la Industria Farmacéutica Española en los primeros años de la década pasada, contribuyendo a su éxito indudable con actividad y eficacia, aportando su inquietud constructiva y su gran preparación e infatigable voluntad de trabajo. Y de esta larga colaboración, nuestro mejor recuerdo, y fuerza es decirlo aquí, es para su valor humano cimentado en una modestia ejemplar, dique poderoso, voluntaria y voluntariamente levantado para aquietar, a fuerza de corrección y de elegancia, el desbordamiento de una personalidad inteligentemente contenida y encauzada.

El Dr. URIACH llega a la Academia por virtud de sus propios méritos. Ello quiere decir que reúne las condiciones precisas y sobradas para formar parte de esta Corporación, a la que puede ofrecer juventud creadora, sólida formación, espíritu científico y amor a la profesión farmacéutica, de la que ha hecho motivación vital.

El Dr. URIACH acierta en parte, pero sólo en parte, cuando pretende desvelar las motivaciones de su presencia aquí, hoy. Y es que nuestro Reglamento determina que los académicos electos sean propuestos y finalmente, elegidos, por los miembros de la Corporación y no a solicitud de los propios candidatos. Ello significa, de entrada, un reconocimiento de méritos y a la vez, de que estos méritos, concretamente, son los que la Academia precisa, y en el terreno que los necesita, en este preciso momento, con proyección de futuro.

El nuevo académico cumple, por lo tanto, estas condiciones, a las que ha accedido a través de una brillante trayectoria científico-profesional, basada en una sólida tradición familiar, moldeada por una indudable vocación académica y conformada de la manera como solamente puede conseguirlo un profesional celoso de su título universitario.

Y por eso está aquí: porque ama a aquella Farmacia que desde su niñez grabó en su espíritu su impronta indeleble —mundo maravilloso de las drogas, con sus peculiares formas, olores y virtudes, que sólo los que la vivimos con intensidad en nuestros mejores años de la infancia sabemos amar con amor especialmente acendrado—; porque cree en la Farmacia y porque confía en ella como manantial de quehaceres trascendentales: porque la valora en tanto en cuanto el farmacéutico sepa desligarse de muchas ataduras materiales o materializadas, dándose desinteresada y graciosamente al servicio de los demás. Virtudes teológicas de esa Farmacia que vive entre estos muros, y a la que nos dirigimos cotidianamente, como Mossén Cinto a su Barcelona:

«Lo teu present esplèndid és de nous temps aurora:
tot somniant fulleja lo llibre del passat,
treballa, pensa, lluita; mes creu, espera i ora...»

La Academia de Farmacia, al recibir al Dr. URIACH, se siente complacida y así lo manifiesta en mis palabras: nuestro nuevo compañero, al honrarse con el título de Académico sin duda se siente satisfecho, pues recibe una recompensa por una trayectoria que para los que le conocemos está bien claro que dista de haber llegado a su cénit: por el contrario, estamos seguros de que sólo es promesa de futuras realidades fecundas.

JUAN URIACH MARSAL nació en Barcelona en 1929, en el seno de una familia de tradición farmacéutica. Pertenece a la cuarta generación de una conocida Firma industrial que comenzó en 1838 con una droguería en la Plaza del Borne de nuestra Ciudad.

Tras brillantes estudios, culminó en 1953 su licenciatura en Farmacia con la calificación de Sobresaliente y Premio extraordinario. Durante los años de 1954 y 1955 realizó trabajos experimentales sobre aspectos farmacéuticos de los nitrofuranos, siendo becario del Patronato Santiago Ramón y Cajal del C. S. de I. C. Tras un paréntesis de dedicación profesional, vuelve a preocuparse por la investigación en el mismo terreno de los nitrofuranos, que continúa realizando experimentalmente hasta culminar con la redacción de su tesis doctoral que fue leída en la Facultad de Farmacia de Barcelona y en la que obtuvo, en 1965, la calificación de «Sobresaliente cum Laude». Con anterioridad había dado a la luz varias memorias científicas sobre el tema, en publicaciones de C. S. de I. C. y de nuestra Facultad de Farmacia de Barcelona.

Después, se sintió atraído por el tema de los hipoglucemiantes de síntesis, a los que, como ha quedado patente en su discurso de ingreso, viene concediendo largos años de dedicación, durante los cuales ha presentado comunicaciones diversas en Reuniones, Symposia, etc.

Asimismo, el Dr. URIACH es autor de varios trabajos de tipo doctoral y tecnológico, publicados en revistas especializadas (1).

(1) Relación de publicaciones. Ver pág. 59.

Al lado de esta labor científica, ha desarrollado a la vez otra faceta de su dedicación farmacéutica en la industria del medicamento, ocupando actualmente un puesto de dirección en el Laboratorio J. Uriach y Cía., S. A., tarea para la que se capacitó, durante el período 1963-1964, en el Instituto de Estudios Superiores de la Empresa (I. E. S. E.).

Su significación en el campo industrial farmacéutico le ha llevado a actividades de tipo profesional, social y cultural, siempre en puestos representativos: Desde 1962 a 1967 fue Vicepresidente de la Agrupación de Laboratorios Farmacéuticos de Barcelona. En 1961 y 1963 tomó parte activa destacada en la organización de las 1.^a y 2.^a Convenciones bienales de la Industria farmacéutica española. En 1958, junto con otros compañeros industriales, fundó la primera revista especializada en el campo industrial farmacéutica, que se publicó durante ocho años con la denominación de «Industria farmacéutica», a la que continúa aportando sus iniciativas y colaboración activa en su nueva versión actual: «Ciencia & Industria farmacéutica».

Desde 1966 es Vicepresidente 2.^o de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares y, desde 1968, Presidente de la Asociación de Farmacología de dicha Entidad, y miembro de la Academia de Doctores del Distrito de Barcelona. Pertenece, asimismo, a gran número de Sociedades Farmacéuticas y Médicas. En 1963, el Gobierno español le concedió la Cruz de la Orden Civil de Sanidad.

El trabajo elegido por el Dr. URIACH para su recepción a la Academia presenta una doble e interesante vertiente: por una parte, recoge aspectos importantes de la quimioterapia de la diabetes mellitus, y por otra, es un exponente de la contribución de la labor investigadora de la industria farmacéutica al progreso de la terapéutica actual.

Por el hecho de que en su discurso haya una aportación personal del nuevo académico, llevada a cabo en su propia empresa y bajo sus auspicios de orden científico, técnico industrial y profesional universitario, quisiera yo incidir ahora sobre este aspecto, que patentiza de manera magistral una de las motivaciones vitales del recipiendario: aceptación con espíritu deporti-

vo y por impulso interior, de los riesgos de la investigación onerosa, que es la característica de la investigación farmacéutica actual.

Hasta finales del siglo pasado, y hasta el primer tercio del siglo actual, la concepción y realización de un fármaco nuevo se basaba principalmente en los grandes adelantos de la química sintética. Gran número de sustancias fueron obtenidas por vía química y estudiadas farmacológicamente: el acervo medicamentoso iba enriqueciéndose con aportaciones interesantes, sobre todo en el campo de los antitérmico-analgésicos, hipnóticos, anestésicos locales, etc. Gran parte de estas investigaciones se realizaron en laboratorios universitarios, total o parcialmente.

En el cuarto de siglo que va desde 1935 a 1960, decisivo para la investigación de nuevos fármacos y que tanto contribuyó a cambiar la faz de la terapéutica, iniciando la era actual, se caracterizó por la colaboración coordinada entre la investigación universitaria y de otras actividades no industriales, a menudo subvencionados por la industria y los laboratorios de la propia industria farmacéutica. Y es que la investigación básica, a veces tachada de improductiva, es eficaz como promotora de los adelantos indispensables para la introducción de nuevas concepciones y de nuevas técnicas. Por ejemplo: los brillantes descubrimientos en el campo de la quimioterapia primero y de los antibióticos después, no fueron sino la culminación de la experiencia basada sobre 30 años de investigaciones microbiológicas, desde PASTEUR, y completamentadas por los avances fundamentales de la bioquímica y de la patología (1).

La ejecutoria investigadora de la industria farmacéutica es brillante y ha contribuido, junto con los progresos de la medicina y de la higiene, al aumento espectacular de la vida media humana de 37 a 71 años en el corto plazo del siglo escaso que va desde 1875 a 1970.

(1) Vid. Marini Betollo, G. B.: *Farmaco*, ed. prat., 24, 733 (1969).

Muchos de los aquí presentes (no así el beneficiario, que goza todavía de la saludable enfermedad de la juventud), vivimos con pleno uso de razón los años precedentes y consecuentes a 1930. ¿Cuál era el arsenal terapéutico en aquellos años?: Digital, morfina, quinina, antipiréticos, cloroformo y éter, salicilatos mercuriales, arsenicales, algunos barbitúricos, insulina, iniciación de los extractos hepáticos, algunas vacunas y sueros, y poco más.

La tuberculosis era azote de la humanidad; las enfermedades venéreas resultaban difíciles de combatir y controlar; gran número de enfermedades infecciosas por cocos constituían una aportación sustancial a la mortalidad: la cirugía se veía frenada por la irregularidad y efectos secundarios de los anestésicos disponibles y por las limitaciones impuestas por hemorragias, trombosis e infecciones; en el campo de la psiquiatría predominaban las camisetas de fuerza, los tratamientos brutales, y frecuentemente, la segregación sin esperanza y la incapacidad vital para el futuro.

En menos de medio siglo la investigación farmacéutica ha conseguido suprimir o atenuar extremadamente la gravedad del curso y las consecuencias de innumerables enfermedades infecciosas y mentales; ha ampliado hasta extremos insospechados las posibilidades de la cirugía; ha incrementado el valor social de la población; ha reducido la incidencia económica de la enfermedad y de los accidentes de trabajo sobre la vida de los países; ha rebajado considerablemente los períodos de hospitalización...

Quimioterápicos antiprotozoarios y antibacterianos, antibióticos, anticonvulsivos, saluréticos, hipoglucemiantes por vía oral, curarizantes y relajantes musculares, ataráxicos, neurolépticos, antidepresores, antihipertensores, antihistamínicos, vitaminas y hormonas, coagulantes y anticoagulantes, fármacos antiinflamatorios, medios de diagnóstico y tantos otros han renovado la farmacopea en más de un 80 % de su arsenal en un plazo de 30 años.

Y detrás de todas estas consecuciones se encuentra siempre el nombre de una firma industrial farmacéutica. Gracias a la industria farmacéutica, además, los medicamentos se han podido difundir masivamente, disminuyendo en consecuencia la morta-

lidad y morbilidad de muchas enfermedades, así como abundantes deformaciones e incapacitaciones subsiguientes a ellas (1).

En 1963, CHAIN, pasando revista a los fármacos más salientes descubiertos desde principios de siglo, 66 en total, ponía de manifiesto que ninguno de ellos lo fue en ausencia de la industria farmacéutica: 38 corresponden a colaboraciones entre dicha industria y las Universidades, mientras que el resto fueron producidos exclusivamente por aquélla (2).

Junto a todos estos éxitos, ¿cuántos fracasos? Fármacos anticancerosos, «non natos» o rápidamente invalidados, síntesis no rentables industrialmente, investigaciones sobre sustancias viricidas, que repiten, treinta años más tarde, la serie de fracasos que hubo de conocer en sus comienzos la perseguida quimioterapia antibacteriana. Y sobre todo ello, inversiones a fondo perdido, impacencias explicables de todo orden pero, sobre todo, confianza en el porvenir. El lema de la investigación industrial farmacéutica podría ser un «slogan» breve y compendioso: «Millones para el progreso farmacéutico» o, si queréis, «Medicamentos para una mejor salud hoy, y para una vida más prolongada, mañana». Slogans establecidos sobre una base altruista de beneficio individual y social: investigación enfocada hacia la novedad terapéutica en todos sus campos, y esfuerzos científicos y tecnológicos para incrementar cada día la seguridad y la eficacia de los nuevos fármacos.

Y decimos altruista, porque desde el punto de vista individual hay un hecho que no deja de ser sintomático. Cada individuo recoge el fruto de esta investigación farmacéutica que le llega, precisamente, de la mano de la tecnología industrial, que posibilita la más amplia difusión del fármaco recién descubierto. El paciente actual no experimenta admiración o agradecimiento ante este progreso; por el contrario, piensa que su enfermedad

(1) Vid. Silva Carvalho, L.: Principais características da industria das drogas medicamentosas, Coimbra, 1965, págs. 71 ss.

(2) Chain, E. B.: *Suppl. Nature*, 200, 441 (1963).

debe ser curada rápidamente. La enfermedad, para el mundo actual no es, hablando en términos generales, un acontecimiento ineludible, sino una interrupción extremadamente molesta de un estado de salud, y en otro orden de ideas, un factor económico que incide sobre el rendimiento productivo de la población. Por eso hablamos de altruismo hacia el individuo y hacia la sociedad, difícilmente compensable en el aspecto moral, con una perspectiva de beneficios industriales nebulosos, que no siempre se producen.

En los últimos años la gran industria farmacéutica tiende a desarrollarse en forma que podríamos decir «masiva» sus laboratorios, con ánimo de llegar a una autonomía total en el campo de la investigación aplicada a la obtención de nuevos fármacos, lo que supone un gran esfuerzo de concentración, de manera que la labor investigadora de altura es hoy prácticamente patrimonio de pocas empresas de ámbito muy a menudo internacional, en un campo cada vez más difícil y costoso.

Sin embargo, todavía queda mucha labor por realizar; el Dr. URIACH, lo sabe, y con él, y como él, muchos científicos, técnicos y hombres de empresa siguen aportando infatigablemente su contribución a esta noble tarea de idear, industrializar y difundir medicamentos inocuos, eficaces y seguros.

No está en mi ánimo, a estas alturas de discurso, abusar de nuestro tiempo ni de vuestra paciencia, glosando el otro aspecto de la disertación del Dr. URIACH que, además, dada su claridad y concisión, no precisa de glosa alguna y menos de quien no se siente suficientemente preparado para ello. Pero volviendo a la idea inicial debo dejar constancia de que las estadísticas hacen referencia a tres millones de diabéticos en el mundo, admitiendo de antemano que esta cifra, que no llega al 0,2 % de la población mundial, es muy inferior a la real puesto que las Compañías de Seguros cifran en el 0,5 % el número de casos con glucosuria. El promedio de diabéticos conocidos se acerca al 1 % de la población total en todos los países: es presumible que exista otro 1 % de diabéticos no diagnosticados y que otro 1 % esté constituido por diabéticos potenciales. En total, pues, se llegaría a la cifra del 3 % de la población mundial afectada por una enfermedad (o síndrome?) en aumento creciente, a pesar

de la insulina, de los tratamientos dietéticos y de los hipoglucemiantes por vía oral (1).

Afección «in crescendo», quizá por el aumento de la vida promedia del hombre, quizá por los progresos en el diagnóstico, quizá por el incremento de nivel de vida, aunque en este punto existen dudas sustanciales (2); cuya angiopatía cada vez mejor conocida, induce a un pronóstico de enfermedad incurable con mortalidad progresiva en contraste con el descenso casi continuo de la mortalidad general. Ciertamente que esta paradoja se explica en parte por el hecho de que cada vez son más los diabéticos que llegan a edades avanzadas, pero no menos cierto que los avatares de la vida moderna, los hábitos dietéticos, el mayor consumo de alcohol, las dificultades económicas y el pluriempleo, con sus consecuencias en orden al incremento de las preocupaciones morales y de la agitación material (3) influyen indudablemente en la incidencia de la mortalidad por diabetes o sus secuelas.

Si se compara la llamada «era insulínica» (1922-1950) con la «época actual» (insulina, hipoglucemiantes orales, régimen dietético mejorado) se observa:

- mayores posibilidades para el diabético en su vida social y laboral
- menor incidencia en fallecimientos por coma diabético
- disminución sustancial de mortalidad por infecciones y por diabetes ignorada y, lógicamente,
- ligero incremento de fallecimientos por cáncer y por afecciones cardiovasculares.

El diagnóstico precoz, un progresivo conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos generales, una mejora ineludible de la prospección médica y de las estadísticas y el incremento del arsenal terapéutico empiezan a oponerse eficazmente

(1) Pedro Pons, A.: Patología y Clínica Médicas, Barcelona, 1969, t. v. pg.
(2) Mehnet, H.: Diabetes mellitus en la edad senil RIMT, 45, 365 (1970).
(3) Pedro Pons, A.: Tomo V, pág. 1.285, Barcelona, 1969.

a la progresión de la diabetes. Esperemos que la investigación farmacéutica introduzca en este campo un nuevo acervo de fármacos, necesarios todavía hoy, para colaborar con éxito a la tarea humanitaria de luchar contra la enfermedad, el sufrimiento y la muerte.

Dr. URIACH: Porque estáis contribuyendo a esta magnífica labor; porque enaltecéis a la Farmacia, poniendo a su servicio ilusión, voluntad y desprendimiento; porque aplicáis con honestidad y vocación vuestros conocimientos a los fines últimos de nuestras motivaciones científicas y técnicas; porque mantenéis viva en nuestro espíritu la llama académica de nuestra Facultad, os doy la bienvenida a esta Corporación y en su nombre os deseo largos años de fecunda colaboración con los demás académicos.

Y dado el tema de vuestro discurso y el «leit motiv» de vuestro trabajo, hago votos porque vuestro ingreso en la Real Academia de Farmacia de Barcelona sirva para enaltecer y justificar el lema que campea en nuestro escudo: «Splendum est per artem in quod Natura non fecit».

He dicho.

RELACION DE PUBLICACIONES

- «Influencia del excipiente en la acción *in vitro* de pomadas de nitrofurazona» (colab. con A. BOLEDA), *Galénica Acta*, 7, 279 (1954).
- «Influencia del tiempo en la estabilidad de las pomadas de nitrofurazona» (colab. con A. BOLEDA), *Ibid.*, 8, 211 (1955).
- «Valoración espectrofotométrica de una mezcla de nitrofurazona de interés farmacéutico», 13, 415 (1960).
- «Aportación al estudio de soluciones y pomadas de nitrofurazona y furaltadona», *Tesis Doctoral* (1965).
- «Estabilidad de pomada de nitrofurazona y furaltadona» (colab. A. del Pozo), Libro homenaje en memoria del Prof. J. M.^a Albareda Herrera. Fac. de Farmacia, Universidad de Barcelona, mayo, 1966.
- «Acción hipoglucemiante de nuevos derivados del grupo de las sulfonilureas (colab. con F. J. FORN), Com. a la X Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (Valencia, 1967).
- «Relaciones entre la estructura y la actividad farmacológica de nuevas sulfonilureas hipoglucemiantes (colab. con F. J. FORN), Com. a la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares (Barcelona 1968).
- (Colab. con A. MARÍN y J. MORELL), Symposium de Química Médico-Farmacéutica (Barcelona 1970), *Anque*, 17, n.º 1 (1971).
- «Medios y modos de fomentar la investigación científica en la industria farmacéutica (colab. con J. ESTEVE y J. PUJOL), *Galénica Acta*, 10, 219 (1957).
- «Importancia de la investigación clínica en la industria farmacéutica», *Industria Farmacéutica*, 1, 4 (1958).
- «Trabajo en cadena con incentivo en el envase y acondicionamiento de especialidades farmacéuticas (colab. con A. VERA), *Ibid.*, 4, 216 (1961).