

## NUEVO TRATAMIENTO DE LA RETINOPATIA DIABETICA \*

JOSE M.<sup>o</sup> CAÑADELL

Endocrinólogo de la Clínica Barraquer. Profesor libre de Endocrinología de la Universidad de Roma

JOAQUIN BARRAQUER

Director de la Clínica Barraquer. Catedrático de Cirugía Ocular de la Universidad Autónoma de Barcelona

ALFREDO MUIÑOS

Director del Departamento de Retina de la Clínica Barraquer

CARLOS D. HEREDIA

Oftalmólogo de la Clínica Barraquer

### INTRODUCCION

La retinopatía diabética es, en orden de frecuencia, la tercera causa de ceguera, después de los accidentes de todo tipo y del glaucoma.<sup>6, 16</sup> La gravedad del problema cobra su máximo dramatismo al considerar que muchas de sus víctimas se encuentran en la cúspide de sus actividades sociales cuando surge esta complicación, cuyo curso, muchas veces progresivo e irrefrenable, lleva casi siempre a la ceguera, incluso cuando el paciente se somete a un control riguroso de su enfermedad fundamental y a pesar de todas las terapéuticas propugnadas hasta ahora.

En 1953, POULSEN<sup>40, 41</sup> publicó la historia de una mujer con retinopatía hemorrágica progresiva que mejoró extraordinariamente al presentar una insuficiencia hipofisaria consecutiva a infarto puerperal. OAKLEY,<sup>38</sup> en 1964,

dió a conocer un caso similar. Fundándose en la primera de estas observaciones, LUFT y OLIVECRONA<sup>34</sup> propusieron efectuar la hipofisectomía para mejorar la diabetes y detener el curso evolutivo de esta complicación. Desde entonces, a través de distintas vías y varios métodos, la destrucción completa del lóbulo anterior de la hipófisis se considera la forma de tratamiento más indicada en los pacientes jóvenes con retinopatía progresiva que amenace con la pérdida total de la visión, sin complicaciones renales o circulatorias y con la cultura e inteligencia suficientes para llevar a cabo el tratamiento de su hipopituitarismo. Las estadísticas publicadas por FIELD,<sup>16</sup> correspondientes a diversos centros, indican una proporción de resultados satisfactorios variable entre el 75 y el 48 % de los casos, con índices de mortalidad del 16 al 27 %. JOPLIN,<sup>26</sup> mediante la implantación intraselar de

\* Sesión científica pública del día 8-II-72.

ytio-90 obtiene mejorías en la mitad de los casos, pero también en su estadística de 38 diabéticos figuran tres muertes postoperatorias y varios casos de rinorrea permanente. La irradiación con ciclotrón, menos arriesgada y traumatizante, sólo proporcionó a LAWRENCE<sup>32</sup> un 22 % de mejorías, es decir, menos de la mitad de las que pueden obtenerse por métodos quirúrgicos.

Las causas de los efectos favorables de la hipofisectomía no se conocen con certeza. El desarrollo de microaneurismas y la aparición de exudados y hemorragias en algunos enfermos tratados prolongadamente con corticoides<sup>4</sup> sugiere la posibilidad de que las glándulas suprarrenales, a través de la corticotrofina (ACTH), puedan contribuir al desarrollo de las lesiones oculares. Sin embargo, los intentos de frenar el curso de la retinopatía mediante la suprarrenalectomía han dado resultados poco convincentes.<sup>36, 61</sup> En la actualidad, cobra más validez la idea de que el factor causal podría ser la hormona somatotrófica (STH) y ello basándose en un aumento de su tasa circulante y en su elevación por encima de los valores normales después del ejercicio, de la administración de glucosa y de la hipoglucemia insulínica.<sup>5, 18, 35, 42, 49, 57, 58</sup>

Admitiendo la anterior premisa, la disminución de la secreción de STH por métodos incruentos debería ejercer un efecto beneficioso sobre el curso de la retinopatía comparable al de otros métodos más radicales y sin nin-

guno de sus peligros. En 1966, SIMON y colaboradores<sup>55</sup> observaron que la administración de un nuevo progestágeno sintético, la 6-metil-17-acetoxiprogesterona o medroxiprogesterona \* (MAP) reduce la secreción de STH consecutiva a la infusión de arginina o a la hipoglucemia insulínica. Más recientemente se ha comprobado que este gestágeno reduce también la liberación de STH provocada por la hipoglucemia en pacientes diabéticos y prediabéticos.<sup>17</sup> Finalmente, en mayo de 1970, LAWRENCE y KIRSTEINS<sup>31</sup> indican que la administración de MAP puede ser beneficiosa en el tratamiento de la acromegalia activa.

Fundándonos en estos antecedentes hemos estudiado, en un grupo de enfermos, los efectos de la MAP sobre el curso de la retinopatía diabética y sobre otros parámetros clínicos y biológicos relacionadas con la misma o con la enfermedad fundamental.

## MATERIAL Y METODOS

El ensayo se ha efectuado en 41 diabéticos. Corresponden a la forma juvenil e insulino-dependiente 16 casos; los 25 restantes son diabetes estables del adulto e insulino-independientes. La duración de la diabetes ha variado entre 33 y 2 años. La evolución conocida de la retinopatía variaba entre 8 meses y 7 años.

Antes de la administración de la MAP se procedió al control de la diabetes con dieta e insulina o hipoglucemiantes sintéticos, manteniéndose

\* Nombres comerciales: Progevera, en España; Provera, en otros países.

después mediante exámenes periódicos y por los propios enfermos con tabletas glucorreactivas.

La exploración oftalmológica, efectuada también periódicamente, incluyó el examen funcional, la campimetría, la funduscopia y las retinografías simples o con inyección de fluoresceína. La retinopatía de 11 casos correspondía al grado II, de MICHAELSON y BALLANTYNE, con microaneurismas, pequeñas hemorragias en la región macular y, a veces, exudados circinados en la vecindad del nervio óptico. En 17 casos, la retinopatía había evolucionado hasta el grado III y, junto a los microaneurismas, exudados y hemorragias, había graves alteraciones venosas. En los restantes 13 casos, la retinopatía era de grado IV, con episodios de hemoftalmos y gran proliferación vascular. Dos pacientes con retinopatía grado III y uno con retinopatía grado IV habían perdido un ojo por glaucoma hemorrágico secundario.

Durante el curso del tratamiento se llevaron a cabo varios exámenes con objeto de estudiar la acción de la MAP sobre algunas funciones y constantes biológicas y, especialmente, sus posibles repercusiones metabólicas y endocrinas. Los métodos seguidos y los resultados se exponen en el apartado siguiente.

La MAP se administró siempre por vía oral, a razón de 15 mg *pro die*, salvo en algunos pacientes muy corpulentos en los que la dosis diaria se aumentó hasta 20-25 mg. La duración del tratamiento ha variado entre 18 y 6 meses; excluimos de nuestro estu-

dio 7 casos de duración inferior o con control insuficiente.

Algunos pacientes fueron sometidos a fotocoagulación de los microaneurismas de la retina y a la administración de ciclonamina<sup>7</sup> o de dobesilato cálcico,<sup>53</sup> cuyos efectos sobre la resistencia capilar han sido demostrados. En muy pocos casos hemos utilizado esteroides anabolizantes y siempre hemos prescindido de la rutina, de los flavonoides y de otros preparados con acción vitamínica P, ya totalmente desacreditados en esta afección.<sup>27</sup>

## RESULTADOS

### 1) Efectos sobre la retinopatía

En 8 de nuestra serie de enfermos, la MAP resultó totalmente inútil y su administración fue suspendida después de un período de ensayo comprendido entre 6 y 9 meses. Cinco de estos casos corresponden a retinopatías de grado IV en los que la amaurosis era absoluta o la visión reducida a simple percepción luminosa. En los otros 3 casos en los que el tratamiento resultó inútil son retinopatías de grado III que al poco tiempo de haber comenzado la administración de MAP presentaron hemorragias masivas de vítreo y rápida evolución maligna, con proliferación gliótica y glaucoma secundario.

En los otros 33 casos se observó la detención de la actividad hemorrágica durante los primeros tres meses de tratamiento; aun cuando cinco pacientes siguieron presentando pequeños

brotos hemorrágicos durante este período inicial acabaron también por cesar dentro de este tiempo. Paralelamente, se observó reducción del calibre de las venas dilatadas, obliteración parcial de las formaciones neovasculares, notable disminución de los microaneurismas, disminución o reducción de los exudados, absorción de los coágulos prerretinianos y paulatina disminución de la turbidez del vítreo. Las retinografías de las figuras 1 a 6 indican la evolución favorable de tres de nuestros casos.

Estos efectos favorables fueron observados, en mayor o menor grado, en los 33 pacientes, después de tres o más meses de tratamiento, afianzándose en los sucesivos. En 20 casos, la mejoría de las imágenes fundoscópicas se acompañó de una mejoría de la agudeza visual; cinco pacientes pudieron reanudar su trabajo en una oficina, cuatro ganaron visión suficiente para conducir automóvil y dos recomprendieron sus estudios universitarios. Sin embargo, el cese de las hemorragias y la mejoría de las imágenes fundoscópicas no se acompañó de una mejoría de la visión en los 13 enfermos restantes, cuyo estado funcional permaneció estacionado o experimentando una ligera mejoría subjetiva.

## 2) Acción sobre la diabetes

En ninguno de nuestros pacientes comprobamos efectos desfavorables de la MAP sobre el curso de la diabetes. En 9 de los 16 diabéticos insulino-dependientes se observó una mejoría

considerable de su enfermedad, puesta de manifiesto por la desaparición de los fenómenos de inestabilidad y la reducción de la dosis diaria de insulina manteniendo inalterada la dieta. En un caso, la insulina se redujo de 80 u. a 23 u. diarias en el curso de 58 días; los otros 8 casos se trataban con dosis comprendidas entre 60 u. y 38 u. diarias, pudiendo reducirse entre 30 u. y 18 u. En los restantes 7 enfermos de este grupo, las necesidades de insulina permanecieron prácticamente iguales.

En los 25 diabéticos insulino-independientes mantenidos con dieta sola o asociada a comprimidos hipoglucemiantes, la MAP no modificó sensiblemente la tolerancia hidrocarbonada ni permitió reducir la dosis del medicamento.

## 3) Efectos en la esfera sexual

En nuestra serie de enfermos figuran 22 varones, 14 de los cuales, de edad inferior a 55 años, conservaban una aptitud genésica normal. Después de tres meses de tratamiento, todos aquejaron disminución progresiva de su potencia, que, en 11 casos acabó en impotencia total. En 4 casos, después de seis meses de tratamiento, se comprobó una disminución de la consistencia y del volumen de los testículos.

En 3 casos pudimos efectuar exámenes seminales a intervalos regulares. A partir de los tres meses de haber iniciado el tratamiento se comprobó ya disminución del volumen

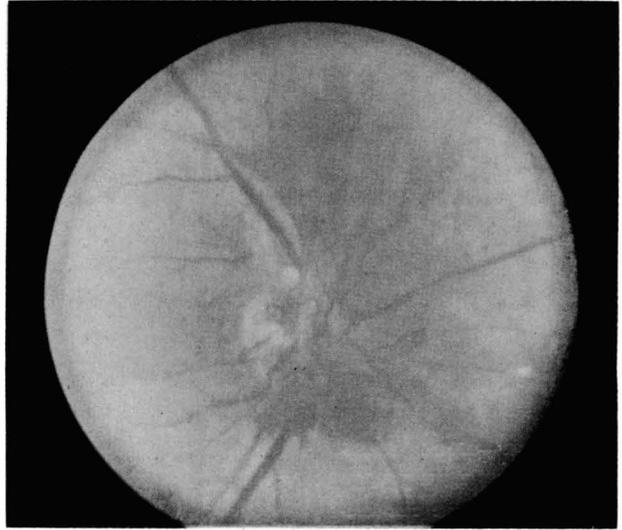
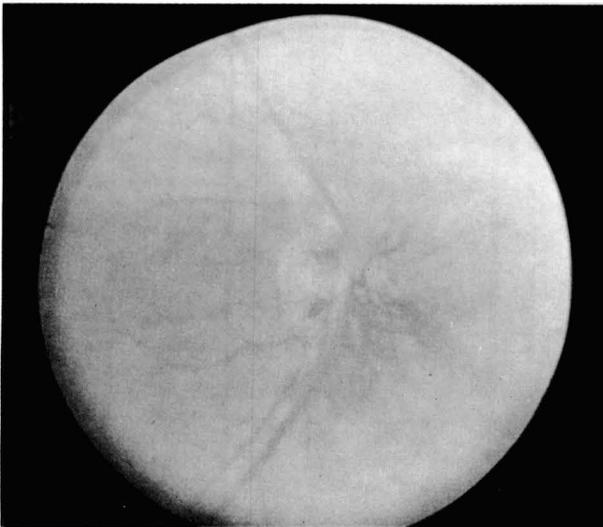


Fig. 1

Fig. 2



Figs. 1 y 2. — Retinografías de Lucía M. M., de 57 años de edad. Su diabetes se descubre a los 40 años y desde entonces se somete a tratamiento muy irregular con dieta e insulina protamina-zinc. A los 54 años inicio clínico de la retinopatía; tratada con rutina, flavonoides, clofibrato y esteroides anabolizantes, a pesar de lo cual las lesiones retinianas avanzan hasta el grado III. En diciembre de 1970 se logra el control de su diabetes con glibenclamida y fenformina e inicia el tratamiento con 20 mg de MAP. La figura 1 señala una retinopatía grado III con hemorragias. La figura 2, después de 4 meses de tratamiento, demuestra la notable regresión de las lesiones, con mejoría espectacular de la visión.

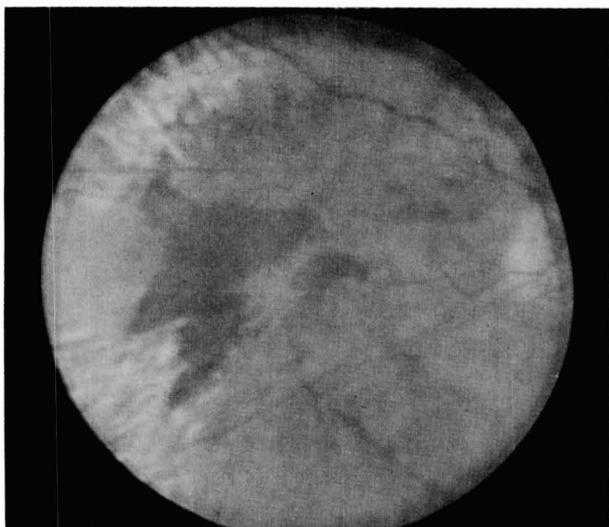


Fig. 3

Figs. 3 y 4. — Mossén Santiago C., de 49 años. Diabetes descubierta a los 41 años y tratada alternativamente con insulina lenta y clorpropamida. A los 47 años se comprueba retinopatía bilateral grado I y un año después sufre un grave hemoftalmos en O.I. y presenta retinopatía grado III en O.D. Su visión se ha reducido tanto que le invalida totalmente para su profesión. Control de la diabetes con insulina lenta y semi-lenta; fotocoagulaciones en O.I. y administración de dobesilato cálcico. Posteriormente, tratamiento con 20 mg diarios de MAP.

La retinografía de la figura 3 indica una gran hemorragia prerretinal en el polo posterior del O.I. La figura 4, a los tres meses de tratamiento con MAP, señala la reabsorción parcial de las hemorragias.

Fig. 4



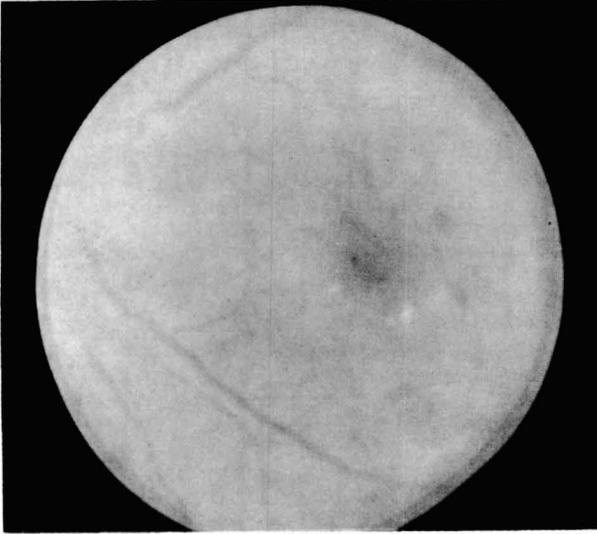
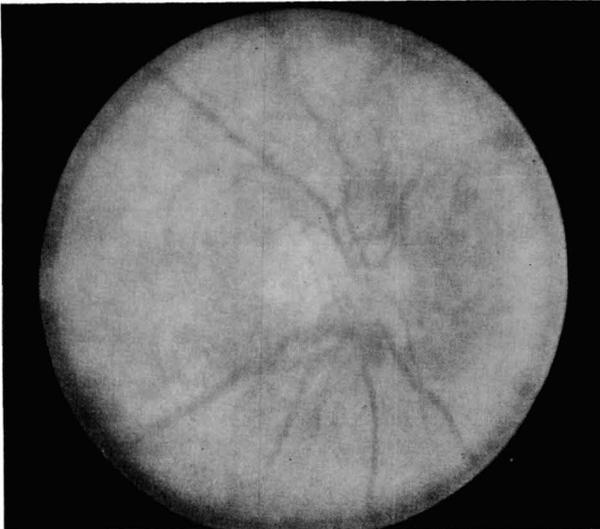


Fig. 5

Fig. 6



Figs. 5 y 6. — Juan C. M. Varón de 44 años con diabetes insulino-dependiente de 15 años de evolución, tratado con dieta libre y tres inyecciones diarias de insulina normal. Ha presentado numerosos episodios acidóticos y crisis hipoglucémicas. A los 43 años, el Profesor Carreras, de Granada, le diagnosticó retinopatía grado II. Su diabetes se controla satisfactoriamente con 30 u. de insulina lenta y 22 u. de insulina ultralenta en una sola inyección, antes del desayuno. Tratamiento con 15 mg diarios de MAP. La figura 3, antes de iniciar el tratamiento, muestra la presencia de una retinopatía grado III, con numerosas hemorragias y exudados. La figura 4, a los tres meses de tratamiento, señala una mejoría oftalmoscópica que se acompañó de una notable recuperación visual.

del eyaculado, reducción del número de espermatozoides y descenso de la fructolisis. A los cinco meses, dos pacientes eran azoospermicos y en uno sólo habían 900 espermatozoos por ml. La inhibición de la espermatogénesis por la acción continua de los gestógenos ya ha sido señalado anteriormente.<sup>50, 54</sup>

Seis mujeres presentaban ciclos menstruales regulares al iniciar el tratamiento. Análogamente a lo que ocurre con la profilaxia del embarazo por el método *non stop*,<sup>47, 54</sup> todas ellas presentaron amenorrea de varias semanas y hasta tres meses de duración, alternando con pequeñas metrorragias, a veces muy prolongadas. Tres pacientes menopáusicas observaron también la aparición de pequeñas hemorragias. En todos los casos, estos episodios hemorrágicos fueron cuantitativamente pequeños, pasajeros, reiterativos y, a veces, molestos por su larga duración.

Se efectuaron colpocitogramas a intervalos de 20-52 días a cuatro mujeres en período reproductivo. En los primeros exámenes se comprobó constantemente la presencia de placas y amontonamiento de células plegadas y naviculares, características del efecto gestágeno, con algunos elementos acidófilos. A medida que transcurre el tiempo, desaparecen las células acidófilas y a los seis meses de tratamiento ininterrumpido la citología vaginal recuerda a la de la menopausia.

Se realizaron biopsias de endometrio en cuatro casos después de un tratamiento de dos a cinco meses. En tres casos, el endometrio presentaba zonas

de aspecto secretor, con glándulas muy dilatadas, carentes de glucógeno y de fosfatasa, dentro de un estroma pseudodecidual muy laxo; en la cuarta enferma, después de cinco meses de tratamiento, el endometrio era totalmente atrófico. Estas diferencias se explican por el funcionalismo ovárico de las pacientes y el tiempo de tratamiento; las tres primeras son mujeres jóvenes que anteriormente presentaban ciclos normales y sólo llevaban de dos a tres meses de tratamiento; la última corresponde a una premenopausia y la biopsia se efectuó a los cinco meses de tratamiento.

Se efectuaron determinaciones periódicas de las gonadotrofinas urinarias, según el método de ALBERT<sup>1</sup> y valoración en ratonas impúberes, en seis mujeres, dos en período reproductivo y cuatro menopáusicas. Las dos pacientes jóvenes eliminaban inicialmente 6 y 18 u.r.; al cabo de un mes dejó de comprobarse gonadotrofinuria. En las cuatro menopáusicas la eliminación inicial de gonadotrofinas variaba entre 72 y 48 u.r.; al cabo de un mes, la eliminación se había reducido a 12 y 6 u.r. siendo totalmente negativa entre los 48 y los 55 días.

Periódicamente procedimos a efectuar la determinación de los 17-cetosteroides neutros, por la metódica de DREKTER,<sup>15</sup> en 11 casos, siete varones y cuatro mujeres. Al igual que SCHOEN,<sup>51</sup> hemos encontrado su descenso paulatino, en relación con la disminución de la actividad gonadotrófica y gonadal. La disminución de los 17-CE resulta significativa a las

cuatro semanas de tratamiento y llega a valores próximos a 1/3 de los iniciales después de las doce semanas, pasadas las cuales se estabiliza (fig. 7). Coincidiendo con el descenso de los 17-CE, tres enfermos con intenso acné

vulgar se vieron totalmente libres de él.

La eliminación de estrógenos totales, según la metodología de JAYLE,<sup>24</sup> se estudió periódicamente en seis pacientes en período reproductivo. Los valores iniciales, comprendidos entre

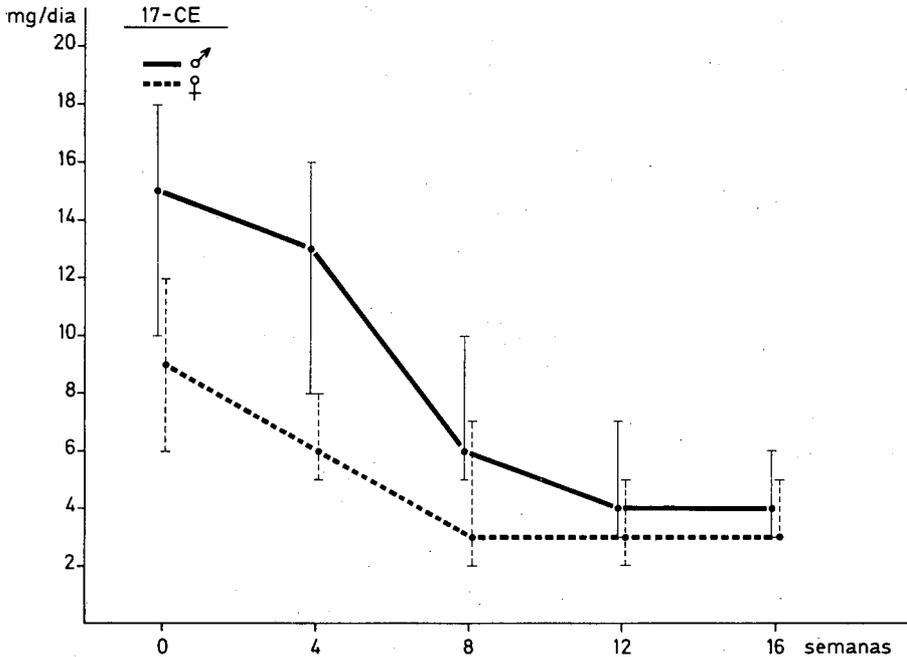


Fig. 7. — Variaciones en la eliminación urinaria de 17-cetosteroides neutros durante el tratamiento con MAP. Las líneas verticales indican los valores máximos y mínimos; la curva une los valores de la media cuadrática.

22 y 54 mcgr, se consideran normales, dentro de las variaciones de la fase menstrual. Después de cuatro semanas de tratamiento, su eliminación media había bajado hasta 15 mcgr, alcanzándose límites indosificables a partir de las doce semanas (fig. 8).

Otro efecto relacionado con la esfera sexual es la mastalgia. Presentaron este síntoma, sin ningún hallazgo obje-

tivo, tres mujeres a las pocas semanas de iniciar el tratamiento, desapareciendo espontáneamente en el curso del mismo.

#### 4) Acción sobre el eje hipófiso-adrenal

Si bien VILADIU y colaboradores<sup>59</sup> indican que la MAP no tiene efectos inhibidores sobre la actividad cortical,

en animales de laboratorio se ha comprobado que produce atrofia de la corteza suprarrenal<sup>23, 33</sup> y que en el hombre es capaz de producir un descenso en la eliminación de 17-hidroxicorticoides (17-HO) y una inhibición de la

producción de ACTH.<sup>37</sup> Por la posible trascendencia clínica de estos fenómenos en un tratamiento de duración ilimitada, hemos considerado necesario efectuar su estudio en un grupo de nuestros casos.

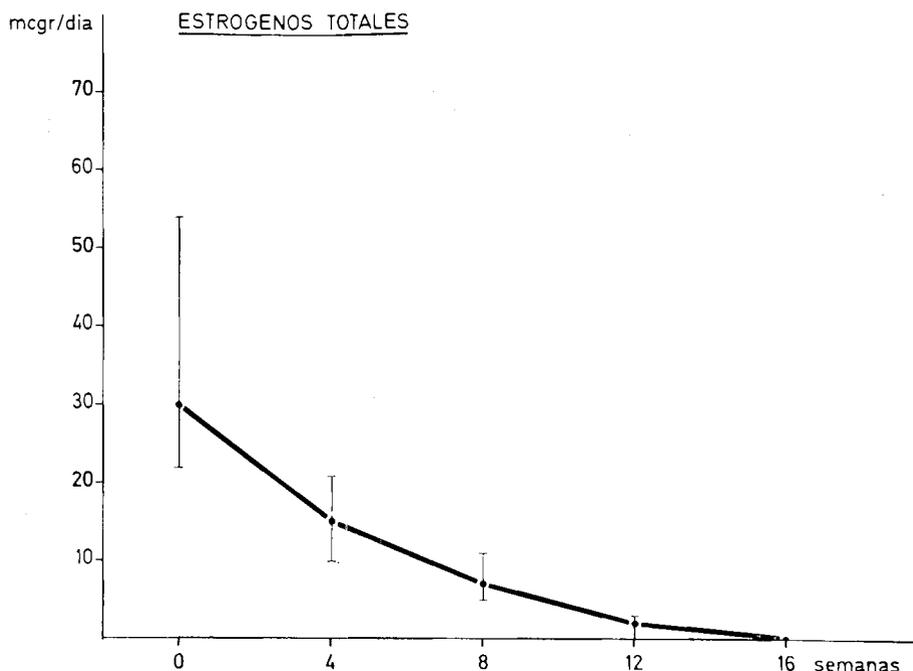
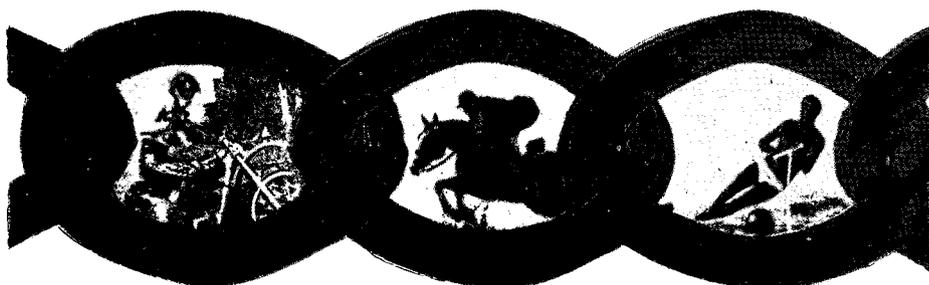


Fig. 8. — Eliminación urinaria de estrógenos durante el tratamiento con MAP. Las líneas verticales señalan los límites máximos y mínimos; la curva une los valores de la media cuadrática.

Se han efectuado determinaciones seriadas de los 17-HO, según la técnica de REDDY<sup>46</sup>, en nueve pacientes, cinco varones y cuatro mujeres, antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares de cuatro semanas. Los valores iniciales concuerdan con los observados en personas normales, pero a las cuatro semanas ya se encuentra un leve descenso que se acentúa en las semanas siguientes, hasta que, trans-

curridas doce semanas se estabiliza a un nivel aproximado algo menor de la mitad del valor inicial (fig. 9). Posteriormente, manteniendo el tratamiento, no se comprueban variaciones.

En otros tres casos se estudió, antes y durante el tratamiento, el efecto de la ACTH sobre la eliminación de los 17-HO. La determinación de los 17-HO se efectuó durante dos días consecutivos; los días tercero y cuar-



Tratamiento Farmacodinámico con Vit. B<sub>6</sub>

# TRIFORTAL

estabilidad vital

## COMPOSICION

	1 cápsula contiene:	
Vitamina B <sub>6</sub>	Clorhidrato de Piridoxol	350 mg.
Vitamina B <sub>6</sub>	5'-fosfato de Piridoxal	75 mg.
Vitamina B <sub>6</sub>	Clorhidrato de 5'-fosfato de Piridoxamina	75 mg.

## PRESENTACION

TRIFORTAL  
frasco de 20 cápsulas



**Novofarma S.A.**

Madrid, Apdo. 21009 - Barcelona, Apdo. 1415

# Máximo tropismo broncopulmonar



INYECTABLE 250 mg., tubo de 5'60  
CAPSULAS 300 mg., tubo de 8'50  
CAPSULAS 900 mg., tubo de 464'60



## BRONCO-WAS (XANTOCICLINA)

INYECTABLE 250 mg.

CAPSULAS 300 mg. (8 y 16)

to se inyectó 1 mg de ACTH sintética de acción prolongada; las determinaciones de 17-HO se efectuaron durante estos días, tercero y cuarto, y durante los días quinto y sexto. Los resultados, expuestos en el Cuadro I,

indican que la administración prolongada de MAP no deprime el estímulo esteroidogénico de la ACTH endógena. Tanto antes como durante el tratamiento, el aumento de la eliminación de 17-HO es normal, a pesar de

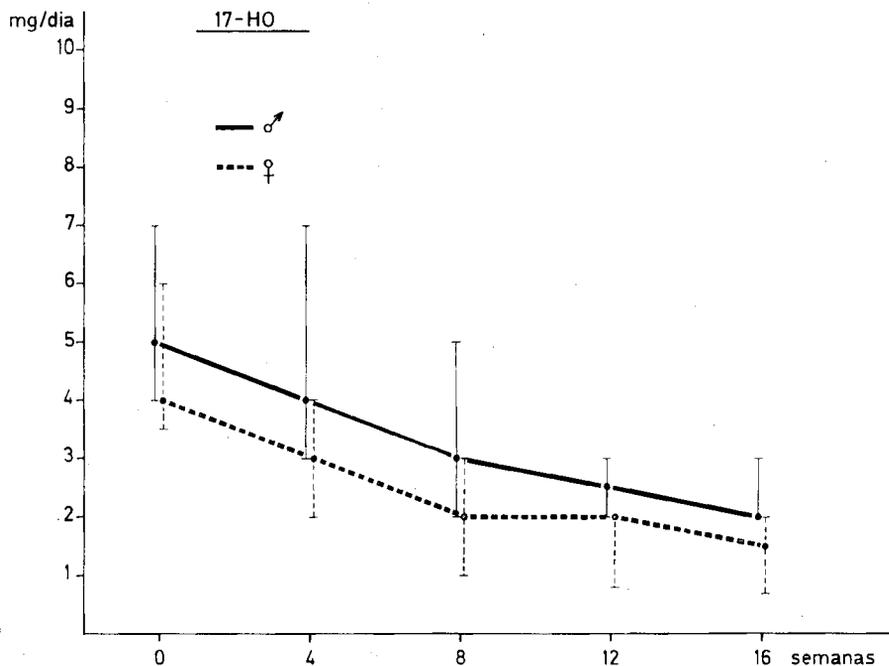


Fig. 9.—Eliminación urinaria de 17-hidroxicorticoides durante el tratamiento con MAP. Las líneas verticales indican los límites máximos y mínimos; las curvas unen los valores de la media cuadrática.

que los valores basales durante el tratamiento son bastante más bajos. Estos resultados indican que el descenso de la eliminación de 17-HO secundario a la administración de MAP no es atribuible a una disminución de la capacidad de respuesta adreno-cortical.

Para completar nuestro estudio hemos efectuado la prueba de la metira-

pona en otros cuatro pacientes, antes y durante la administración de MAP. Para ello se determinaron los esteroides 17-cetógenos (17-CEG), según la técnica de GOLUB<sup>20</sup>, durante dos días consecutivos; al tercer día se administraron 750 mg de metirapona cada seis horas y se repitió el análisis este día y el siguiente. Los resultados, que se exponen en el Cuadro II indican

## CUADRO I

## 17-HO urinarios antes y después de la estimulación con ACTH en pacientes tratados con MAP

Paciente	Semanas de tratamiento con MAP	Eliminación de 17 - HO mg/día	
		Antes de ACTH Valores medios	Después de ACTH Aumento máximo
Pedro R.	0	5,2	8,7
	21	2,9	6,2
Carmen M.	0	4,1	9,2
	12	2,7	6,8
	19	2,0	5,4
Francisco J.	0	6,7	11,5
	8	5,0	9,2
	15	3,4	7,4

una respuesta normal en los cuatro casos antes de la administración de la MAP, mientras que, durante el tratamiento con el gestágeno, el aumento de la eliminación de 17-CEG fue nula o muy inferior a los resultados de la primera prueba, lo que sugiere que la depresión adreno-cortical es secundaria a una disminución de la síntesis y/o de la liberación de ACTH.

## 5) Ecto supresor sobre la secreción de STH

Ante la imposibilidad material de efectuar en nuestro laboratorio determinaciones directas de la somatotrofina circulante hemos estudiado otros parámetros indicadores de su acción.

La elevación del fósforo orgánico en la acromegalia activa y los mayores

## CUADRO II

## Prueba de la metirapona antes y durante el tratamiento con MAP

Paciente	Semanas de tratamiento con MAP	Eliminación de 17-CEG mg/día	
		Antes de la metirapona Valores medios	Después de la metirapona Aumento máximo
Filomena R.	0	5,9	18,2
	15	3,4	5,8
Dolores G.	0	7,5	23,6
	12	4,2	3,9
José R.	0	11,9	30,2
	20	6,2	11,0
Bartolomé C.	0	7,2	19,5
	14	4,0	5,9

valores de la fosfatemia y de la fosforemia en la infancia probablemente dependen de una mayor secreción de STH, pero, dado que estos valores están sujetos a otras influencias, su correlación no es exacta y la interpretación de sus resultados siempre será dudosa. Por ello hemos prescindido de su estudio.

El aumento de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia hidrocarbonada que hemos observado en nueve de 16 diabéticos juveniles es comparable a la que se observa en los diabéticos hipofisectomizados y de efecto contrario al observado por RABEN<sup>43</sup> durante la administración de STH.

La STH ejerce una rápida mobili-

### CUADRO III

#### Variaciones de los NEFA plasmáticos por efecto de la MAP

(valores medios en micro Eqv/l  $\pm$  desviación standard)

	Ayunas	Post-prandial	Variación media
Normales (7 casos)	570 $\pm$ 15	420 $\pm$ 22	— 150
Diabéticos (12 casos)			
Antes del tratamiento	672 $\pm$ 19	455 $\pm$ 34	— 217
De 3 a 6 semanas de tratamiento	510 $\pm$ 13	470 $\pm$ 23	— 40
De 7 a 15 semanas de tratamiento	465 $\pm$ 8	412 $\pm$ 12	— 53

zación de los ácidos grasos de los depósitos adiposos que se pone de manifiesto por un aumento de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) del plasma.<sup>12, 28, 43, 44</sup> Por la especificidad de este efecto, la valoración de los NEFA se utiliza como un índice de actividad de los preparados de STH.

En un grupo de 12 diabéticos bien equilibrados, tres insulino-dependientes y ocho insulino-independientes procedimos a determinar los NEFA plasmáticos antes del tratamiento con

MAP y durante el mismo a intervalos variables. Las determinaciones se efectuaron siguiendo la metódica de DOLE y MEINERTZ<sup>13</sup> después de doce horas de ayuno y a las cuatro horas de la comida del mediodía. Como control se efectuaron los mismos exámenes en siete personas sanas o sólo afectas de leves trastornos psicossomáticos. Los resultados se indican en el Cuadro III. En condiciones basales, la tasa de los NEFA de los diabéticos es sensiblemente superior a la de los individuos

normales, probablemente por la restricción de sus posibilidades de utilización de los hidratos de carbono. A las cuatro horas del almuerzo se produce un descenso similar en ambos grupos. En los diabéticos tratados con MAP encontramos un descenso muy significativo de los NEFA en ayunas

y un descenso postprandial mucho menos acusado que el que se observa en los individuos sanos o bien en los mismos pacientes antes del tratamiento con el gestágeno. Estos resultados sólo son atribuibles a la reducción de la tasa de STH circulante.

#### CUADRO IV

##### Modificaciones de la fragilidad capilar en 38 casos

	Indices de fragilidad			
	0-10	15-50	55-100	Superior a 100
<b>Grupo 1</b>				
Inicial	—	5	—	—
3. <sup>a</sup> semana	1	4	—	—
6. <sup>a</sup> semana	3	2	—	—
9. <sup>a</sup> semana	5	—	—	—
12. <sup>a</sup> semana	5	—	—	—
Normalización: 100 %				
<b>Grupo 2</b>				
Inicial	—	—	12	—
3. <sup>a</sup> semana	1	5	6	—
6. <sup>a</sup> semana	2	6	4	—
9. <sup>a</sup> semana	8	4	1	—
12. <sup>a</sup> semana	9	3	—	—
Normalización: 71,66 %				
Mejoría: 28,34 %				
Inmodificados: 0 %				
<b>Grupo 3</b>				
Inicial	—	—	—	21
3. <sup>a</sup> semana	2	10	6	3
6. <sup>a</sup> semana	3	11	5	3
9. <sup>a</sup> semana	4	14	2	1
12. <sup>a</sup> semana	14	4	3	—
Normalización: 66,66 %				
Mejoría: 33,33 %				
Inmodificados: 0 %				

Los enfermos se han dividido en tres grupos, según el índice de su fragilidad capilar. El grupo 1 está formado por 5 casos con una fragilidad capilar de 15-50; el grupo 2 incluye 12 casos con fragilidad de 55-100; el grupo 3 está formado por 21 pacientes con una fragilidad superior a 100.

## 6) Modificaciones de la permeabilidad capilar

En 1939, HANNUM<sup>21</sup> indicó, por primera vez, que los diabéticos de larga evolución y especialmente los complicados con retinopatía presentan una disminución de la resistencia de los capilares subcutáneos, sin relación con la edad o los niveles de la presión arterial. Esta anomalía ha sido confirmada en diversos estudios.<sup>7, 8, 10, 22, 29, 39, 48, 56</sup>

Hemos procedido a la determinación de la resistencia capilar por presión negativa mediante el angiosterrómetro de PARROT, según la técnica descrita por nosotros,<sup>7</sup> en 38 de nuestros casos, antes de iniciar el tratamiento con MAP y a intervalos periódicos. Expresamos los resultados por el índice de RABY y COUPIER,<sup>45</sup> que relaciona el número de petequias a tres niveles distintos de presión negativa, y cuyo valor normal es de 0-10 y el índice de fragilidad máxima es de 120. Antes de iniciar el tratamiento, el índice de fragilidad capilar se encontró aumentado en todos los enfermos (Cuadro IV). En el curso del tratamiento con MAP comprobamos un paulatino descenso del mismo que llega a la normalización total en 28 casos; en los 10 restantes, la fragilidad capilar mejoró sin que llegara a normalizarse totalmente.

## 7) Otros exámenes

En cinco enfermos procedimos a estudiar la función tiroidea mediante

determinaciones del metabolismo basal, de la colesterolemia y del PBI. No se observaron modificaciones significativas atribuibles a la administración de MAP. En otros tres casos se efectuaron pruebas con I-131 sin que tampoco se demostraran alteraciones funcionales del tiroides.

El funcionalismo renal se estudió en ocho casos normales y en cinco con signos de insuficiencia por nefropatía diabética. En los pacientes del primer grupo no se observó ninguna anomalía durante el tratamiento con MAP; en dos casos del segundo grupo se encontró un ligero aumento de los "clearance" de urea y de creatinina, sin que podamos afirmar una mejoría en el curso de la nefropatía.

Las funciones hepáticas se estudiaron en nueve pacientes por las reacciones de KUNKEL y de WELTMANN, la determinación de las transaminasas y de la bilirrubina y la prueba de la bromosulfotaleína. No se encontraron modificaciones significativas.

## COMENTARIO

Nuestros resultados de la acción de la MAP en la retinopatía diabética son favorables en el 80,5 % de todos nuestros casos; los fracasos completos lo constituyen el 19,5 % restante y corresponden todos ellos a pacientes situados en los estadios terminales e irreversibles de la retinopatía. Así pues, en conjunto, nuestros resultados son comparables a los obtenidos con la hipofisectomía. La hipofisectomía se

considera inútil o contraindicada en pacientes con retinopatía muy avanzada y en diabéticos con graves alteraciones renales o generales; en nuestro estudio hemos incluido a cinco enfermos con retinopatía terminal, tres de los cuales presentaban insuficiencia renal que, por ningún concepto, hubieran sido candidatos a la hipofisectomía. Teniendo en cuenta estas condiciones excluyentes y eliminando de nuestra estadística estos cinco pacientes, quedan 36 casos; la MAP fue eficaz en 33 de ellos y totalmente inútil en otros 3, lo que resulta un índice de eficacia, en mayor o menor grado, próximo al 94 % de los casos.

Estos efectos favorables, tardos en manifestarse, lo han sido en grado diverso. En todos los casos, después de tres meses de tratamiento, se produce una notable reducción de la actividad hemorrágica, la detención del curso progresivo de la retinopatía y una mejoría de las imágenes oftalmoscópicas, pero estas modificaciones favorables no siempre han marchado de forma paralela a una mejoría de la agudeza visual, que tampoco cabe esperar cuando las alteraciones retinianas han avanzado hasta grados lesionales irreversibles.

Como indica AGUILAR,<sup>2</sup> durante los últimos años se han ensayado numerosos medicamentos en el tratamiento de la retinopatía diabética. Todos venían precedidos de una gran aureola de eficacia que después no se ha demostrado. El origen de estos infundados optimismos se basa en que la primera fase evolutiva de la retinopatía

es reversible con un buen control de la diabetes y con medicaciones o sin ellas.<sup>14</sup> Antes de llegar a la fase II, las alteraciones retinianas discurren por períodos de largos estacionamientos y alternativas de mejorías y de agravaciones y, en algunas ocasiones, hasta la desaparición completa, para, casi siempre, más pronto o más tarde, reemprender su marcha progresiva. Si durante el período de mejoría espontánea el paciente es tratado con cualquier substancia y en los exámenes periódicos se encuentran remisiones, la medicación será considerada como activa y eficaz. De ahí el éxito temporal y la decadencia de tantos productos preconizados en el tratamiento de la retinopatía diabética.<sup>2</sup> En nuestro ensayo sobre la eficacia de la MAP no hemos querido caer en este error; todos nuestros casos corresponden a formar de curso evolutivo, en las que habían fracasado innumerables medicaciones y en los que era de temer la ceguera permanente en un plazo más o menos corto.

El tratamiento con MAP debe proseguirse ininterrumpidamente. El tratamiento fue abandonado por uno de nuestros pacientes después de cinco meses en el curso de los cuales se obtuvo una buena mejoría; a los tres meses de su suspensión se reanudó la actividad hemorrágica produciéndose una pérdida considerable de la agudeza visual.

La administración continua de MAP produce una inhibición funcional de la hipófisis a la que debe atribuirse su efecto beneficioso. Esta in-

hibición hipofisaria afecta a los sectores gonadotrófico, adrenocorticotrófico y somatotrófico; la secreción de tirofina y la actividad tiroidea no parecen afectarse.

En el varón, la disminución de las actividades gonadotrófica produce impotencia, atrofia testicular y azoospermia. Antes de iniciar el tratamiento, nuestros pacientes fueron advertidos de la posibilidad de que se presentarían estos trastornos; este contratiempo fue aceptado unánimemente ante el peligro de la pérdida de la visión.

En las mujeres con ciclos menstruales normales, la aparición de amenorrea prolongada alternando con metrorragias pequeñas y duraderas, fue una molestia que no obligó a suspender el tratamiento.

La acción supresiva sobre la secreción y/o liberación de ACTH no cursa con síntomas de insuficiencia adrenocortical y dos pacientes, después de cuatro y siete meses de tratamiento, toleraron sin contratiempos el "stress" de sendas intervenciones quirúrgicas importantes. Esta falta de sintomatología quizá pueda explicarse por la conservación de la actividad mineralocorticoide y por la obligada reducción de la actividad física debida a la disminución de la agudeza visual. No obstante, una paciente, después de 82 días de tratamiento, presentó náuseas, astenia, vómitos e hipotensión; la eliminación de 17-CE era de 3,2 mg y la de 17-HO sólo alcanzaba 0,9 mg. Estos síntomas se atribuyeron a hipocorticalismo y por ello suspendió la medicación; a los 15 días de suspen-

der la MAP, los 17-CE habían ascendido hasta 8,6 mg y los 17-HO hasta 3,3 mg; el tratamiento se reanudó con mejor tolerancia pasados dos meses.

Como ya hemos señalado, es posible que la reducción de la actividad adrenocortical contribuya a la acción favorable del tratamiento, pero sus efectos máximos deben atribuirse a la supresión o reducción de la secreción de STH. En los diabéticos antiguos, las angiografías con fluoresceína del iris y de la retina demuestran que muy a menudo hay un aumento de la permeabilidad vascular al colorante.<sup>25</sup> En experiencias en animales de laboratorio, KRAMAR<sup>30</sup> ha encontrado que la hipofisectomía aumenta la resistencia capilar, mientras que la administración de STH tiende a reducirla. Análogamente, CHRISTENSEN y TERKILDENSEN<sup>9</sup> han demostrado en pacientes diabéticos que después de la hipofisectomía la resistencia capilar, anteriormente disminuida, se normaliza. Nosotros hemos comprobado que bajo los efectos de la MAP, la fragilidad capilar se reduce en todos los casos y se normaliza totalmente en la mayoría. Estos hallazgos sugieren que los efectos beneficiosos de la hipofisectomía o de la inhibición funcional de la hipófisis con la MAP radican en un aumento de la resistencia de los capilares retinianos y la consiguiente reducción de su permeabilidad y de la tendencia hemorrágica. Además, al frenar la formación y/o liberación de STH y de ACTH, ambas con acción diabetogena, se eliminan posiblemente diversas alteraciones bioquímicas y tisulares,

creadas por el trastorno metabólico de la diabetes y que todavía nos son desconocidas.

La acción de la MAP con seguridad va ligada a su efecto gestógeno y es probable que otros esteroides del mismo grupo, a dosis terapéuticamente equivalentes, darían los mismos resultados. Hemos elegido este gestágeno por su mayor actividad por vía oral y por la total ausencia de efectos virilizantes,<sup>11, 19, 60</sup> cualidades que no reúnen muchos compuestos similares.

\* \* \*

*Discusión.* El profesor Pedro Domingo (Presidente), dice que, a su juicio, ha escuchado tan sólo una información previa, muy amplia desde luego, que no cabe discutir hoy.

Nuestra Corporación agradece el deferente gesto que representa tratar de un ensayo de inmensas posibilidades curativas.

Profesor Cañadell y colaboradores: muchísimas gracias, a la espera de que —discurriendo el tiempo— sepamos valorar mejor en el terreno clínico lo indicado, de grandes alcances para los diabéticos.

## RESUMEN

La destrucción de la hipófisis, a pesar de su gravedad, se considera como el tratamiento electivo de la retinopatía diabética progresiva en pacientes jóvenes, sin otras complicaciones y con inteligencia y culturas suficientes

para seguir permanentemente el tratamiento de su insuficiencia hipofisaria. La administración continua de medroxiprogesterona produce un efecto inhibitor de la actividad hipofisaria que afecta a la secreción de STH, ACTH y gonadotrofinas. Fundándose en estas premisas, los AA han tratado con medroxiprogesterona un grupo de 41 diabéticos con retinopatía de grados II a IV. La dosis del gestágeno ha sido de 15 a 25 mg diarios y la duración del tratamiento ha variado entre 6 y 18 meses. A los 3 meses del tratamiento se observa una reducción de la actividad hemorrágica, la detención del curso progresivo de la retinopatía y una mejoría de las imágenes oftalmoscópicas; estos efectos favorables se comprobaron en 33 casos, afianzándose en los meses siguientes. Los fracasos corresponden casi siempre a formas terminales de la retinopatía.

## SUMMARY

Destruction of pituitary gland is considered, in spite of its serious character, the therapy of choice of progressive diabetic retinopathy in young patients who do not have other complications and whose levels of intelligence and culture are adequate to permit permanent treatment of their hypopituitarism for the rest of their lives. Continuous administration of medroxyprogesterone acetate produces inhibition of the hypophysary activity which affects the secretion of STH,

ACTH and gonadotrophins. On the basis of these observations the authors have used medroxyprogesterone acetate in a group of 41 diabetic patients with retinopathy grade II to IV. The doses were 15 to 20 mg daily and the duration of the treatment between 6 and 18 months. After three months of treatment reduction of hemorrhagic

activity was observed together with the arrest of the progression of the retinopathy and improvement of the ophthalmoscopic appearance. These favourable effects were confirmed in 33 cases and persisted over the following months. Failures nearly always occurred in patients with very advanced retinopathy.

### BIBLIOGRAFIA

1. ALBERT, A.: Human urinary gonadotropin. *Recent Prog. Horm. Research*, 12:227, 1956.
2. AGUILAR, M.: Retinopatía diabética. *Diabetol. Clin.*, 6:375, 1971.
3. BEASER, S. B., RUDY, A., and SELIGMAN, A. M.: Capillary fragility in relation to diabetes mellitus, hypertension and age. *Arch. Int. Med.*, 73:18, 1944.
4. BECKER, B.: Ocular complications of diabetes mellitus. En la obra dirigida por R. H. Williams: *Diabetes*, pág. 582. P. H. Hoberer, New York, 1960.
5. BERSON, S. A. and YALOW, R. S.: Some current controversies in diabetes research. *Diabetes*, 14:549, 1965.
6. CAIRD, F. I.: Prognosis for vision in diabetic retinopathy. En la obra dirigida por D. S. Leibel y G. A. Wrenshall: *On the nature and treatment of diabetes*, pág. 465. Excerpta Med. Found. Amsterdam, 1965.
7. CAÑADELL, J. M.: Ciclonamina (141-E) y fragilidad capilar en los diabéticos. *Rev. Clin. Esp.*, 103:377, 1966.
8. CHRISTENSEN, N. J.: Increased skin capillary resistance after hypophysectomy in long-term diabetics. *Lancet*, 2:1270, 1968.
9. CHRISTENSEN, N. J., and TERKILDENSEN, A. B.: Quantitative measurements of skin capillary resistance in hypophysectomized long-term diabetics. *Diabetes*, 20:297, 1971.
10. DAUBRESSE, J. C., LUICKX, A., et LEFEBVRE, P.: Etude de la résistance capillaire cutanée chez les diabétiques. *Diabète*, 18:197, 1971.
11. DAVIS, M. E., and WIED, G. L.: 17-alpha-hidroxiprogesterone acetate. An effective progestational substance on oral administration. *J. Clin. Endocr. Met.*, 17:1237, 1957.
12. DEL GIUDICE, N., GHIONNI, A., COLUCCI, M., PALOMBA, D., e JACONO, G.: Comportamento dell' HGH nella obesità essenziale e sue variazioni dopo digiuno. *Folia End.*, 24:281, 1971.
13. DOLE, V. P., and MEINERTZ, H.: Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. *J. Biol. Chem.*, 235:2595, 1960.
14. DOLLERY, C. T., and OAKLEY, N. W.: Reversal of retinal vascular changes in diabetes. *Diabetes*, 14:121, 1965.

15. DREKTER, I. J., HEISLER, A., SCISM, G. R., STERN, S., PEARSON, S., and MCGAVACK, T. H.: The determination of urinary steroids. I. The preparation of pigment-free extracts and a simplified method for the estimation of total 17-ketosteroids. *J. Clin. Endocr. Met.*, 12:55, 1952.
16. FIELD, R. A.: Hypophysectomy in diabetic retinopathy. En la obra dirigida por E. B. Astwood and C. E. Cassidy: *Clinical Endocrinology II*, pág. 110. Grune & Stratton. New York, 1968.
17. GERSHBERG, H., ZORRILLA, S. M., HERNÁNDEZ, A., and HULSE, M.: Effects of medroliprogesterone acetate on serum insulin and growth hormone levels in diabetics and potential diabetics. *Obst. & Gynec.*, 33:383, 1969.
18. GREENBERG, E.: Growth hormone and diabetes mellitus. *Diabetes*, 14:36, 1965.
19. GREENBLATT, R. B., and BARFIELD, W. E.: The progestational activity of 6-methyl-17-acetoxypregesterone. *South. Med. J.*, 52:345, 1959.
20. GOLUB, O. J., SOBEL, C., and HENRY, R. J.: Comparative study of 17-ketogenic (Norymberski), Glenn-Nelson and Reddy methods for the determination of C-21 urinary steroids: *J. Clin. Endocr. Met.*, 18:522, 1958.
21. HANUM, S.: Diabetic retinitis. *Acta Ophthal. Suppl.* 16, 1939.
22. HART, A., and COHEN, H.: Capillary fragility studies in diabetes. *Brit. Med. J.*, 2:89, 1969.
23. HOLUB, D. H., KATZ, F. H., and JAILER, J. W.: Inhibition by 6-methyl- $\alpha$ -17-acetoxypregesterone of ACTH synthesis and release in the rat. *Endocrinology*, 68:173, 1961.
24. JAYLE, M. F., et SCHOELLER, R.: Analyse des phenolsteroides. En la obra dirigida por M. F. Jayle: *Analyse des stéroides hormonaux*. Tome II, pág. 330. Masson & Cie, París 1962.
25. JENSEN, V. A., and LUNDBAEK, K.: Fluorescence angiography of the iris in recent and long-term diabetes. *Diabetologia*, 4:161, 1968.
26. JOPLIN, G. F., OAKLEY, N. W., HILL, D. W., KOHNER, E. M., and FRASER, T. R.: Diabetic retinopathy. II Comparison of disease remission induced by varying degrees of pituitary ablation by Y-90. *Diabetologia*, 3:406, 1967.
27. KAEDING, R.: Diabetes-Komplikationen. F. Enke Verlag. Pág. 7. Stuttgart, 1956.
28. KNOBIL, E., WOLF, R. C., and GREEP, R. O.: Some physiologic effects of primate pituitary growth-hormone preparations in the hypophysectomized rhesus monkey. *J. Clin. Endocr. Met.*, 16:916, 1956.
29. KORNERUP, T.: Capillary fragility and diabetic retinopathy. *Acta Ophthal.*, 33:583, 1955.
30. KRAMAR, J., MEYERS, V. W., MCCARTHY, H. H., and SIMAY-KRAMAR, M.: Further study on the endocrine regulations of capillary resistance. *Endocrinology*, 60:589, 1957.
31. LAWRENCE, A. M., and KIRSTEINS, L.: Progestins in medical management of active acromegaly. *J. Clin. Endocr. Met.*, 30:646, 1960.

32. LAWRENCE, J. H., TOBIAS, C. A., LINFOOT, J. A., BORN, J. L., GOTTACHALK, A., and KLENG, R. P.: Heavy particles, the Bragg curve and suppression of pituitary function in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 12:490, 1963.
33. LOGOTHETOPOULOS, J., SHARMA, B. B. and KRAICER, J.: Effects produced in rats by the administration of 6  $\alpha$ -methyl-17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone acetate from birth to maturity. *Endocrinology*, 68:417, 1961.
34. LUFT, R., OLIVECRONA, H., IKKOS, D., KORNERUP, T., and LJUNCCREN, H.: Hypophysectomy in man: further experiences in severe diabetes mellitus. *Brit. med. J.*, 2: 752, 1955.
35. LUNDBAEK, K., CHRISTENSEN, N. J., JENSEN, V. A., JOHANSEN, K., OLSEN, T. L., HANSEN, A. P., ORSKOV, H., and OSTERBY, R.: Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone. *Lancet*, 2:131, 1970.
36. MALINS, J. M.: Adrenalectomy for vascular disease of diabetes. *Lancet*, 1:530, 1956.
37. MATHEWS, J. H., ABRAMS, C. A. L., and MORISHIMA, A.: Pituitary-adrenal function in ten patients receiving medroxyprogesterone acetate for true precocious puberty. *J. Clin. Endocr. Met.*, 30:653, 1970.
38. OAKLEY, W. G.: Diabetes mellitus. *Ciba Fdn. Collq. Endocr.*, 15:356, 1964.
39. PORTSMANN, W.: Die Kapillarresistenz als grösse Messbare des diabetischen Gefässchaden. *Deutsch. Ztr. Verdau. Stoffwech. -kr.*, 14:87, 1954.
40. POULSEN, J. E.: The Houssay phenomenon in man; recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. *Diabetes*, 2:7, 1953.
41. POULSEN, J. E.: Diabetes and anterior pituitary insufficiency. Final course and postmortem study of a diabetic patient with Sheehan syndrome. *Diabetes*, 15:73, 1966.
42. POWELL, E. D. U., FRANZ, A. G., RABKIN, M. T., and FIELD, R. A.: Growth hormone in relation to diabetic retinopathy. *New England J. Med.*, 275:922, 1966.
43. RABEN, M. S.: Human growth hormone. *Recent Prog. Horm. Research*, 15:71, 1959.
44. RABEN, M. S., and HOLLENBERG, C. H.: Growth hormone and the mobilization of fatty acids. *Ciba Fdn. Collq. Endocr.*, 13:89, 1960.
45. RABY, C., et COUPIER, J.: Nouvelle hemostatique et antihemorragique de synthese. *Hémostase*, 5: 389, 1965.
46. REDDY, W. J.: Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn method for estimation of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism*, 3:489, 1954.
47. REVAZ, C., GOLDENCERG, B., y ACHTARI, N.: Estudio crítico de los métodos anticonceptivos. *Schweiz. med. Wschr. (ed. española)*, 3:640, 6955, 1971.
48. RODRÍGUEZ, R., and ROOT, H. F.: Capillary fragility and diabetic retinitis. *New England J. Med.*, 238:34, 1945.
49. ROTH, J., GLICK, S. M., YALOW, R. S. and BERSON, S. A.: Hypoglycemia, a potent stimulus for secretion of growth hormone. *Science*, 1:987, 1963.

50. RUDEL, H. W.: Continuous low dose progestogen contraception. *Adv. plann. parenhhod*, 3:75, 1968.
51. SCHOEN, E. J.: Treatment of idiopathic precocious puberty in boys. *J. Clin. Endocr. Met.*, 26:363, 1966.
52. SCOTT, D. J., DOLLERY, C. T., HILL, D. W., HODGE, J. V., and FRASER, R.: Fluorescein studies of diabetic retinopathy. *Brit. med. J.*, 1:811, 1964.
53. SEVIN, R., et CUENDET, J. F.: L'action du dobesilate de calcium dans la rétinopathie diabétique. *Bull. et Mem. Soc. Franc. d'Ophtal.*, 82:170, 1969.
54. SIMON, P.: *Precis de contraception. Masson & Cie. Paris, 1968.*
55. SIMON, S. M., SCHNIFFER, S. M., GLICK, S. M., and SCWARTZ, E.: Effects of medroxy-progesterone acetate upon stimulated release of growth hormone in men. *J. Clin. Endocr. Met.*, 27:1633, 1967.
56. TAUSK, M.: Le traitement des rétinopathies diabétiques par les anabolisants. *Journées Diabetologie Hôtel Dieu. Paris, 1962. Pág. 53.*
57. TCHOBOUTSKY, G., ASSAN, R., ROSSELIN, G., et DEROT, M.: Taux plasmatiques de l'hormone somatotrope chez les diabetiques. *Ann. d'Endocr.*, 27:766, 1966.
58. UNGER, R. H.: High growth hormone levels in diabetic ketoacidosis. *J.A.M.A.*, 191:945, 1965.
59. VILADIU, P., BADIA, J., MARCUELLO, E., y URIZ, N.: Progestágenos en oncología. *An. Med. (Especialidades)*, 57:153, 1971.
60. WIED, G. L., and DAVIS, M. E.: A new orally effective progestational agent. *Obst. & Gynec.*, 14:305, 1959.
61. WOLFF, H. J., KENNEDY, B. J., and JOHNSON, M. B.: Effect of bilateral adrenalectomy on diabetes mellitus. *Minnesota Med. J.*, 40:318, 1957.

# Tetralysal

## enzimas

### cápsulas

**Máxima penetración focal antibiótica.**



#### PRESENTACION

Frasco de 8 (P.V.P. 141,30 Ptas.)

Frasco de 24 (P.V.P. 372,50 Ptas.)

Cada cápsula contiene:

Tetraciclina-L-metilisina (Limeciclina)  
equivalente en tetraciclina base, a 150 mg.

Enzimas proteolíticos (en forma de concentrado  
enzimático purificado de tripsina - quimotripsina) 100.000 U.A.

#### POSOLOGIA

Dosis media: 4 cápsulas al día. (2 cada 12 horas).

En casos graves hasta 6 cápsulas al día. (3 cada 12 horas).

#### Otras presentaciones

**TETRALYSAL Cápsulas**

Frasco de 8 (P.V.P.: 126,70 Ptas.)

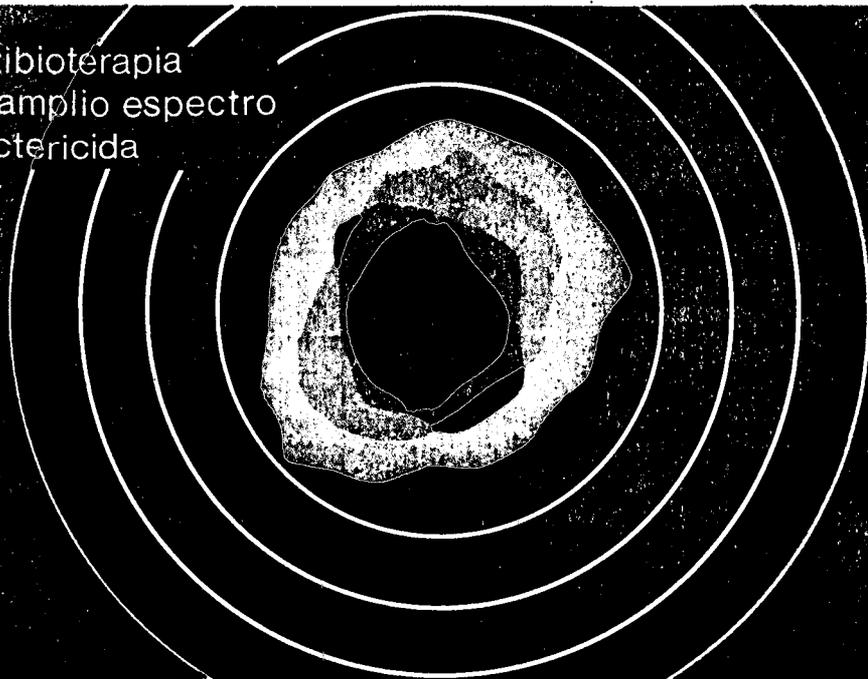
Frasco de 20 (P.V.P.: 257,30 Ptas.)

**TETRALYSAL Inyectable**

Frasco vial liofilizado (P.V.P.: 42,- Ptas.)

**CARLO ERBA**

Antibioterapia  
de amplio espectro  
bactericida



# AMPINOVA~GAMMA

## INYECTABLES

	-250-	-500-
<b>COMPOSICION:</b>		
Ampicilina sódica .....	250 mg.	500 mg.
Gamma globulina .....	50 mg.	50 mg.
Excipiente apirógeno .....	4,5 c. c.	4,5 c. c.

**PRESENTACION:**

Frasco-vial de 250 y 500 mg. con ampollas de disolvente idóneo.

# AMPINOVA

## CAPSULAS

**COMPOSICION:**

Ampicilina Trihidrato .....	250 mg.
Excipiente, c. s. p. ....	1 cápsula

**PRESENTACION:**

Frasco con 16 cápsulas.



*laboratorios chemnova española, s.l.*

C/ Jose Picon, 9 - MADRID - 2