

La Insulina en el Tratamiento de la Diabetes

POR EL DR. MARIO QUIRONES

INSULINA

INSULINOTERAPIA.—SU CONCEPTO.

Pocos asuntos habrá en la Historia de la Medicina, que hayan logrado entusiasmar tanto a fisiólogos, médicos, y enfermos y en que se haya gastado tanta tinta y papel, como ha ocurrido con la Insulina.

El descubrimiento, o por mejor decir, el aislamiento y preparación adecuada de este producto por Banting, Best, y Collip, de la Universidad de Toronto, que valió a los dos primeros la adjudicación del Premio Nobel, vino a ser como un fuetazo que intensificó el afán de investigación tanto en el terreno experimental como en el clínico, de las diversas ramas de la Medicina.

El entusiasmo a que he hecho referencia no era del todo injustificado: después de conocidos los primeros resultados de la aplicación de la insulina en el tratamiento de la Diabetes, los fisiólogos y patólogos creyeron llegar con tal descubrimiento, al conocimiento perfecto del anormal metabolismo hidrocarbonado y sus consecuencias —del cual el síndrome diabético es exponente máximo—, y a la esencia misma de la enfermedad; los médicos creyeron en un principio, haber encontrado el arma todopoderosa con que vencer la diabetes, aplicable a todo caso y por todos; y los enfermos, en fin, haberse llegado la hora de libertarse por lo menos de la tiranía del régimen, si no es que aun de la misma enfermedad.

Algo más de tres años han transcurrido desde que se anunció el descubrimiento de la insulina y el resultado de sus primeras aplicaciones al tratamiento de la diabetes.

En este lapso de tiempo las investigaciones sobre preparación, naturaleza, dosificación y aplicaciones, se han multiplicado y llevado a su justo límite el entusiasmo un tanto irreflexivo del principio: la insulina ha hecho ya sus pruebas en el tratamiento de la diabetes y se conocen casi por com-

pleto su acción, sus indicaciones y su valor terapéutico, lo cual permite dar a este precioso medicamento el lugar que le corresponde en el arsenal terapéutico.

Sabemos que «la diabetes es un estado patológico debido al hipofuncionamiento del páncreas como glándula incretora, caracterizado por una alteración permanente —o a lo menos duradera— de la glicorregulación, esencialmente de la glicolisis, que se manifiesta por hiperglicemia, con sus consecuencias» (85).

La idea directora de todo buen tratamiento de la diabetes debía ser por consiguiente atenuar o remediar la insuficiencia incretora del páncreas.

Antes del descubrimiento de la insulina, el tratamiento de la diabetes por la dietética, era el único racional, ya que el medicamentoso podía calificarse de inútil si no de perjudicial y el etiológico, que sería el ideal es muy difícil de ser establecido.

Casos hay en los que aun logrando averiguar la causa del síndrome diabético, a pesar de un tratamiento etiológico, no es posible modificarlo, ya que viene a ser el resultado de una cicatriz (sífilis, esclerosis, litiasis, etc.), como una reliquia. Cuando la insuficiencia incretora del páncreas provocada por esa causa, es mínima, procurando un descanso al endofuncionamiento pancreático por un régimen adecuado, se logra estacionar el trastorno de la glicorregulación en varios casos.

Cuando la insuficiencia incretora es resultado de alimentación excesiva, sobre todo hidrocarbonada (como ocurre en una gran mayoría de casos) corrigiendo dicha alimentación, se hace en realidad terapéutica etiológica y se ha logrado con ello alcanzar estados latentes y Allen aun ha visto, por sus estudios experimentales, regresión en las lesiones degenerativas incipientes de las células B de los islotes de Langerhans, en tales casos.

La dietoterapia ha tenido, pues, gran importancia en el tratamiento de la diabetes. Pero el régimen, logrando mucho, no siempre lo alcanza todo. Hay veces que la insuficiencia insular es de tal grado, que no basta el esfuerzo realizado por el órgano para satisfacer las necesidades del organismo, dentro del relativo reposo que le permite la dietética, y en que persistiendo glicosuria que si por su proporción no es sintomática, en cambio la glicemia permanece aun sobre la normal y es un peligro por las complicaciones que puede facilitar y por las molestias que aun permite persistir. Tal ocurre además de en las diabetes de muchos adultos, en la juvenil, en la que por su malignidad es difícil armonizar las necesidades de un organismo en período de desarrollo y actividad constante, con una restricción alimenticia adecuada, que mantenga aglicosuria y ministre energía suficiente.

Si pues, la aparición del síndrome diabético se debe a la carencia o

disminución de la hormona pancreática, racional es pensar que puede evitarse tal aparición restituyendo al organismo dicha hormona, ya que él es insuficiente para producirla. Esto puede hacerse en la actualidad gracias a la insulina que es, fundamentalmente, la increción pancreática misma.

Esta manera de evitar la producción del síndrome, de tratarlo, *substituyendo* por una extraña la propia increción, podemos llamarla *terapéutica opoterápica propiamente dicha* o también *terapéutica sindromática específica substitutiva*.

El descubrimiento de la insulina no ha disminuido la importancia de la dietética; sino que por el contrario la ha aumentado y su empleo sigue siendo básico y esencial. Esto lo han visto todos los que se dedican al tratamiento de los diabéticos.

Un buen tratamiento de la diabetes por la insulina, requiere, pues, *necesariamente* la intervención de la dieta; quizá más amplia, pero siempre *dieta controlada*.

Así, para mí, quizás abusando del lenguaje, pero con objeto de hacer resaltar la importancia de la cooperación entre insulina y régimen *Insulinoterapia en la diabetes, es sinónimo de tratamiento de la diabetes por la dieta y la insulina al mismo tiempo*.

Tiene importancia para el médico como para el enfermo dar tal connotación al término Insulinoterapia: para el primero; porque desde luego le indica los factores que van a intervenir en el tratamiento del diabético que se pone en sus manos; para el enfermo, porque igualmente le indica de una vez, que si le va a ser posible ampliar su alimentación hasta poder ingerir y aprovechar un *régimen equilibrado* y por consiguiente verse libre de los regímenes de subnutrición y ayuno y tomar una alimentación más palatable, y que le dé suficiente energía, no por eso va a estar autorizado para ingerir una alimentación libre en cantidad y calidad.

Y si esto debe advertirse desde luego al paciente para evitarle que espere más de lo que debe del medicamento, reproches ulteriores y desilusiones, por lo que respecta a la curación definitiva de la diabetes por la insulina, está el Médico en imperiosa obligación de anticipar al paciente que no logrará tal don con el descubrimiento de Banting y Best, aunque si logrará positivas ventajas con su empleo, tanto desde el punto de vista del bienestar físico, como tal vez del económico también, ya que sacándolo de la insulina del número de los inválidos, le permitirá desarrollar el esfuerzo necesario al desempeño de sus ocupaciones.

Todo esto puede hacer la insulina cuando es aplicada por un médico con alguna preparación para ello y cuando se cuenta con una decidida e inteligente cooperación del enfermo, necesaria, como tal vez en ningún otro caso. Entonces se obtiene del medicamento todo el beneficio que puede dar

que es considerable y se evitan los peligros a veces fatales y fracasos inherentes a una mala aplicación.

Además de en la diabetes, se ha empleado con éxito la insulina en la acidosis por inanición; en la pre y post operatoria no diabéticas; en los vómitos graves del embarazo; en los vómitos cíclicos o acetonémicos de la infancia; en algunos casos de enfermedad de Basedow; psoriasis con artropatía; morbus coxae senilis; reumatismo crónico con fenómenos dolorosos; reumatismo vertebral (85), y más recientemente en diferentes dermatosis (Ravaut); en las úlceras átonas e inverteradas; en la atrepsia y diferentes estados caquéticos consecutivos a padecimientos gastro-intestinales agudos o crónicos y en estados azotémicos (25) y de hipercolesterinemia no diabética.

Todos estos casos, indudables, como son, denotan lo múltiple e intrincado de la acción hormonal de la insulina, pero aun no son lo suficientemente numerosos para saber si esa acción es constante. Sin embargo son una ampliación importante en el horizonte de las aplicaciones de la insulina.

Lo que ya no deja lugar a duda, es su valor e importancia en el tratamiento de la diabetes, donde los resultados, con ligero margen, pueden considerarse como uniformes.

En las páginas siguientes, me ocuparé, pues, de «La insulina en el tratamiento de la diabetes».

RESUMEN HISTORICO

Barting y Best (85) refieren de la siguiente manera el modo como llegaron a concebir la hipótesis que habría de llevarlos al aislamiento y preparación adecuadas de la secreción interna del páncreas, que llamaron INSULINA, conservando así el nombre que Sir E. Sharpey Shafer había dado a esta secreción, por el lugar de su producción en los islotes pancreáticos, según las investigaciones de Laguesse.

«La hipótesis directora de esta serie de experimentos, fue primeramente formulada por uno de nosotros en noviembre de 1920, al leer un artículo (Baron: Surg. Gynec. and Obst. 1920, 31, 487) que trata de la relación de los islotes de Langerhans y la diabetes. En el pasaje de este artículo que da un resumen de los cambios degenerativos en los acini del páncreas consecutivamente a la ligadura de los conductos, se presentó la idea de que mientras más degeneraran los acini — pero no el tejido insular — después de esta operación, más podría ser tomado por este hecho para preparar un extracto activo de tejido insular».

«La hipótesis subsidiaria fue que el tripsinógeno o sus derivados fueron antagonistas de la secreción interna de la glándula. Las faltas de otros investigadores en este terreno tan trabajado, fueron entonces astimadas».

«Habiendo sido reconocida como factible la comprobación de la hipótesis por el Profesor J. J. R. Macleod, se principió el trabajo bajo su dirección en mayo de 1921 en el Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Toronto. Los profesores Enderson, Fitzgerald, Graham y Defries, prestaron también su generosa ayuda».

Antes de que esta hipótesis fuera formulada, y desde Conrad Bruner (1862); Cowley (1788); Bouchardat (1846) y Lancereaux (1877), se habían hecho investigaciones acerca de las relaciones entre la diabetes y el páncreas, no habiéndose admitido la noción de diabetes pancreática sino cuando este último investigador dió las demostraciones anatómo-clínicas.

En 1889 von Mering y Minkowsky, y más tarde Sandmayer, Jacob, Thiroloix y Hedon (1892) por extirpación total o parcial de páncreas, produjeron diabetes «graves» o «atenuadas» lo que hizo suponer a Lepine (1891) que el páncreas ejercía influencia sobre el metabolismo de los azúcares por secreción interna de un producto específico al que llamó «fermento glicolítico». Laguesse (1893) localizó esta función en lo que llamó «islotos endocrinos» o sea, los islotes de Langerhans.

Admitida la relación entre diabetes y páncreas, y la hipótesis de Lepine, se trató de demostrar la existencia de la hormona pancreática en la glándula misma o en la sangre que de ella salía.

Esto último llegó a demostrarse por las parabiosis de Forschback (1909) en que no aparece trastorno de la glicorregulación en ninguno de los dos animales al extirparse en uno de ellos el páncreas; por la extirpación de páncreas a perras preñadas hechas por Carlson y Drenan (1911) y por Lafon (1913) en las que no apareció trastorno sino después de haber parido, es decir, al terminar la simbiosis; por circulaciones cruzadas de sangre de animal normal a pancreatectomizado hechas por Hedon (1913); etc.

Con el objeto de investigar su existencia en la glándula, Sandmayer (1894) dió páncreas total crudo por vía oral a diabéticos, pero lo que obtuvo fue una alza en la glicosuria, lo que probablemente se debió a la rápida transformación de los protéicos de la glándula, por la tripsina.

Más tarde, (1907-8) Zuelzer logró hacer desaparecer la acidosis y bajar y aun hacer desaparecer la glicosuria en dos perros y ocho personas diabéticos, por inyección de un extracto que obtenía, tratando por alcohol el líquido que resultaba de la trituration y expresión del páncreas, lo que después de filtración evaporaba hasta sequedad en el vacío. El residuo disuelto en agua salada, era lo que inyectaba.

No se generalizó su uso, porque como el mismo Zuelzer y Forschback (1909) comprobaron, producía fiebre y fenómenos tóxicos. Zuelzer halló unidad de su extracto a la cantidad necesaria de él para neutralizar la glicosuria producida por un miligramo de adrenalina.

Rennier y Fraser (1907) emplearon por vía oral núcleos insulares de peces, sin resultado satisfactorio Murlin y Kramer (1915); Kleiner Meltzer (1915-19); Achard y Debouis (1914) y Ribot y L. Binet (1919) (1) así como Paulesco (1916-21) han empleado extractos obtenidos por maceración acuosa, que inyectados, han logrado disminuir la glicosuria y bajar la glicemia.

Todas estas experiencias demostraban ya la existencia de la hormona tanto en la sangre como en la glándula misma.

Como Laguesse había localizado la función incretora en los islotes de Langerhans y Arnozant y Vaillart (1884) habían notado que no se producía glicosuria a pesar de atrofiarse la glándula cuando se ligaban los conductos de excreción, las investigaciones se dirigieron a averiguar este hecho. Ssobolew (1902) llegó a comprobar que lo que se atrofia es el tejido acinoso y no el insular, y que solo se produce glicosuria cuando este último se atrofia también.

Crofton (1910) trató de preparar un extracto libre de tripsina, por ebullición a 80 grados por tres horas, porque pensó que la hormona que controla el metabolismo de los azúcares podía ser destruido por ella; en esa forma trató de privarlo también de proteínas. Ingerido e inyectado no produjo el efecto buscado.

E. L. Scott (1912) teniendo en cuenta el pensamiento de Crofton, puso por primera vez en práctica la idea de Sobolew, de eliminar la secreción interna del páncreas por atrofia de los acini consecutiva a ligadura de los conductos excretores. No habiendo conseguido su objeto por lo poco práctico del procedimiento, logró la eliminación de la tripsina preparando un extracto alcohólico de páncreas total, que era evaporado en el vacío y el residuo disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0.85%. Inyectando a perros por vía venosa, produjo buenos efectos sobre la glicemia y la glicosuria.

Todas estas investigaciones precedieron a la formulación de la hipótesis de Banting y Best y a la iniciación de sus trabajos.

Su primer extracto lo prepararon empleando la mitad del páncreas de un perro del que siete a diez semanas antes habían ligado los conductos excretores. Maceraron la porción glandular en solución de Ringer contenidos en un mortero rodeado de hielo la filtraron, y el filtrado fue puesto por Banting el 3 de julio de 1921 en inyección intravenosa de 4 c.c. a un perro pancreatetectomizado parcialmente. Se observó en seguida disminución de la glicosuria y descenso de la glicemia de 2 a 1.20 por mil.

Estos resultados fueron confirmados varias veces y se demostró que el extracto invariablemente ejercía influencia reductora sobre la glicemia y la glicosuria y que la intensidad y duración de la reducción variaban directamente con la cantidad de extracto inyectado.

Como la ligadura de los conductos y la atrofia de los islotes hacían el procedimiento laborioso, dilatado y difícil de producir las cantidades necesarias de extracto para necesidades ulteriores, prepararon por el mismo procedimiento extracto de páncreas total, y observaron que podía ejercer también acción reductora sobre la glicemia y la glicosuria, pero en menor proporción que los atrofiados por ligadura de los conductos. Observaron así mismo que la ebullición hacía inertes estos extractos y que inertes se comportaban cuando eran dadas por el recto.

Estas observaciones confirmaban ya de hecho la existencia de la hormona en los islotes de Langerhans.

Afirmados en esta creencia y alentados por los éxitos obtenidos, trataron de aprovechar las observaciones de Laguesse, respecto a que en algunos animales en el período fetal o de recién nacidos, solo el tejido insular está desarrollado o cuando menos tiene éste un predominio manifiesto sobre el tejido acinoso, y que la tripsina está ausente, según Ibrahim. En noviembre de 1921 emplearon páncreas de feto de ternera menor de cinco meses, lo maceraron en solución de Ringer, lo filtraron y lo inyectaron intravenosamente, observando los mismos efectos que con el extracto de páncreas atrofiado por ligadura de los conductos. Inyectado subcutáneamente, la acción fué menos enérgica, más prolongada, pero no menos efectiva.

También afirmaron los efectos de los extractos así preparados, la acción de la tripsina sobre la increción y se confirmó, porque agregándoles tripsina perdían su actividad. Después reemplazaron la solución de Ringer por alcohol a 95%. Evaporaron en corriente de aire caliente hasta sequedad el filtrado y redisolviéron el residuo en solución salina. Inyectado a perro diabético este extracto, produjo caída de la glicemia y de la glicosuria.

Después emplearon páncreas total de buey, obteniendo extractos potentes también: Usaron volúmenes iguales de páncreas y alcohol a 95% al que, además, se agregaban 0.2% de ácido clorhídrico. Las grasas eran removidas por doble lavado con tuluol, sin que la potencia del extracto sufriera deterioro. El alcohol pudo removerse por destilación en el vacío a baja temperatura y se encontró que, reduciendo el extracto a un quinto de su volumen o a sequedad, podía obtenerse con esto un extracto acuoso que era esterilizado pasándolo a través de un filtro Berkefeld.

Banting se inyectó la primera dosis de extracto, y solo después inició el tratamiento de un niño.

El uso del extracto en personas diabéticas se principió con la cooperación de W. R. Campbell y A. A. Fletcher, en la clínica de Duncan Graham, del Hospital General de Toronto.

La primera inyección de extracto a un caso humano, fué hecha en Banting y Best, el 10 de enero de 1922.

Con este extracto se observaron en los casos humanos, resultado idéntico respecto a la glicemia, glicosuria, y quetonuria, que en perros pancreatometizados.

Sin embargo, debido a la alta proporción de proteínas en el extracto, se formaron con frecuencia abscesos estériles en el sitio de la inyección, habiéndose formado en seis de los siete primeros casos.

La existencia de la increción en los islotes ya no era discutible; la eliminación de los fermentos digestivos aun empleando páncreas total, ya era manifiesta, pero manifiesto era también el perjuicio que producían las proteínas existentes en él, que lo hacían impuro.

El problema era, pues, remover las impurezas que, además de las proteínas, consistían en la presencia de sales y lipoides, pero sin destruir el principio activo de los extractos.

Tal problema fué resuelto con la ayuda de J. B. Collip, quien logró obtener por su procedimiento de purificación, un extracto:

- 1).— que solo contenía un mínimo de proteína.
- 2).— prácticamente libre de sales y listo para hacerse isotónico;
- 3).— libre de lipoides;
- 4).— casi libre de sus constituyentes solubles en alcohol;
- 5).— que podía ser inyectado sin temor a ninguna reacción local;

Para conocer detalladamente la manera como se preparan y purifican actualmente los extractos insulares, pueden consultarse el trabajo de Collip en los University of Toronto Studies y el de Baudouin en Le Journal Médical Français (85).

Diré, sin embargo, que son numerosas las técnicas propuestas en la actualidad, pero que fundamentalmente persiguen todas ellas dos objetos: eliminar la acción de la tripsina y obtener un producto libre de cualquiera otra impureza. Lo primero, se consigue por el procedimiento universalmente adoptado, que consiste, en esencia, en hacer una maceración de tejido pancreático fresco en alcohol adicionado de un ácido. Lo segundo, sometiendo el extracto así obtenido, a alguno de los procedimientos de purificación, como el de Collip o sus variantes.

Los extractos así preparados, dan soluciones de insulinas claras y notablemente activas. Las preparadas por la casa Eli Lilly y Co. de Indianapolis, que son las que he empleado en todos mis casos, no se enturbian por la ebullición o adición de cloruro de sodio o ácido acético. El licor de Tanret produce un enturbiamiento que desaparece por calentamiento. El biuret produce una coloración violeta, debido a que contiene albumosas y peptomas, aunque en corta cantidad.

Locke y Hirsch (59) dicen que la electrodiálisis puede reemplazar económicamente los métodos de precipitación empleados ahora para purificar los extractos pancreáticos.

Nitzescu (77) recomienda los rayos ultravioleta para su esterilización, pues como los X, no alteran su actividad.

Chabanier prepara, por una técnica que también describe Baudouin, una insulina activa, pero impura, pues omite la purificación, con lo cual se obtiene un producto más barato que, según Chabanier, es bien tolerado.

Degrez, Bierry y Rathery, prefieren conservar la insulina que preparan en polvo, que puede disolverse en agua en el momento de emplearse; pero según Baudouin, no puede creerse aun en la obtención de una insulina químicamente pura, en forma de polvo.

Estos extractos insulares pueden obtenerse del buey o ternera, caballo, cerdo, perro, etc.

Ya dijimos que Renier y Fraser, en 1907, emplearon núcleos insulares de peces teleostenos, dándolos *in-natura*, sin resultado. Ultimamente se han hecho extractos de estos núcleos pancreáticos, que en esos peces están separados de los acini-glandulares, obteniéndose buenas cantidades de insulina activa.

FUENTES DE INSULINA.

De casi todos los tejidos y humores del organismo animal (corazón, hígado, bazo, ganglios, riñón, músculos, glándulas salivares, tiroides, sangre, orina, etc.) se han obtenido sustancias que, inyectadas, poseen la facultad de bajar la glicemia (Ashby; Delezenne; Halliön y Ledebt; Best y Scott; etc).

También se han obtenido sustancias insulinoideas de los vegetales superiores e inferiores; de las hojas, raíces, tubérculos; cutículas de grano, embriones y frutos (Collip; Baker (4); Sil (89); etc); de las levaduras (Collip; Funk y Corbitt; Winter y Smith; Brugseh; Golschik; etc) y las bacterias (Winter Smith). Collip ha dado a estas sustancias el nombre genérico de *Glucosquininas*.

Todas estas sustancias, que inyectadas a conejos normales y perros diabéticos han bajado la glicemia ¿Son insulina? ¿Son producidas por el órgano de que se han aislado?

La primera pregunta es difícil de contestar de manera categórica ya que comprende la naturaleza de la insulina, que aun no conocemos. En tanto que unos les niegan identidad con la insulina pancreática, otros como Ashby y Best y Scott las consideran como tal, y dicen que dosis grandes de tales sustancias han producido convulsiones típicas insulínicas que se han aliviado con glucosa, que es específica del choque insulínico. De las glucosquininas opinan que obran por excitación del páncreas y que no puede esperarse que substituyan a la insulina.

Respecto de la segunda pregunta dice Ashby: «la insulina no es un componente inherente a las células, sino que la transporta el torrente sanguíneo a varios tejidos, de donde desaparece poco después de la pancreatometomía». Smith y Scott la han encontrado aun después de pancreatometomía, si bien, en cortas cantidades. Delezenne, Hallion y Ledebt encuentran plausible suponer que: «cada tejido produce por su cuenta insulina o una substancia similar, para sus necesidades; especialmente aquellos tejidos en los que el metabolismo de los azúcares es más activo». Aun admitiendo esta última suposición la cantidad de insulina o de substancia insulinoidea aislada de los tejidos es tan corta, que no guarda relación con la producida por el páncreas.

Collazo (12) con un concepto más amplio, dice: «Puede presentarse a la insulina como siendo un producto biológico general de la célula vegetal o animal, que tiene por objeto regularizar la asimilación de las substancias energéticas y que encuentra en los tipos zoológicos perfeccionados, un órgano especializado para su elaboración: el páncreas».

¿QUE ES LA INSULINA?

Hasta ahora no se ha logrado averiguar la verdadera naturaleza de la insulina a pesar del interés científico y comercial que este punto ha despertado.

La solución de este problema es de importancia capital, ya que de ella depende la obtención de un producto químico sintético, que además de llenar las necesidades de la demanda, haga más económico su empleo.

¿Qué es, pues, la insulina?

Para Smogyi, Doisy y Shaffer, es una proteína. Creen que su actividad es, en realidad, una propiedad de la «proteína insulínica» y dicen que: «distintas preparaciones, purificadas por diversos métodos, poseen las mismas propiedades y en el fondo la misma actividad».

Para Best y Macleod las proteínas presentes en las preparaciones de insulina de buey, son impurezas.

Para Hallion, la insulina no es conocida en su constitución ni en sus reacciones físicas y químicas propias.

Delezenne, Hallion y Ledebt dicen: por lejos que se hayan llevado las operaciones, nunca se ha obtenido la substancia al estado puro y no ha sido posible determinar, desde el punto de vista químico, ni sus reacciones propias, ni su constitución, ni aun su naturaleza».

Por consiguiente, fuera de una identificación por su acción fisiológica (que en seguida estudiaré), carecemos actualmente de otro medio para hacerla.

PROPIEDADES-FISIOLOGICAS

Constituyendo el conocimiento de la acción de un medicamento la base sobre que debe descansar todo tratamiento por dicha substancia, estudiaré, aunque sea brevemente, los datos fisiológicos relativos a la insulina, tanto en individuos diabéticos como en sujetos normales.

1º—LA INSULINA EN LA DIABETES EXPERIMENTAL

Cuando se obtuvo la insulina al estado en que actualmente es empleada, ya no cabía duda acerca de que correspondía a la secreción interna del páncreas; pero durante el curso de la investigación, solo existía la presunción de tal correspondencia.

Si la insulina representaba realmente la increción pancreática, debía hacer su prueba contra los trastornos del metabolismo consecutivos a la ablación del páncreas; esta prueba la ha hecho de manera decisiva en manos de distintos investigadores (Banting, Best, Collip, Macleod, Chabanier, Degrez, Bierry, Lobo-onell, Rathery, Labbé, Allen, etc. etc).

Las experiencias se llevaron a cabo en distintos animales (perros, conejos, ratas, etc.) pero me referiré principalmente a las hechas en perros, porque la extirpación total del páncreas en estos animales, determina como es sabido, una diabetes severa típica, que conduce al animal a la muerte en unas tres semanas.

A.—METABOLISMO DE LOS HIDROCARBONADOS.—Si se inyecta insulina en dosis suficiente a un perro hecho así diabético, se verá descender la glicemia a la normal o cerca de ella, disminuir la glicosuria o desaparecer, y en fin, todos los demás síntomas, mejorar. Pero este efecto es esencialmente pasajero, solo dura horas; para mantenerlo es necesario repetir las inyecciones dos y hasta tres veces al día.

Un tratamiento como este lleva al animal a un estado sensiblemente normal y le prolonga la vida por el tiempo que es mantenido bajo su acción. Si se suspende la insulina vuelve más o menos pronto a su estado primitivo.

Sabemos que el metabolismo hidrocarbonado es el principalmente alterado y que también lo está (secundaria o primitivamente) el de las grasas y el de los albuminoides. Veremos esquemáticamente las modificaciones que produce la insulina en cada uno de ellos en el animal diabético, aun cuando como sabemos (85) hay una interpenetración de estos trastornos.

En el perro hecho diabético se observa: rarefacción del glicógeno hepático y del de otros tejidos; aumento de el del corazón (Cruikshank, Macleod y Prendergast), hiperglicemia y glicosuria.

Si a dos perros en estas condiciones se les da en su alimentación una fuerte dosis de hidrocarbonados y uno de ellos es tratado al mismo tiempo

por varios días con insulina, se encontrará que en éste, el hígado ha aumentado en forma considerable sus reservas de glicógeno (de 1 a 12% según Monod) y también en los músculos; no así en el perro testigo, en el que casi se encuentra carencia de glicógeno. En cambio, el glicógeno del corazón bajo la acción de la insulina, baja a sus proporciones normales o a menos, según la dosis de insulina.

El glicógeno, que en el individuo diabético tiene poca tendencia a tomar glucosa de la sangre para su reconstitución y una gran propensión a cederla, por su desintegración; en una palabra, el glicógeno que es muy lábil en el diabético, readquiere por la insulina su estabilidad normal.

La hiperglicemia, que es manifiesta en el perro pancreatetectomizado, desciende de manera bien marcada por acción de la insulina. La curva de descenso con ligeras variantes, es bastante regular. Comienza rápidamente a bajar después de la inyección, sufre una caída más o menos profunda que alcanza su máximo una a tres horas después. En seguida sube más lentamente que como bajó, hasta ganar al cabo de 8 horas, su valor primitivo. Cuando el descenso de la glicemia alcanza cifras por abajo del llamado *quicio glicémico* de la glicosuria (1.80 a 1.50 por mil) que, como sabemos, nada tiene de fijo, ésta también desaparece. La insulina puede llevar la glicemia hasta su proporción normal (1 por mil), pero a veces, cuando las dosis son desproporcionadas, hasta cifras menores; que, cuando se separan mucho de la normal, dan origen a un síndrome complejo y peligroso, llamado choque insulínico, choque de insulina o hipoglicemia, que después estudiaré.

Esta acción de la insulina, como ya dije, solo dura unas horas y desaparece en seguida sin dejar huellas; por lo que es necesario, para mantener el efecto, recurrir a acciones, por decir así, *subintrantes*.

El mecanismo por el cual se efectúa este descenso de la glicemia del diabético bajo la acción de la insulina, es más difícil de explicar. Sin embargo, recordaré que se admite que la falta de increción pancreática, causa del síndrome diabético, trae como consecuencia una disminución o supresión del almacenamiento hidrocarbonado y de la utilización de la glucosa.

En efecto, la *labilidad del glicógeno* a que antes he hecho referencia, por una parte; y la disminución o supresión de la glicolisis por otra, son los factores que hacen que el azúcar se acumule en exceso en la sangre.

La inyección de insulina restableciendo la *estabilidad del glicógeno* y haciendo que la glicolisis se efectúe como en estado normal, lleva la glicemia a su valor normal, cuando la dosis es suficiente; pero cuando es sobrepasado, provoca hipoglicemia.

Según los estudios de Desgrez, Bierry y Rathery (18) y Kepinow (45) los animales parcial o totalmente panerectomizados son hipersensibles a la acción hipoglicemianta de la insulina. A iguales dosis de insulina, su glicemia baja proporcionalmente mas que en los normales.

Demostrado el aumento de glicógeno en los tejidos después de la inyección de insulina a perros diabéticos, había que ver si la glicolisis aumentaba efectivamente bajo su acción, sea que se efectúe principalmente en la sangre como piensan algunos o que la destrucción del azúcar tenga lugar en los tejidos como piensa Macleod y otros. Para ello se recurrió al estudio de cambios respiratorios.

El *cociente respiratorio* es la relación del O_2 expelido, al O_2 consumido por la combustión intraorgánica de los alimentos. Varía con cada clase de estos y es de 1 para los hidrocarbonados; 0.81 para las grasas y 0.70 para las proteínas. En una alimentación mixta se acerca a cualquiera de estos valores según el alimento que sea catabolizado predominantemente. El diabético generalmente tiene un cociente respiratorio bajo por no poder catabolizar suficientes carbohidratos.

Banting, Best, Collip, Herpburn y Macleod han visto elevarse dicho cociente en personas y perros diabéticos una a dos horas después de la inyección de insulina, acercándose más a la unidad cuando al mismo tiempo que la inyección se da glucosa. El hecho de que la elevación no se efectúe sino una o dos horas después de la inyección de insulina y la ingestión de carbohidratos, los hace sostener la hipótesis de que estos no son utilizados más que después de haber sido convertidos en glicógeno. La insulina aumenta, pues, la glicogénesis y la glicolisis en el diabético.

Winter y Smith piensan que el organismo del diabético, debido a la falta de la hormona pancreática, es impotente para transformar las glucosas *inactivas* (alfa y beta) en glucosa *activa* (gama) única capaz de ser utilizada por los tejidos, que rechazando a las dos primeras, producen su acumulación en la sangre determinando hiperglicemia y glicosuria.

La acción de la insulina, como la de la hormona secretada por el páncreas del sujeto sano, sería producir la transformación de la glucosa inactiva en glucosa activa o utilizable, lo que haría que bajara su proporción en la sangre y desapareciera la glicosuria.

Nitzescu y Cardariau (76) creen que dado que la glicolisis en el animal diabético vivo aumenta con la insulina y no sucede así *in vitro*, cuando se adiciona insulina a la sangre del sujeto diabético, debe intervenir un factor desconocido en el diabético *in vivo*.

Lundsgaard y Holboel (61) llaman *neoglucosa* a lo que Winter y Smith llaman glucosa activa y dicen que han podido obtener la transformación *in vitro* de la glucosa alfa y beta por adición de insulina y tejido muscular (62) no así con el hepático (63) y concluyen: «la acción de la hormona pancreática en el hombre normal y en el diabético después de inyección de insulina, exige el concurso de una substancia o de un principio desconocido, que existe en los músculos vivos. Este principio debe ser considerado tan importante como la insulina para la obtención del fin deseado.»

En fin Collazo y Lewicke (13) y Fleisch (26) explican la acción de la insulina admitiendo la hipótesis de que esta hormona al ser inyectada baja la glucosa, debido por una parte a su polimerización en glicógeno (almacenamiento) y a su transformación en ácido láctico, que, uniéndose al fósforo (los dos disminuyen en la sangre) forman un ácido hexosefosfórico o *lactacidógeno* (como también lo llaman) que es la substancia directamente asimilable por los músculos (utilización). Esta se encuentra en mayor cantidad después de la inyección de insulina.

B.—METABOLISMO DE LAS GRASAS.— En el perro diabético se observa: sobrecarga de grasas en el hígado, hiperlipemia, acetonemia y acetoneuria. La fijación y destrucción de la colessterina en el pulmón e hígado se hace nula según Nitzescu (75). Como consecuencia hay hipercolesterinemia.

La insulina mejora de manera notable estas manifestaciones del anormal metabolismo de las grasas: reduce a sus proporciones normales las grasas en el hígado, así como los lipoides y grasas neutras de la sangre y hace desaparecer la acetonemia y la quetonuria.

C.— METABOLISMO DE LAS PROTEINAS.— Este metabolismo, que también se altera en el perro diabético, y que por la «fusión» de los tejidos se manifiesta a veces por acidoaminuria, acetoneuria y por gran excreción de amoníaco, sobre todo en los casos de acidosis, es favorablemente influenciado por la insulina según Olmsted y Kahnn, para quienes uno de los efectos más notables de la ministración de la insulina es el producido sobre el balance nitrogenado, que se restablece rápidamente, aun en los casos graves.

2º— ACCION EXPERIMENTAL DE LA INSULINA EN CASOS DIVERSOS

Se ha aplicado insulina en casos de hiperglicemia no diabética experimentalmente provocada, encontrándose que también la reduce como a la diabética.

Tales resultados se han obtenido en las hiperglicemias: por inyección de glucosa; por inyección de adrenalina; en la de la asfixia y en la causada por anestesia al éter. Sin embargo, Pierre, Mauriac y Aubertin han encontrado que cuando se duerme a perros o conejos al cloroformo, al éter, o con cloraloza, la acción de la insulina se hace irregular e inconstante, sobre todo con el éter.

Collazo y Dobiéff encontraron que la insulina tiene el poder de excitar la secreción del jugo pancreático, pero Lambert y Hermann (49) no ha logrado comprobar esto.

Lewis ha aplicado la insulina a ratas suprarrenoprivas, encontrando considerablemente aumentada la sensibilidad a ella.

Ducheneau ha encontrado también mayor sensibilidad a la insulina en conejos tiroprivos, pues inyectándoles iguales dosis que a sanos la hipoglicemia es mayor en los tiroprivos y estos resisten menos que los normales hipoglicemias de igual intensidad.

Houssay y Magenta (38) han encontrado que los animales hipofisectomizados son hipersensibles a la insulina, y que el extracto de hipofisis, hace desaparecer los síntomas de la hipoglicemia producida por la insulina. Este antagonismo también lo ha encontrado Joachimoglu y Metz (40).

Lewis y Magenta (58) han mostrado que la sección de los espláncnicos aumenta la sensibilidad de la insulina. La de los neumogástricos la disminuye. Si se hace la sección simultánea de espláncnicos y neumogástricos la hipersensibilidad existe, pero en menor grado. Hallion (34) ha comprobado también lo que han encontrado Lewis y Magenta.

Frey (29) por inyección de insulina a conejos, restauró la actividad de las fibras cardíacas del neumogástrico previamente paralizadas por la atropina. Cree que la insulina obra expulsando a la atropina de las fibras nerviosas.

Cousy (14) haciendo perfusiones asépticas en el corazón con líquido agregado de insulina, encontró disminución de la glicolisis y concluyó que los tejidos del corazón contienen un agente que produce la glicolisis, pero que en presencia de la insulina, este agente glicolítico sufre su acción inhibidora.

Magenta y Biasotti han estudiado la acción de algunas sustancias sobre el efecto de la insulina y han encontrado que:

A dosis pequeñas la influencia de la insulina es contrarrestada por el extracto de hipófisis; la picrotoxina; la extrienina, la morfina y la adrenalina, y en menor grado por la quinina y la atropina.

El cloruro de potasio y el del calcio tienen acción marcadamente antagonista a la insulina, pero no suficiente para contrarrestarla.

La ergotóxina y los fosfatos disódicos favorecen la acción insulínica, sobre todo el último, cuya acción es manifiesta y duradera.

El cloruro de sodio, la pilocarpina, la cafeína, eserina, extracto tiroideo, nicotina y cocaína, no contrarrestan la acción de la insulina.

Dicen que de una manera general la acción de la insulina no es contrarrestada por sustancias *parasimpaticomiméticas*, si no más bien por las *simpaticomiméticas*, aunque no siempre coinciden los resultados.

Allen refiriéndose a la suprarrenina, dice que no puede hablarse de ella como un elemento diabético, ni como antagonista fisiológico de la insulina, ya que lo que hace es provocar glicogenolisis como otros llamados antagonistas de la insulina, y no inhibir la función esencial de esta, que es la utilización del azúcar.

Enseigne con Hougouencq dicen haber encontrado que la acción directa de la insulina sobre los diversos hidrocarbonados es negativa, pero que en cambio modifica la acción de algunos fermentos: exagera la acción del maltolítico; obra irregularmente sobre el glicolítico y es inactiva respecto de los que destruyen la dextrina y el glicógeno.

Allen, Bowie, Macleod y Robinson dicen haber comprobado degeneración grasosa del hígado, y Cramer la desaparición de las mitocondrias celulares en el conejo por Insulinoterapia prolongada.

Fischer (21) dice que la marcada degeneración del hígado y la extrema arterio esclerosis producidas en los perros por una Insulinoterapia prolongada, indica, bien la existencia de un proceso degenerativo que no domina la insulina, o que esta o las otras sustancias mezcladas con ella ejercen efecto tóxico crónico. Como los investigadores de Toronto dando además de insulina páncreas crudo a perros pancreatizados los han mantenido en estado de nutrición perfecta, se pregunta que si esto se debe solo a los fermentos digestivos ingeridos o a que existe además una increción distinta de la insulina en la glándula.

Meyenburg (68) no ha llegado a comprobar ninguna lesión hepática después de Insulinoterapia prolongada.

8º.— ACCION DE LA INSULINA EN EL ANIMAL NORMAL

No solo se ha investigado la acción de la insulina sobre animales pancreatizados, si no también sobre animales normales.

Houssay, Sordelli y Mazzocco lo han hecho en diversos especies de mamíferos y Houssay y Rietti sobre algunos vertebrados poiquilotermes; pero como para los animales con ablación pancreática, la mayoría de las experiencias se han hecho sobre conejos, perros y ratas.

Banting, Best, Collip, Macleod y Noble estudiaron el efecto de la insulina sobre ciento cincuenta conejos normales; Rathery sobre 87 perros y Krogh sobre ratas, Penceau y Simonnet también lo han hecho en perros.

Se ha comprobado que como en el animal diabético, la insulina hace bajar la glicemia en el normal; pero en tanto que en aquél la lleva a su límite fisiológico, en el normal la separa de él, tanto más, cuanto mayor es la dosis inyectada.

La caída de la glicemia consecutiva a la inyección, es rápida primero, y después más lenta, y requiere ya menos de una hora, ya varias horas para alcanzar su valor más bajo. En seguida sube más lentamente aun, hasta alcanzar su nivel normal más o menos 8 horas después, pues a este respecto nada hay, preciso. Lo que si hay que notar, es que el grado de hipoglicemia en un instante determinado no dá necesariamente la medida de la

intensidad de la acción ejercida por la insulina en este mismo instante, pues hay totalización de los efectos producidos en los momentos anteriores; se concibe, pues, que la curva de la hipoglicemia no se superponga exactamente a la de intensidad de la acción» (Delezenne, Hallion y Ledebt).

Según Eadie, la acción de la insulina comienza inmediatamente, pero no alcanza su máximo sino al cabo de una hora a una hora y media, para desaparecer en seguida progresivamente y hacerse nula hacia la octava hora en general.

Vimos que en la diabetes experimental la baja de la glicemia por la acción de la insulina se debía a la restauración de la estabilidad del glicógeno, por una parte, y por otra, a la vuelta a la normal de la glicólisis; es decir, a mejor almacenamiento y a mejor combustión.

En el animal normal el mecanismo es más difícil de averiguar y parece que no corresponde ni a una ni a otra de las causas que intervienen en el diabético.

En efecto: Macleod ha comprobado que la inyección de insulina en estos animales no aumenta el glicógeno hepático ni el muscular, y piensa que el azúcar sanguíneo se convierte en otra substancia distinta del glicógeno (20). Dudley y Mairian lo encuentran claramente rarificado, y según Mac Cormick y O'Brien, la insulina impide la regeneración del glicógeno en el animal normal en ayuno. Sin embargo, Carrasco Formiguera y Puche (11) así como Collazo, Handell, Rubino y otros, no han encontrado diferencia esencial en la formación del glicógeno hepático en los animales normales o diabéticos bajo la influencia de la insulina.

Por otra parte, Eadie, Macleod y Noble han comprobado por distintos procedimientos que el poder glicolítico de la sangre de normales no aumenta por la adición de insulina, y Dixon, Eadie y Penbert, por sus investigaciones en perros y conejos, no encontraron, durante el descenso de la glicemia por la insulina, modificaciones apreciables que implicaran un aumento de la combustión de los hidratos de carbón, que indicara una intervención activa de los tejidos para hacer bajar la glicemia por este medio.

La disminución de la glucosa sanguínea y del glicógeno por la insulina, nos indica, pues, que hay diferencia en el modo de obrar de esta hormona en los animales normales y en los diabéticos; pero falta aun averiguar el significado de esta diferencia y el mecanismo por el que se lleva a efecto tal disminución.

Se ha dicho que la desaparición de la glucosa bajo la influencia de la insulina podía explicarse por su transformación en cantidad equivalente de ácido láctico, pero Servantie (88) no lo ha encontrado aumentado, sino igual y aun disminuido al dar insulina.

Cuando la dosis de insulina inyectada a un animal normal es excesiva,

la caída de la glicemia produce trastornos con manifestaciones exteriores, cuyo conjunto constituye el síndrome de hipoglicemia:

Se ven aparecer en el animal alternativas de excitación y depresión, primero, después, sacudidas bruscas en algunos músculos del cuello o de la cara. Finalmente, se presentan convulsiones generalizadas con intervalos de depresión progresivamente acentuada, que van sucediéndose hasta llegar al coma profundo con enfriamiento y pérdida de sensibilidad. Entonces el animal sucumbe a veces; otras se restablece paulatinamente y al día siguiente casi no parece haber sufrido trastorno alguno con la prueba a que ha sido sometido. Esto muestra que hasta los efectos más graves de la insulina son pasajeros.

Con pequeñas diferencias, son las manifestaciones antes citadas las que se presentan en el conejo en hipoglicemia, y las comprobaron Banting, Best, Collip, Macleod y Noble; en su gran mayoría, cuando el azúcar sanguíneo bajaba al rededor de 0.45 por mil; es decir, al tercio de su concentración normal (1.33 a 0.95 por mil en el conejo). Encontraron, además, que tales fenómenos desaparecían por inyecciones subcutáneas de suero glucosado, que obraba como antídoto; la levulosa, galactosa y maltosa tienen menor especificidad. La xilosa, arabinosa, lactosa y sacarosa inyectadas no neutralizan la acción de la insulina, y que los animales muertos por hipoglicemia presentaban una degeneración mucilagínosa peculiar, del tejido subcutáneo abdominal.

¿La hipoglicemia es la causa inmediata, necesaria y suficiente de las convulsiones?

No hay acuerdo a este respecto: así, mientras Delezeane y Hallion han visto convulsiones en conejos cuya glicemia era normal o casi, Rathery solo las ha observado una vez de 37 perros en los que la baja fué considerable. Delezeane cree por ello que la hipoglicemia no puede ser considerada como el único factor convulsivante y que parece que debe admitirse un trastorno del equilibrio hidrocarbonado en la célula nerviosa, trastorno que estaría bajo la dependencia del estado anterior de la célula y de las modificaciones del medio sanguíneo conjuntamente.

Heymans (37) ha encontrado que el tenor de glicógeno hepático en conejos muertos en hipoglicemia sin convulsiones, no varía mucho del normal, en tanto que está disminuido en los que mueren en convulsiones:

Para Joslin los síntomas en la hipoglicemia no solo se explican por esta. Parecen explicarse por la acumulación de alguna substancia tóxica. Es posible que algunos procesos oxidantes se depriman a tal grado, que las neuronas cerebrales sean afectadas de manera semejante a la asfixia.

Rathery cree que se trata de accidentes tóxicos debidos a la presencia en el preparado de substancias indeterminadas.

Collip ha demostrado que, aunque la insulina hace desaparecer la acidosis y la acetonemia en el diabético, puede, en cambio, producir las en el animal normal, cuando es administrada a dosis convulsivantes.

El hecho de que en su gran mayoría se presenten las convulsiones solo cuando la glicemia del conejo normal ha descendido a 0.45 por mil, sugiere a Macleod la idea de que el síndrome depende del descenso de la tensión en glucosa en las células de los tejidos. Que la cesación rápida de ellas por inyección intravenosa única o repetida de glucosa, constituye un argumento importante en favor de tal interpretación; y otro argumento también favorable, es que la inyección de adrenalina movilizandó glucosa hacia la sangre, hace cesar los efectos hipoglicemiantes de la insulina.

Chabanier tampoco acepta que las convulsiones sean efecto de impurezas, sino que se deben a la hipoglicemia, pues por grandes que sean, las dosis de insulina, aunque sea impura, cesan sus efectos si se inyecta dosis suficiente de glucosa, que es así, específica contra estos trastornos.

Más recientemente Foshay (27) opinó que el cortejo de síntomas y signos consecutivos a la administración de dosis masivas de insulina, no se asocia con la hipoglicemia *per se*, si no más bien con una *Citoglicopenia*, es decir, con un estado de empobrecimiento intracelular de glucosa, y por ello recomienda la determinación del azúcar de los hematíes como guta terapéutico, para darse mejor cuenta de la actividad fisiológica de la insulina.

49—CONSIDERACIONES ACERCA DEL FUNCIONAMIENTO ENDOCRINO DEL PANCREAS

De los datos obtenidos por la experimentación sobre animales a que he venido haciendo referencia, es posible sacar algunas enseñanzas respecto de la manera como el páncreas procede a emitir su hormona, para ejercer como conviene la función reguladora respecto de los hidrocarbonados que tiene encomendada, y que tiene por efecto mantener casi constante la proporción de la glicemia.

Es preciso que la secreción sea casi continua, puesto que, como sabemos, la hormona después de su introducción en la sangre, no determina sino efectos transitorios.

También es preciso que esta secreción sea desigual según los momentos, aumentado si el azúcar sanguíneo tiende a elevarse por cualquiera circunstancia; moderándose, si tiende a disminuir; en una palabra, oponiéndose a todas las fluctuaciones. Pero esta acción correctora no puede tener su efecto máximo inmediatamente; ni desaparecer, una vez ejercido tal efecto, inmediatamente, pues ya sabemos que dicha acción puede representarse por una curva progresivamente ascendente y progresiva y más lentamente descendente.

Delezenne, Hallion y Ledebt dicen que: «una cierta fugacidad de efecto por parte de la insulina, era cosa necesaria para permitir al páncreas ejercer mejor su función reguladora; por que si la hormona, después de su emisión, persistiera en la sangre, permanecería indefinidamente en la proporción máxima que hubiera alcanzado, y es claro que entonces la secreción pancreática cesaría de poder, aun deteniéndose completamente, adaptarse eficazmente a las necesidades fisiológicas que reclamarían una proporción menor, más baja. Es preciso, pues, que la insulina, una vez terminada su acción, desaparezca, se destruya o pierda su actividad de una manera u otra. Se encuentran trazas en la orina (salvo en animales despancreatectomizados); pero si se juzga según algunas investigaciones recientes de Banting, habría una parte que aun desaparecería en la sangre, o a lo menos perdería allí su actividad fisiológica, tomando una forma disimulada».

5º— NORMALIZACION DE LA INSULINA.

No habiendo podido ser obtenida la insulina, hasta ahora, en estado de cuerpo definido de composición constante, pues sus reacciones físicas y químicas y su naturaleza nos son desconocidas, y como las necesidades de la clínica requieren que se le dosifique aunque sea aproximadamente, esto se ha hecho aprovechando su actividad fisiológica.

Zuelzer, desde 1908, había reconocido la necesidad de dosificar la actividad de su extracto pancreático y llamaba «unidad de actividad» a la cantidad de extracto necesaria para impedir la glicosuria producida por un miligramo de adrenalina.

Los fisiólogos de Toronto aprovecharon sus investigaciones de la acción de la insulina sobre la glicemia de los conejos normales y por ellas establecieron la unidad-conejo, más conocida con el nombre de *unidad fisiológica*, que es:

«La cantidad necesaria de insulina que, inyectada subcutáneamente, reduce la glicemia a 0.45 por mil o produce convulsiones dentro de las cinco horas siguientes en un conejo de 2 kilogramos, en ayuno desde la víspera».

Esta fué la unidad de insulina admitida en un principio; pero habiéndose encontrado que había pacientes que requerían una dosis menor, la Sección de Higiene de la Liga de Naciones, adoptó una nueva unidad internacional (*Unidad Clínica*), que representaba un tercio de la cantidad de insulina requerida para bajar el azúcar sanguíneo de un conejo en las condiciones señaladas, al dintel convulsivo. La unidad clínica era, pues, la tercera parte de unidad fisiológica. La insulina preparada en Norteamérica de acuerdo con la unidad clínica era designada «Iletin H».

Posteriormente (noviembre de 1923), el Comité de la insulina de la Universidad de Toronto, con objeto de obtener una standardización, creó

una nueva unidad clínica 40% más fuerte que la anterior; de tal manera, que siete unidades de «Iletin H» corresponden a 5 unidades de «Iletin o insulina U», que es la que actualmente se usa.

La colecta de insulina es de 1.100 a 1.200 unidades de producto purificado por kilogramo de páncreas, según Best (7).

A pesar de las condiciones de uniformidad respecto a especie, peso y alimentación del animal elegido (conejo), al inyectarse una misma cantidad de una misma muestra de insulina, las reacciones desde el punto de vista de la glicemia, no siempre son semejantes y, a veces, son muy diferentes. por lo que se requiere probar cada lote de insulina en muchos conejos, para sacar un buen promedio de actividad. Esto hace la dosificación fisiológica delicada y laboriosa.

Macleod, Delezenne, Hallion y Ledbet, atribuyen las diferencias de acción a que antes se ha aludido, a desigualdad de las reservas de glicógeno en los distintos animales.

No obstante este defecto, por hoy irremediable, la normalización de insulina en esta forma, que se ha usado desde un principio, queda la misma; solo que la titulación fisiológica en el conejo es suplementada en la actualidad por pruebas clínicas preliminares con objeto de hacerla más segura, lo cual no impide a la insulina Lilly, una variación de 5 a 10 por ciento en el producto acabado, al ser lanzada al mercado. Es esta una de las razones por las que debe vigilarse el efecto de la insulina en el diabético.

Pretendiendo evitar variaciones, se ha propuesto emplear el perro y el cuy para la normalización de la insulina; pero en todas las especies se observan las mismas desigualdades de acción.

Desgrez, Bierry, Rathery (18) han encontrado en los perros normales:

1º—Que una misma dosis de insulina proveniente de un mismo lote de páncreas, produce en animales de peso vecino efectos diferentes;

2º—Que en un mismo animal, dosis simples o quintuples no producen efectos proporcionales.

3º—Que en animales de pesos diferentes, débiles dosis pueden a veces, determinar un descenso de glicemia mayor que la correspondiente a dosis mucho más elevadas.

Krogh ha propuesto la unidad-ratón, que evita las determinaciones de la glicemia, pues reposa sobre la proporción de animales en que una dosis dada de insulina provoca convulsiones, cuando han sido sometidos a un régimen determinado y mantenidos en medio caliente después de la inyección.

También se ha tratado de fijar la unidad, determinando la proporción de insulina necesaria para bajar una hiperglicemia provocada en un animal por administración de glucosa.

F. N. Allen (de Toronto) emplea el perro despancreatizado: determina el equivalente hidrocabonado de una insulina, averiguando la cantidad de glucosa utilizada con una dosis definida de esa insulina.

Por último, se ha tratado de determinar la unidad de insulina, según la dosis necesaria de esta para contrarrestar la acción hiperglicémica de la adrenalina o su acción hipertensora.

En definitiva, es aun el método primitivo que queda, a pesar de sus defectos, el más aceptado.

La insulina Lilly y la canadense, que además de ser normalizada por ese procedimiento es suplementada por pruebas clínicas, no se lanza al mercado si los síntomas convulsiones que produce una hiperdosis en el conejo, no son contrarrestadas por medio de la glucosa, cuyo efecto es el de un antídoto.

La fabrican en tres concentraciones: U-10, de la que 1 c.c. contiene 10 unidades; U-20, de la que 1 c.c. contiene 20 unidades y U-40 que equivale a 40 unidades por 1 c.c. Es suministrada en frasquitos de 5 c.c., que contienen, por consiguiente, 50 unidades de la primera, 100 de la segunda y 200 de la tercera.

El Insulyl Roussel es una insulina líquida, preparada según la técnica de Chabanier; 1 c.c. de esta insulina es igual a una unidad de Chabanier, equivalente a 8 unidades norteamericanas.

Para Desgrez, Bierry y Rathery (18) la titulación en «unidades» no ofrece ningún rigor para el uso terapéutico. Por ello han propuesto substituir a las unidades fisiológicas y clínicas por una evaluación ponderal que, según ellos, es más simple y exacta. Emplean su insulina, que es un polvo blanco, soluble, no higroscópico, exento de materias grasas y de sales.

Piazza (81) también emplea por peso su «insulina atóxica». Tiene la propiedad paradójica de elevar la glicosuria cuando se dá a dosis altas (5 centigramos).

Opinamos que, es más racional tomar por unidad una medida fisiológica que una medida ponderal, cuando se trata de un producto de constitución completamente desconocida.

EFECTOS CLINICOS

La insulina ejerce en el hombre diabético los mismos buenos efectos que en el animal diabético espontáneo o experimental: en efecto, corrige el metabolismo de las diferentes sustancias alimenticias acercándolo y aun llevándolo a la normal, mientras es mantenido el organismo bajo la acción de la increción pancreática dada en forma adecuada. En el hombre, como en el animal, la acción de la insulina es pasajera; sin embargo, después de un tratamiento prolongado se han visto mantenerse los efectos por más o

menos tiempo despues de suspensión de la droga, si el individuo continúa sometido a un régimen adecuado, que antes de inyectarse insulina no pudo soportar.

¿Este mantenimiento del efecto, a pesar de la suspensión, se debe a almacenamiento de la insulina inyectada, a regeneración del tejido insular lesionado o a un simple despertar de su función? Trataré de discutir esto al ocuparme del valor terapéutico de la insulina. Por ahora solo haré notar los efectos que clínicamente se han obtenido en el individuo diabético sometido a la insulino-terapia.

1º—METABOLISMO HIDROCARBONADO

Glicemia: desciende siguiendo una curva semejante a la observada en el perro pancreatetectomizado: alcanza su máximo de $\frac{1}{2}$ a 3 horas después de inyectada y, generalmente, vuelve a su valor inicial 8 horas después de la inyección. Sin embargo, como puede observarse en los reportes de los casos que presento, cuando el tratamiento se prolonga, hay un descenso mediato y progresivo de la glicemia, pues las determinaciones en dichos casos siempre fueron hechas en ayunas y, por consiguiente, lejos de la influencia de los alimentos y más lejos aun de la acción de la insulina. Hecho en estas condiciones, es una de las mejores maneras de darse cuenta del progreso obtenido con el tratamiento.

Hay que hacer notar que una misma dosis de insulina está lejos de causar un mismo descenso de la proporción de glicemia. Las glicemias altas, parecen ser las más sensibles, relativamente.

Una hiperdosis de insulina puede determinar el síndrome hipoglicémico, que, si no es tratado a tiempo, puede llevar hasta la muerte. De él me ocuparé en la parte relativa a accidentes del tratamiento.

Glicosuria: Disminuye o desaparece, y esto está en relación con la alimentación y la dosis de insulina; con el valor de la glicemia y con la disminución de la permeabilidad renal a ella, que eleva la insulina. Mientras mayor es esta permeabilidad renal a la glucosa, la glicosuria es menos influenciada por la cura de insulina. Cuando tal permeabilidad no es acentuada, la insulina puede, probablemente por modificación de ella, influenciar la glicosuria de manera notable a pesar de una glicemia cuyo valor esté sobre el dintel glicémico de la glicosuria, anterior a la aplicación de la insulina. A mi juicio; creo que esto ocurre cuando se dan dosis masivas, relativamente, de insulina. Hay veces que se observan efectos paradójicos de la acción de la insulina sobre la glicosuria: la glicosuria permanece sin variar o aumentar después de la comida en que se puso la inyección, y, desaparece, en cambio, después de otra comida dada 6 u 8 horas sin inyección. (Véanse reportes).

Poliuria: La diuresis disminuye hasta un límite normal y aun a veces un poco por abajo de él. Esto está en relación con la mejoría de los síntomas anteriores, y para Gigon, además, con la acción que ejerce la insulina sobre el riñón, haciéndolo menos permeable al agua y a las sales. Cree que a esta acción se deba la aparición de edemas en algunos casos.

Polidipsia. Desaparece por la mejoría de los síntomas anteriores y a su vez mejora la poliuria.

Tolerancia hidrocarbonada y glucósica: Las aumenta considerablemente la insulina al grado de llevarlas a la normal y aun sobre la normal. Esto último no debe perseguirse, porque, además de no ser necesario, tiene inconvenientes que veremos después. Este aumento de tolerancia glucósica es consecuencia de mejor almacenamiento y mejor utilización que, a su vez, mejoran la glicemia con sus consecuencias.

Cociente respiratorio: La mejor utilización de los azúcares, que por la insulina puede llegar a la normal, eleva en general el cociente respiratorio y lo acerca a la unidad.

2. — METABOLISMO DE LAS GRASAS

Hiperlipemia: Disminuye en general y la disminución persiste más que la de la glicemia. La lipemia lipídica es menos influenciada por la insulina que la de las grasas neutras. Sin embargo, Labbé, Tamalet, Nepveux, Heitz, Chabrol y Rist han comprobado que la colesterinemia que permanece alta, a pesar de un buen régimen, disminuye a la normal (1.50 por mil) por la cura de insulina.

Chauffard, Brodin y Tovanovich han visto desaparecer un xantoma nodular típico después de un mes y medio de insulino-terapia y bajar la hipercolesterinemia, la hiperlecitinemia y la hiperlipemia de grasas neutras.

Acetonemia y Acetonuria: Son disminuidas rápidamente y desaparecen pronto en el diabético por acción de la insulina.

La vuelta a la normal de la lipemia y la desaparición de la acetonemia y acetonuria, indican mejoría del metabolismo graso por mejor utilización (combustión) de sus componentes.

Para Monsenthal, Rathery, Delezenne, Hallion y Ledebt, Fonseca, y la mayoría de los autores, la influencia de la insulina sobre el metabolismo de las grasas, parece ejercerse indirectamente por mejor utilización de los hidrocarbonados, pues «las grasas arden en la llama de los hidratos de carbón».

Pero hay casos en que tal interpretación no es suficiente y hay lugar a admitir, como han observado Labbé, Nepveux, Lambru y Vidal y sus colaboradores, una acción directa y a veces electiva de la insulina sobre la formación de los cuerpos cetónicos, en tanto que la glicosuria apenas si es influenciada. Esta acción disociada se observa mejor en diabéticos fuerte-

mente glicosúricos sometidos a débiles dosis de insulina. Tales observaciones parecen indicar según Widal, Abrami, Weill, y Laudat, «que en el organismo de los diabéticos sobrecargado a la vez de azúcar y cuerpos acetónicos, la insulina parece ir primero al más peligroso, atacando de manera preponderante y a veces aun exclusiva a las sustancias cuya acumulación en los humores constituye el principal peligro, es decir, la acetona y sus derivados».

Para Labbé, la mejora del metabolismo de las grasas parece resulta de la acción directa de la insulina y no de una acción que se ejerce por intermedio de una modificación del metabolismo hidrocarbonado.

La acción, si no directa y electiva, sí cuando menos perfectamente manifiesta de la insulina sobre los cuerpos acetónicos, nos explica el éxito que se obtiene con su empleo en la mayoría de los casos de acidosis, precoma y aun de coma diabéticos. Entonces, además de la desaparición de tales cuerpos, la reservas alcalinas vuelven a la normal, así como la tensión del O_2 alveolar.

Gigon cree que la insulina en tales casos desvía la concentración iónica hacia el lado del alcalí, en tanto que la glucosa lo hace hacia el lado del ácido.

Para Collazo (12) la carencia de glicógeno en el hígado, produce automáticamente la aparición de cuerpos cetónicos en la orina; la introducción de hidratos de carbono detiene la acidosis, pero a condición de que sean capaces de formar glicógeno. La insulina haciendo capaz al organismo del diabético de formar glicógeno, evita y combate la acidosis.

3º—METABOLISMO DE LAS PROTEINAS

Los trastornos de este metabolismo que se observa sobre todo en los casos graves de diabetes, y que se traducen por aminoaciduria, acetonuria (sabemos que 46% de proteínas pueden convertirse en cuerpos quetógenos) y marcada amoniuria, desaparecen por acción de la insulina.

Oimsted y Kahn dicen que: «uno de los efectos más notables de la administración de la insulina es el producido sobre el balance nitrogenado que se restablece rápidamente aun en los casos graves».

Para Koudriavtzeva, «la insulina, aumentando el poder celular de utilización de los hidrocarbonados, preserva las proteínas y reduce sus gastos al mínimo».

Como se ve, todos los metabolismos, primitiva o secundariamente alterados en el diabético, son modificados por la insulina y llevados directa o indirectamente a un estado normal o sensiblemente normal.

Para Rathery y muchos otros autores, «la acción de la insulina pone en evidencia las influencias recíprocas de las diversas funciones fisiológicas».

Su influencia sobre la acidosis y el equilibrio azoado, no es en realidad sino el corolario ineludible de la elevación de la tolerancia hidrocarbonada».

Para Alboukrec y Labbé, «solo hay concomitancia, pero no dependencia entre trastorno glicorregulador, graso y azoado».

«La insulina representa una hormona compleja capaz de ejercer su acción no solo sobre el metabolismo de los hidrocarbonados, sino también sobre el de las grasas y los azoados simultáneamente».

Por fin, para Allen «todavía está por averiguar si la insulina guarda relación directa con el metabolismo total o si solo tiene una relación específica con la asimilación de la glucosa y únicamente secundaria o indirecta con el metabolismo de los otros alimentos».

Polifagia: Disminuye considerablemente por mejor aprovechamiento de todos los componentes de la ración alimenticia.

Otras molestias: Como prurito pertinaz, infecciones fáciles, neuralgias, erupciones, etc., se ven desaparecer fácilmente, de una manera general, bajo la acción de la insulina y como consecuencia del descenso de la hiperglicemia.

4º—ESTADO GENERAL

Como consecuencia directa de un aprovechamiento normal de los componentes de la dieta, el enflaquecimiento cesa y se nota aumento de peso que a veces es rápido, aunque sin que intervenga retención de agua y formación de edemas aparentes. Este cese de desnutrición aumenta las fuerzas físicas del paciente y le permite desempeñar trabajos que por el solo régimen no hubiera podido hacer, por la astenia, a veces profunda de estos enfermos. Sienten euforia. Su estado psíquico cambia, y en general es más alegre y optimista y su capacidad intelectual vuelve a la normal o mejora. Según Olmsted y Kahn la vuelta del poder sexual es también aparente en el hombre.

Menstruación: Joslin ha visto restablecerse la menstruación suspendida en 4 diabéticas que aun no llegaban a la menopausa, al someterse a la Insulinoterapia. Probablemente se debió esto al mejoramiento del estado general de tales enfermas.

5º EQUILIBRIO HIDRICO DE LOS TEJIDOS.— HIDREMIA.

La insulina es capaz y con frecuencia, de determinar cambios súbitos en el equilibrio hídrico de los humores y tejidos del diabético.

Como estos cambios no los puede revelar ni la variación del peso, ni el examen clínico, Widal, Abrami, Weill y Laudat, hicieron su estudio por la refractometría. En el curso de 19 curas de Insulina, nunca encontraron concentración sanguínea, sino por el contrario, 15 veces hubo dilución. Esta di-

lución sanguínea, verdadero edema de la sangre, presenta en general tres caracteres: *su rapidez de aparición* (desde las 24 a 48 primeras horas de la cura); *su intensidad* (la albúmina del suero puede disminuir desde 91 hasta 50 gms), y *su duración* (persiste y aun llegar a aumentar a pesar de cesar el tratamiento).

Estos hechos, aunque frecuentes, no son constantes, lo cual dificulta su interpretación.

La dilución sanguínea coincide, a veces, con aumento de peso y formación de edemas, que son raros; pero no hay paralelismo obligado entre la dilución sanguínea consecutiva a las inyecciones de insulina y la retención total de agua en el organismo; puede no aumentar el peso. Parece, pues, que la acción de la insulina pueda consistir, en algunos casos, en un desalojamiento del agua tisular más bien que en una verdadera retención. Estos estudios, dan menos valor a la hipótesis de Gigon que atribuye a la insulina una acción sobre el riñón al que haría menos permeable no solo a la glucosa como admitimos con De-Meyer, sino también al agua y a las sales, a lo cual se debería la formación de edemas.

6º TENSION ARTERIAL.

A menudo se ha visto descender la tensión arterial por la acción de la insulina en los diabéticos hipertensos. Para Klemperer y Strisower el efecto es lento y la presión llega a su mínimo a las 2 horas. En los diabéticos con presión normal el descenso solo fué de 5 a 15 mm. de mercurio, lo que puede corresponder a límites fisiológicos. En los casos que a la vez tenían nefritis crónica hipertensiva, no disminuyó la hipertensión.

Von Noorden ha visto disminuir la hipertensión y los trastornos que de ella dependen, al mismo tiempo que la hiperglicemia y la glicosuria.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

I.— La insulina no se aplica indistintamente a todas las formas clínicas. Blum distingue la indicación vital en que la Insulinoterapia se impone, de la indicación relativa de las formas benignas de diabetes.

Enumeraré en orden decreciente de importancia, según se admiten hasta hoy, las indicaciones del empleo de la insulina:

1º—*Los estados precomatosos y el coma* mismo imponen de manera absoluta el empleo de la insulina. Con ella, se asiste a verdaderas resurrecciones en algunas horas. Ningún medicamento permitía hasta ahora semejante resultado. Veremos adelante, que los resultados son tanto más eficaces, cuanto menos avanzados están tales estados y cuanto más rápida y enérgicamente se interviene.

2ª—*Diabetes consuntiva* en todas sus formas. Desde que un diabético elimina cuerpos acetónicos y la ración de mantenimiento, no puede ser prescrita, debe recurrirse a la insulina. Estos casos de diabetes graves, son para Chabanier y sus colaboradores, la verdadera indicación de la insulina, más interesante aun que en el caso de coma, que considera como indicación formal de su empleo.

3ª—*Diabetes infantil* con o sin desnutrición. Se sabe que la diabetes juvenil generalmente es maligna o evoluciona progresivamente a la gravedad y a la muerte. Por otra parte, encontrándose el paciente en periodo de desarrollo, requiere un régimen que no le es posible tolerar ni en cantidad ni en calidad. La insulina permite la ingestión y aprovechamiento de tal régimen, el crecimiento del individuo y evita en parte la evolución de la enfermedad.

4ª—*Toda infección* complicativa exige el empleo de la Insulina. Sabemos que las infecciones ejercen marcado mal efecto sobre la tolerancia glucósica y sobre la acidosis en el diabético, así como sobre la evolución de la enfermedad. La insulina aminora y aun evita esta acción perjudicial cuando se interviene en tiempo oportuno.

5ª—*Las intervenciones quirúrgicas* en los diabéticos requieren el empleo de la insulina, que evita por una parte la acidosis que puede desencadenar el traumatismo operatorio, y por otra parte baja la glicemia, favoreciendo así la evolución de las heridas y disminuyendo el peligro de la infección.

6ª—*En la diabetes complicada de embarazo*. Permite la evolución normal de éste, hasta el parto, por acercamiento al estado normal de la embarazada, y evita la acidosis.

7ª—*En la diabetes complicada de nefritis azotémica*, pues permite aumentar el abastecimiento en hidrocarbonados, manteniendo el equilibrio metabólico con una cantidad mínima de proteínas y buena dosis de grasas.

8ª—*En algunos casos de diabetes simple* en que el régimen a pesar de bajar la glicemia y abolir la glicósuria, permite persistir síntomas molestos tales como prurito, algias, diviesos, lesiones retinianas de origen diabético, etc.

9ª—En los casos de diabetes simple en que la dieta no suprime la glicosuria completamente y quebranta la moral de los enfermos.

II.—Poco o nada se ha escrito acerca de contraindicaciones del uso de la insulina. Creo, sin embargo, que deben tomarse como tales, las que enseguida enumero, también en orden decreciente de importancia.

1ª—Los casos de *diabetes complicada de nefritis hidropígena*, pues sabemos que la insulina aumenta la tendencia a la retención de agua.

2ª—Las diabetes en *cardiópatas en periodo de asistolia*, por la razón antes señalada.

3ª—Las «*diabetes renales*». Se comprende que aquí más que una contraindicación, se trata de una cuestión de diagnóstico; pues hemos dicho ya lo que entendemos por diabetes, y la llamada «*diabetes renal*» no es sino una disminución de permeabilidad renal a la glucosa, sin hiperglicemia, ni trastorno del metabolismo (*).

4ª—En la *diabetes simple sin complicaciones*, está contraindicada absolutamente la insulina, según Rathery. En estos casos basta un régimen equilibrado para suprimir todos los síntomas. No es, en realidad, una verdadera contraindicación; es que en tales casos su uso es innecesario.

La *tuberculosis* se creyó en un principio, según las observaciones de Blum y algunos otros autores, que fuera una contraindicación al empleo de la insulina. Este criterio se ha rectificado, según veremos después.

Además de las indicaciones y contraindicaciones de orden estrictamente médico quirúrgico, debemos tener en cuenta las de orden económico, pues como justamente hacen notar Fitz y Murphy, hay diabéticos para quienes la insulina es una necesidad y aquellos para quienes es un lujo.

Los primeros son comprendidos dentro de las indicaciones médicas que antes he enumerado y a los que no debe vacilarse en recomendar que tomen la insulina aun a todo costo, pues puede salvarles la vida y casi siempre representa una buena inversión económica, ya que les rinde un dividendo crecido en vitalidad y fuerzas, que les permite además, reponer, y con creces, lo gastado, sobre todo ahora que cuesta tan poco el medicamento.

La insulina es, en cambio, un lujo, para los enfermos con diabetes ligera.

«Es un adelanto maravilloso en el tratamiento de la diabetes; pero no hay que abusar de él» dicen los autores antes citados.

El mejor uso económico de la insulina será el del médico conservador, que ahorra dinero a la mayoría de sus diabéticos, manteniéndolos aglicosúricos y en buen estado, sin el trastorno y gasto que entraña el medicamento, pero que lo tiene en reserva para utilizarlo en los casos más graves y en las cantidades que precisen para obtener resultados bien definidos».

TECNICA DE LA INSULINOTERAPIA

1º—REGIMEN ALIMENTICIO

De acuerdo con la Escuela canadense y la mayoría de los autores, hemos admitido como básico para la institución de la Insulinoterapia en la

(*) Es interesante establecer bien el diagnóstico, pues hay casos como el descrito por Levy Solol, Weill y Laudat (57) de una mujer embarazada en que además de glicosuria marcada, ligera acetonuria y antecedentes (padre y tío diabéticos) había hambre intensa, coincidiendo todo esto, sin embargo, con hipoglicemia más marcada (0.60 x mil) sobre todo en el momento en que el hambre era más intensa.

diabetes, el establecimiento de un régimen adecuado y, sobre todo, controlado: lo primero, para que el paciente alcance los mayores beneficios; lo segundo, porque es necesario equilibrar el régimen con el medicamento—pues insulina y glucosa total del régimen deben estar en estrecha relación; Ya hemos visto las ventajas que en cuanto a la enfermedad puede proporcionar un buen régimen por si solo; esas ventajas serán mayores cuando a dicho régimen se agregue la insulina, si es necesario.

Hay autores que para iniciar la Insulinoterapia, dan previamente un régimen estricto, con el fin de lograr aglicosuria por el solo, aunque después lo enriquezcan y den insulina.

Otros como Chabanier, Lobo-Onell y Lebert, dan desde luego un régimen rico en sus componentes y en calorías, metabolizando la glucosa que, naturalmente, se pierde en estos regímenes, con insulina.

La cuestión del régimen no es indiferente; y si perjudicial es la desnutrición —que ya no tiene razón de ser—, más perjudicial es la sobrenutrición, tanto por ~~lo~~ que se refiere al porvenir de la enfermedad; como en lo referente a las necesidades de insulina que son mayores, mientras mayor es la amplitud del régimen inicial, como lo habían ya observado Allen, Johnson, Sherrill y otros más.

Por esto mismo, Banting, Campbell y Fletcher, someten a sus enfermos a un régimen inicial que solo cubra sus necesidades calóricas de reposo por 8 o 10 días, durante los cuales es observado y determinada su tolerancia total de glucosa. Si persiste la glicosuria, dan insulina hasta alcanzar un régimen de mantenimiento o de acuerdo con las necesidades energéticas del paciente.

Tal procedimiento requiere lo que tanto recomiendan los médicos canadenses, norteamericanos y algunos franceses: el internamiento del enfermo, de dos a cuatro semanas, en una casa de regímenes donde se le encame al principio, se le observe y se le eduque a la vez en cuestiones de diética, insulina, inyecciones y análisis.

Como desgraciadamente no existen entre nosotros tales establecimientos, los enfermos tienen que ser tratados en su hogar. Sigo yo por ello un procedimiento preparatorio, que difiere un poco del de Banting, sin dejar de ser, por lo demás, a mi juicio, perfectamente racional. Esquemáticamente, consiste en lo siguiente:

En primer lugar, determino la glicemia en ayunas y la glicosuria de 24 horas, con un régimen conocido, (de preferencia) o desconocido. Los datos obtenidos nos sirven para confirmar el diagnóstico; (eliminar la «diabetes renal») para darnos ligera idea de la gravedad del caso (solo la prueba de tolerancia glucósica, dá una verdadera idea de la gravedad) y como referencias iniciales.

En seguida doy a mis enfermos, desde luego, un régimen equilibrado, es decir, un régimen que supuesto totalmente catabolizado, *satisface su equilibrio azoado y cetónico y cubre sus necesidades calóricas, sin estar encamado el paciente.* Tal régimen lo calculo de acuerdo con los procedimientos de Hannon y Mac Kann o de Campbell (85). Un régimen así calculado (y 20% más sobre su metabolismo basal, por no estar encamado el enfermo), puede ya considerarse como un régimen de mantenimiento y tiene por ello la ventaja de poderse sostener por tiempo indefinido sin variación, a no ser que nuevas necesidades energéticas así lo requieran.

Después de estar el enfermo sometido a este régimen, de cuatro a siete días, tiempo suficiente para lograr un equilibrio en los cambios metabólicos, y obtener, hasta cierto punto, constancia en la glicemia y la glicosuria, determino nuevamente éstas, con objeto de ver las variaciones que sufrieron con el régimen: Si la glicemia es fácilmente influenciada y si la glicosuria persiste. Obtenidos estos datos, podemos decir que termina el período preparatorio de la Insulinoterapia y que ya se puede iniciar la aplicación de la insulina tomando como base los valores obtenidos en cuanto a glicemia, glicosuria, cetonuria y tolerancia glucósica.

2º—VIAS Y FORMA DE ADMINISTRACION

La insulina generalmente se dá en inyección hipodérmica.

Solo en los casos que requieren obrar pronto e intensamente se dá por vía intravenosa. Los autores canadenses recomiendan evitar alcanzar los músculos con el líquido, porque determina en ellos lesiones. Sin embargo, Chabanier dá y recomienda dar su insulina, que también es líquida, en inyecciones intramusculares.

Como en la mayoría de los casos los tratamientos son prolongados y a veces requieren más de una inyección por día, haciéndose molesto para el paciente seguir la vía parenteral, se ha buscado otra manera de administración pero sin resultados.

Banting y Best, Murlin, Zutter, Alben y Tijert Levy y Cordier (56), lo han dado por vía digestiva: comprobaron que la pepsina y tripsina la destruyen rápidamente. Dada acidulada al 0.1-1.2 por ciento por tubaje duodenal, se absorbe en corta cantidad y puede hacer bajar el azúcar. Hecha ingerir cubierta de sustancias que solo se disuelven en el intestino, dá buenos efectos, pero no constantes.

1º—Mendel (69) ha dado la insulina en aplicación perlingual (tabletas), pero ha requerido dosis tres veces mayores que las necesarias por vía hipodérmica. Gjerst (33) por administración bucal de insulina, ha llegado a producir hipoglicemias en diabéticos jóvenes.

Labbé la ha dado por el recto en supositorios, a fuertes dosis, pero sin resultados favorables.

Mills y Fisher han visto elevación de la glicemia cuando hacen ingerir insulina «per os».

También se ha dado por vía vaginal (292), saco escrotal e insuflaciones nasales, sin buen resultado

2º—Robidschek (87) ha visto buenos efectos dando insulina en inhalaciones, pero el método es derrochador e incierta la posología. Gansslen (30) empleando un inhalador especial, y 80 a 50 unidades ha seguido esta misma vía, viendo bajar regularmente la glicemia en las horas siguientes. Preconiza este método como medio para aplicar en casa por el mismo enfermo en la cura de mantenimiento, y dice que sería así posible dejar al enfermo perpetuamente bajo la acción del medicamento y no habría que temer accidentes de hipoglicemia por introducción brusca de insulina en el organismo.

Nitzescu (87) ha visto que la inyección intrarraquídea de insulina, no produce a menudo ningún efecto hipoglicemiante. Para que éste se produzca son necesarias fuertes dosis. No sabe si atribuir esto a que la insulina no pase a la circulación general o a que la hipófisis por su secreción intrarraquídea neutralice su efecto hipoglicemiante.

Walgreen ha tratado algunos casos, dándola en unguento. Ha encontrado que se absorbe por la piel intacta, sobre todo de los niños, pero que el tratamiento percutáneo requiere dosis diez veces mayores que por vía subcutánea.

En fin, Muller y Corbitt la han empleado en conejos por vía intradérmica y han encontrado que así el efecto es considerablemente prolongado. No sé que se haya empleado hasta ahora esta vía en el hombre, pero creo que tiene el inconveniente de producir ardores quemantes, como se observa a veces en las inyecciones superficiales.

Así pues, a pesar de las molestias, queda la vía subcutánea como vía de elección, pudiendo emplearse, como Chabanier lo hace, la intramuscular con su insulina.

Bowis y Robinson (58) han observado degeneración muscular por inyecciones intra-musculares.

La técnica de estas inyecciones es la conocida comunmente, solo que se redoblarán las precauciones en cuanto a asepsia, tanto de la jeringa y agua, como del operador y del lugar en que se va a hacer la inyección. Generalmente no es dolorosa. Para tomar la insulina se deja una cámara de aire en la jeringa, equivalente al volumen del líquido que se va a sacar del envase.

Supongamos que se necesita sacar 20 unidades: se dejará una cámara de 1 c.c. si se trata de insulina U-20 de Lilly, o 2 c.c. si es de U-10. Se limpia con tintura de yodo o alcohol la tapa de caucho del frasquito continente y se atraviesa con la aguja. Se invierte el frasco y expulsa hacia él, el aire de la jeringa: la insulina penetrará entonces a la jeringa en igual volumen que el aire que antes contenía. Se aplica entonces la inyección.

Existen en el comercio jeringas con graduación especial, que indica las unidades de insulina U-10 y U-20. Cuando la dosis por inyectar es menor que 10 unidades, aconsejo emplear jeringas de las que se usan para tuberculina, que permiten una medición más precisa y evitan desperdiciar el medicamento.

Hay que cambiar constantemente el lugar de la inyección para no poner varias seguidas en el mismo sitio, pues cuando esto ocurre, la piel presenta mayor resistencia a la introducción de la aguja.

3º—DOSIS DE INSULINA Y SU RELACION CON LAS COMIDAS

Hemos visto ya las conclusiones que podían sacarse acerca del funcionamiento endocrino del páncreas y la manera cómo provee de su secreción al organismo. La forma ideal de administrar la insulina al diabético sería aquella que más se acercara a la manera como lo hace el páncreas en el individuo normal: dando una cantidad continua que aumenta en los momentos de mayor necesidad.

Como esto es, por una parte, difícil, y por otra sería muy molesto para el paciente estar recibiendo inyecciones frecuentemente en el mismo día; y como, además, tal cosa será necesaria en aquellos individuos de diabetes grave y tolerancia glucósica nula o negativa (como ocurrió en cierto período en el caso número 12, en que hubo una verdadera «fulminación» del páncreas), casos que en realidad no son muy frecuentes, ya que la mayoría tiene aun cierta tolerancia glucósica propia; lo que hay que hacer, es ayudar al páncreas en los momentos en que el trabajo que tiene que realizar sobrepasa sus posibilidades, durante la digestión. Dada entonces la insulina, tiene la ventaja de facilitar el almacenamiento del azúcar absorbido y de favorecer la combustión de la glucosa durante seis a diez horas, período de su acción. Así pues, la inyección debe ser practicada poco antes de las comidas (15 a 45 minutos a lo más), por dos razones: Primera, porque el organismo reclama un suplemento de insulina para utilizar los alimentos. Segunda: porque la hiperglicemia «post-prandial» se opone a la hipoglicemia insulínica y disminuye el peligro de la aparición de tal síndrome con sus consecuencias.

El número de inyecciones es variable: puede ser una sola al día o varias (una con cada alimento), dependiendo esto de la cantidad de insulina que requiera el caso; pues ésta, varía con la gravedad, las infecciones, las acidosis, el ejercicio que tenga que hacer el enfermo, el peso, la alimentación y la actividad del producto.

Allen generalmente la dá en tres inyecciones cuando son 18 o más unidades las que se requieren y en los casos graves dá una cuarta inyección por la noche.

Labbé (46) cuando son necesarias 5 u. fisiológicas las dá en una inyección, pero cuando son 15 a 20, aconseja darlas en varias inyecciones «para evitar lanzar dosis masivas en la circulación y provocar accidentes de hipoglicemia».

Cheinisse aconseja dividir la cantidad en dos inyecciones cuando es mayor de 10 unidades, otros la dan en una sola, cuando no pasa de 15 unidades.

Si una inyección diaria es molesta para el paciente, se comprende que la molestia es mayor cuando son más de una. Por ello trato de reunir en una de las comidas, de preferencia en la mañana, si nó, aunque sea al medio día, la mayor parte de los hidrocarbonados del régimen calculado, para procurar, en lo posible, dar el total de insulina en una sola inyección al día.

Allen no es partidario de esta manera de proceder y dice: «Me parece falaz la teoría de que pueda agregarse a una sola comida todo el alimento en exceso de la tolerancia del enfermo y administrar la insulina en una dosis, antes de dicha comida, porque solo se usan en realidad una pequeña parte del alimento durante la digestión. La mayor parte se almacepa, y la tarea de utilizarlo recae entonces sobre el páncreas del paciente en el momento en que no hay insulina que lo apoye. Lo que sucede con una sola dosis, es probablemente que el páncreas descansa por completo durante algunas horas y luego tiene que soportar la carga sin ayuda durante el resto del día».

Yo aconsejo a mis enfermos, cuando su tolerancia glucósica no permite obtener aglicosuria con una sola inyección dada al medio día, en que es costumbre entre nosotros tomar la comida más abundante, que procuren tomar la mayor parte de su alimento, al que precederá la inyección de insulina, a las 9 horas, por ejemplo; otra comida menos fuerte a las 14 horas, y el resto de la dieta calculada, más ligero aun, a las 18 horas. En esta forma puede observarse aglicosuria con una sola inyección y tal vez con el menor gasto de Insulina.

Por lo demás, creo que sea racional proceder en esta forma, por que aun suponiendo que la mayor parte del alimento ingerido con la inyección se almacene como dice Allen, de todas maneras se utiliza desde luego una parte de él, y otra parte, seguramente la mayor, se utiliza durante el perío-

do de acción de la insulina (8 a 10 horas) que separa a la primera de la última comida. Además es casi siempre este período (de las 9 a las 18 horas) el de mayor actividad del individuo y, por consiguiente, aquel en que sus necesidades calóricas son mayores y en que por consiguiente las combustiones (de glucosa sobre todo) son más intensas. Así es que, a mi juicio, el páncreas descansa en esta forma durante la comida mayor, en el intervalo que separa a esta comida de la segunda, durante la segunda y muy probablemente en el intervalo entre la segunda y tercera comida y durante ésta; y no recae sobre él en realidad más tarea, que la tenga que verificar para hacer que los alimentos almacenados cubran las necesidades calóricas de la noche y la madrugada, es decir, las necesidades calóricas del reposo, lo cual puede hacer las más de las veces, sin que propiamente signifique para su endofuncionamiento una sobrecarga.

Cuando la inyección es dada con la comida mayor al medio día, generalmente persiste ligera glicosuria que corresponde al alimento de la mañana siguiente, en los casos que la tolerancia glucósica total es muy baja. Esta ligera glicosuria, llega a hacerse desesperante por su persistencia y por que hace que se fuerce, considerablemente, la dosis del medio día, para llegar a hacerla desaparecer. En tales casos, si no es posible vigilar de cerca al paciente, es preferible dar otra inyección por la mañana. Esta glicosuria desaparece a veces por sí sola, después de algún tiempo de insulino-terapia, por aumento de la tolerancia glucósica; pero hay que tener en cuenta el mal efecto que causa a los enfermos el saber que, a pesar de la insulina, tienen azúcar en la orina.

Ya vimos que se aconseja dar más de una inyección cuando la dosis sea mayor de 15 unidades.

Arreglando las comidas en la forma que he indicado, creo que se balancean hiperglicemia alimenticia y hipoglicemia insulínica, evitándose así cambios bruscos y peligrosos. No he tenido accidentes dando en una inyección 20, 30, 40, 50, 60 y hasta 70 unidades de insulina Lilly, como puede verse en los casos clínicos que presento; sin embargo, estas últimas dosis, las considero de excepción y requieren una vigilancia estricta. Creo que cuando la dosis total requerida sea de 30 unidades, puede darse, en general, sin peligro, en una sola inyección, con un arreglo semejante de las comidas, pero requieren mayor vigilancia. De todas maneras, debe instruirse al paciente acerca de los síntomas de hipoglicemia y de la manera de combatirlos en un caso ofrecido.

MÉTODOS DE DOSIFICACION.

¿Por qué cifra de unidades debe comenzar la aplicación de la insulina?
En cuanto a la dosis inicial, es muy difícil de establecer de antemano

cual es la suficiente para abolir la glicosuria, que a la vez sea segura respecto de la hipoglicemia.

La titulación variable y el factor personal, son las principales causas que hacen imposible dar el número preciso, pues como dice Chabrol: «existen tantas variantes en la posología de la insulina, como existen diabéticos y manifestaciones de diabetes». Para Mac Cann, Hannon y Dodd: «cada sujeto responde a su manera a la medicación insulínica».

Para Sherril: no hay una escala constante de dosificación de la insulina para la asimilación de una cantidad dada de hidrocarbonados. Varía mucho la proporción entre los gramos de glucosa y las unidades de insulina, no solo en distintos pacientes, sino también en el mismo paciente en condiciones distintas».

«No existe dosificación de insulina para la anulación de una cantidad determinada de hidrocarbonados, ni tampoco proporción alguna entre la cantidad de azúcar y las unidades de insulina. Existe tan solo una *dosis óptima*, que debemos saber alcanzar». Esta dosis óptima es esencialmente variable con los diversos individuos.

Se ve por esto, que es en realidad a tanteos como debemos proceder. Sin embargo, es necesario tener una guía, aunque sea esquemática, para proceder.

A dos métodos fundamentalmente pueden reducirse todos los propuestos:

1º—Con disminución cotidiana de la ración y aumento de la dosis de insulina hasta aglicosuria, y después aumento de dieta e insulina a la vez, hasta cubrir el requerimiento calórico, y

2º—Con régimen fijo e insulina en cantidad variable, aumentando la dosis hasta aglicosuria y después aumentando ración e insulina, si es necesario.

El primer grupo lo forma el método de Joslin, quien procede de la siguiente manera:

Primer día, primera dieta de prueba de su tabla de regímenes (35) e inyección de una unidad de insulina antes de la primera comida; dos antes de la segunda y tres antes de la tercera.

Segundo día: segunda dieta de prueba e inyección de 4 unidades antes de la primera comida, cinco antes de la segunda y de la tercera. Si aun hay glicosuria, sigue inyectando cinco unidades antes de cada comida y avanzando en los números de sus dietas de prueba, hasta lograr aglicósuria. Tan pronto como se comprueba ésta, dá una dieta de mantenimiento que contenga el equivalente de hidratos de carbono tolerados y desde entonces aumenta dieta e insulina hasta dar calorías suficientes para cubrir las necesidades del paciente.

Es un método que desazucara de una manera relativamente rápida, acortando el internamiento institucional, donde se emplea y, por consiguiente, los gastos. Para el tratamiento en el hogar debe emplearse con mucha cautela: su éxito depende de los exámenes frecuentes de orina, para suspender, inmediatamente que se logre aglicosuria, la disminución de la ración y el aumento de la dosis;

El *segundo grupo* comprendé dos procedimientos, que tienen de común partir de un régimen fijo, ora suficiente para cubrir las necesidades calóricas de un enfermo no encamado; o bien, solo lo necesario para su metabolismo basal, o una dieta más restringida. Lo interesante es no variar el régimen mientras no haya aglicosuria.

En el primer procedimiento se empieza con dosis de 1 a 2 unidades inyectadas antes de cada comida, y se va aumentando gradualmente hasta lograr aglicósuria. Entonces se aumentan ración e insulina paralelamente si es necesario, hasta cubrir los requerimientos calóricos del enfermo.

En el segundo procedimiento se toma en cuenta el valor de la glicosuria obtenido al finalizar el período preparatorio de la Insulinoterapia, y se inyecta una unidad diariamente por cada 1.5 a 3 gramos de glucosa excretada, según los autores canadienses; o por cada tres a cuatro gramos, según Willians, quien aconseja dar dos tercios de la cantidad antes del desayuno y un tercio antes de la cena. Si no se obtiene aglicosuria, se aumenta gradualmente la insulina hasta obtenerla. Una vez logrado esto, se aumenta ración e insulina, si es necesario.

Ya he dicho que yo prefiero desde luego un régimen que, supuesto totalmente metabolizado, cubra las necesidades calóricas del enfermo. Después de 4 a 8 días de estar sometido el enfermo a él, determino la glicosuria y la glicemia, que son los valores que tomo como base para calcular la dosis de insulina. Generalmente acostumbro dar una unidad, por cada 2 gramos de glucosa excretada o por cada 3 gramos a lo más. Estas dosis parecen elevadas a muchos autores. Sin embargo, yo prefiero estas dosis relativamente altas, porque he notado que *la primera dosis es la que más logra influenciar la glicosuria*; tanto, más, cuanto más alta es la dosis. Creo que es exagerado el peligro que se atribuye a las dosis así calculadas, respecto a la hipoglicemia, sobre todo si se distribuyen las comidas en la forma que he indicado. Si una dosis así calculada pasa de 30 unidades, es preferible no dar más de 30 unidades en una sola inyección si no se tiene experiencia suficiente en el manejo de dieta e insulina. Nunca he tenido ningún incidente con una dosis inicial así calculada y aplicada; y como encuentro la ventaja de ejercer la mayor influencia sobre la glicosuria con esa dosis, antes que dejar de aplicarla, prefiero instruir perfectamente al enfermo

sobre los síntomas de hipoglicemia y sobre la fácil manera de yugular ésta. Si en algunos de los casos que presento no procedí en esta forma, fué por causas ajenas a mi voluntad.

Los efectos de la insulina están lejos de presentar proporcionalidad constante con la dosis prescrita, y si esto ocurre con la dosis inicial, mayor es la desproporción al tratar de suprimir un resto de glicosuria. Esto puede notarse en los reportes de los casos clínicos que presento como apéndice de esta memoria; por ejemplo, en el caso número 4, en que había una glicosuria inicial de 73.36, se reduce con una primera dosis de 24 unidades a 14 gramos, y para obtener aglicosuria son necesarias 48 unidades a pesar de un aumento relativamente rápido. Es decir, que con la primera dosis se hacen metabolizar 2.45 gramos de glucosa por unidad en tanto que con el resto solo se metaboliza a razón de 0.28 gramos por unidad.

Así, pues, el coeficiente de utilización de glucosa que con la dosis inicial fué de 2.45 por unidad, al obtenerse aglicosuria apenas es de 1.52.

En el caso número 1, el coeficiente inicial fué de 2.30 y al obtener aglicosuria de 1.55.

En el número 2: coeficiente inicial 1.75; final, 1.03.

Caso número 5: coeficiente inicial 6.46; final 2.21.

Caso número 7: coeficiente inicial 3.11; final 0.50.

Se vé por estos datos la influencia preponderante de la primera dosis sobre que tanto he insistido.

Hay autores como Mosenthal que hacen notar que «pequeñas inyecciones a menudo tienen efecto mayor por unidad, que dosis mayores: diez unidades pueden asimilar 3 gramos de glucosa por unidad; 20 unidades 2 gramos por unidad; 40 unidades 1.9 gramos por unidad. Es esto una ventaja, además de la economía».

Yo creo que ese efecto mayor de las pequeñas dosis se refiere al efecto de la dosis inicial pero no a una dosis para obtener aglicosuria; pues precisamente al pretender lograr ésta, se van aumentando las dosis en forma tal, que el efecto resulta desproporcionado comparado con el obtenido por la dosis inicial.

No parece sino que el organismo se insensibiliza, o casi, a los aumentos pequeños y graduales que siguen a la primera dosis; y tanto más, cuanto más tardíamente son hechos. Somos conducidos así, progresivamente, a lo que Von Noorden llama *insulinismo*, por comparación con el morfínismo.

Por eso prefiero buscar desde luego el mayor efecto con una dosis relativamente alta, aumentado prontamente la dosis si es necesario, para obtener aglicosuria. Así, la dosis total aparentemente alta *en un principio*, vendrá a ser *finalmente* más baja, que la necesaria para lograr el mismo efecto si la primera dosis es baja y se aumenta lenta y progresivamente.

Una vez suprimida la glicosuria, no necesito variar el régimen, ya que el que prescribo desde un principio, es suficiente para cubrir las necesidades calóricas de un individuo no encamado. Así es que sostengo insulina y régimen por todo el tiempo que pueda soportarlos el enfermo. Solo los aumento cuando el enfermo tiene que desempeñar algún trabajo que requiera mayor número de calorías, lo que generalmente ocurre al sentirse mejor el paciente.

Algunos autores como Graham y Mosenthal toman también como referencia para la dosis inicial el valor de la glicemia: el primero, dice que cuando es mayor de 1.30 por mil puede darse con seguridad 10 unidades; para el segundo puede darse una unidad por cada 12 miligramos de glicemia que se quiera reducir.

Tomando en cuenta el valor de la glicemia que era de 1.81 en el caso número 11, con una glicosuria de 3.50 gramos solamente, le inyecté como dosis inicial 10u. de insulina, sin haberse registrado ningún incidente ni en el primer día, ni en los subsecuentes en que tomó dicha dosis. Desde un principio desapareció completamente la glicosuria, y la glicemia mediata (en ayunas) fué bajando gradualmente y permitió que se le operara con éxito de una de sus cataratas. Cuando la glicemia estuvo cerca de la normal, se le aumentó la ración alimenticia, sin haberse hecho necesario aumentar la insulina.

¿DEBE OPERARSE EN GLICOSURIA?

Con frecuencia se formula esta pregunta: ¿debe darse insulina suficiente para mantener glicemia baja y aglicosuria o bien darse una dosis moderada y dejar persistir cierto grado de glicosuria?

Con Allen y Joslin creo que lo mejor es mantener aglicosuria y glicemia en la normal o cerca de ella. Dejar persistir glicosuria aun en pequeñas cantidades, presupone una glicemia sobre la normal, que, además de facilitar aun complicaciones, se aparta del objeto principal del tratamiento. Por otra parte, si se deja persistir glicosuria aun ligera, se rompe la moral de los enfermos, sobre todo cuando ya son ellos quienes se hacen sus pruebas de orina.

Los que como Labbé (46), prefieren operar en hiperglicemia, es decir, con ligera glicosuria, lo hacen así para evitar accidentes de hipoglicemia. Creo que es un temor exagerado, que si cubre por una parte al operador y tal vez al paciente con respecto a la hipoglicemia, hace en cambio que el páncreas trabaje sobre sus posibilidades, como lo indica la glicosuria permitida; y nuestro objeto debe ser darle el mayor descanso, sin buscar por ello, se entiende, la hipoglicemia.

Si esta manera de proceder, no es a mi juicio aceptable, creo que es

Chabanier, Lobo-Onell y Lebert (76, 77 y 79), propusieron en marzo de 1923 generalizar el empleo de la insulina de manera sistemática a todos los casos de diabetes graves, según las siguientes ideas directoras:

1º—En tanto que los autores canadenses y americanos y a su vez Blum y Labbé consideran la insulina como un simple ayudante de los régimes de restricción severa, ellos consideran a la insulina como la medicación esencial de las diabetes graves, debiendo ser, en cada caso particular, la restricción lo más moderado posible:

2º—Someter a los diabéticos a un tratamiento de fondo, efectuado según un esquema bastante comparable en sus líneas esenciales al que se aplica el tratamiento de la sífilis; lo que quiere decir que este tratamiento debe comportar una primera cura de ataque a fuertes dosis y prolongado, después del cual el sujeto será sometido a una vigilancia clínica y fisiológica, emprendiéndose una nueva cura desde que un síntoma indique la vuelta de la evolución de la diabetes.

De acuerdo con esto hacen:

I.—El estudio previo del enfermo, que comprende:

1º—La determinación del «elemento diabetes-renal» (permeabilidad renal a la glucosa), con fin diagnóstico y para dar más o menos carbohidratos, según que la permeabilidad sea menor o mayor.

2º—Determinación del balance hidrocarbonado con un régimen máximo.

II.—Insituyen la cura de insulina, que consiste en una serie de inyecciones intramusculares efectuadas regularmente durante un tiempo que varía con la gravedad del caso considerado. Creen de interés hacer notar los siguientes puntos:

1º—La serie de inyecciones debe ser ininterrumpida. Solo así se obtiene una suma de los efectos.

2º—La cura debe ser prolongada por tiempo suficiente, variable de un caso a otro. Generalmente la prolongan, por lo menos, quince días después de la desaparición de la glicosuria.

3º—Las inyecciones deben ser seguidas inmediatamente de una de las principales comidas, en la que se dará la mayor parte de hidrocarbonados.

Posología.—Como dan desde luego regímenes altos de hidrocarbonados (100 a 200 gramos al día), dan también inicialmente dosis altas de insulina: 10 a 20 de sus unidades (80 a 170 de Lilly).

III.—En cuanto a los criterios para conducir la cura creen que basta para dar seguridad vigilar: 1º la cetonuria; 2º la glicosuria y 3º el estado general.

Piensen que no hay interés en suspender la insulina, ni aun en restringir la dosis siquiera, cuando haya aglicosuria. Que «la cura de insulina no debe ser prolongada a fuertes dosis, sino con la condición de enriquecer la

ración en hidrocarbonados, desde que se obtiene la glicosuria, y *continuar enriqueciéndola* tanto tiempo cuanto permanezca mínima o nula.

IV.—Consideran como condiciones de seguridad de la cura de insulina:

1º—Dar al diabético la ración más amplia posible de hidrocarbonados.

2º—Aumentar esta ración desde que se ha obtenido aglicosuria.

3º—Alimentar al diabético inmediatamente después de la inyección.

4º—Alargar la duración de la comida.

V.—Al cesar la cura de insulina restringen un poco el régimen, pero si se mantiene el efecto, recomiendan *enriquecerlo progresivamente*.

Desde que se muestran indice de vuelta y evolución de la diabetes, emprenden nueva cura, que repiten tantas veces cuantas sean necesarias.

Esta serie de curas, constituye el *tratamiento de fondo*.

Creer que hay interés en repetir sistemáticamente las curas y a intervalos poco alejados, aunque el examen general del enfermo y el de la orina, no indiquen ningún signo de la vuelta de la evolución de la enfermedad.

Creer ventajoso repetir sistemáticamente las curas cada mes o cada mes y medio, con una duración (10 a 15 días) menor que la de las curas de ataque, variando con cada individuo.

Creer que procediendo así es como se obtendrán los mejores efectos del tratamiento por la insulina, tanto en lo que concierne a la acción sobre la diabetes considerada en sí misma como sobre el estado general de los pacientes.

Desde luego, no estoy de acuerdo: En la manera de considerar a la insulina como la medicación esencial de la diabetes y el régimen como una cosa secundaria; en dar regímenes iniciales lo más rico posible en hidrocarbonados y consiguientemente dosis exageradas de insulina (esto lleva a la obesidad, lo que es reprobable); en que basten glicosuria, acetonuria y estado general como criterios para conducir la cura; en continuar enriqueciendo el régimen al obtener aglicosuria a pesar de ser ya bastante amplio el inicial (dar insulina para permitir comer una gran cantidad de alimentos, es malgastar insulina sin beneficio respecto de la enfermedad) y en aumentar el régimen cuando se mantiene el buen efecto de la insulina, suprimida esta (es apresurar la pérdida de la tolerancia ganada),

59— CONTROL DEL TRATAMIENTO

Para dar mayor seguridad al paciente sometido a la Insulinoterapia y para darse mejor cuenta de las ventajas logradas con ella, son necesarios, además de la observación del estado general, análisis de sangre y de orina.

SANGRE.—La variabilidad de la titulación del medicamento y de las reacciones individuales, hizo que en un principio se precronizara la necesidad de determinaciones diarias o casi, de la glicemia.

Otros después la han considerado como innecesaria.

Actualmente esta investigación ha quedado en su justo término, y un buen tratamiento por la insulina no puede pasarse sin su empleo en la forma que en seguida veremos.

Para evitar fluctuaciones en los valores de la glicemia, y tener una buena referencia, es preciso escoger para tomar la sangre, un momento en que siempre prevalezcan las mismas circunstancias, y lejos de influencias que pudieran hacerla variar. El momento elegido es *en ayunas*, poco antes de la hora en que el individuo acostumbra tomar el desayuno. Así, está lejos de la influencia de los alimentos y de la insulina si ya se la está aplicando.

1º—Se hará una primera determinación al iniciarse el período que llamo preparatorio de la Insulinoterapia, sobre todo para confirmar el diagnóstico de diabetes, pues sabemos que en los estados llamados «diabetes renal» aunque hay glicosuria, la glicemia es normal y a veces aun menor que la normal. Un tratamiento antidiabético en estos enfermos, es perjudicial, porque la glicosuria no es resultado de alteración metabólica sino de mayor permeabilidad renal.

2º—Una segunda determinación se hará al finalizar el período preparatorio de la Insulinoterapia con el fin de ver la influencia ejercida sobre ella por el régimen, y para tener una referencia inicial al principiarse la aplicación de la insulina.

3º—Después se harán exámenes por lo menos cada 15 días para ver el valor de la glicemia, pues esta va descendiendo progresivamente, y es necesario, cuando haya aglicosuria, saber cuando el valor mediano (ayunas, lejos de la inyección) se acerca a la normal, para disminuir la dosis de la insulina o aumentar el régimen si es prudente, pues se comprende que el valor inmediato de la glicemia (poco después de la inyección, en el momento de mayor acción) pueda llegar a estar por abajo de la normal y determinar una reacción de hipoglicemia, que, sabiendo el valor mediano, se puede preveer.

Además, estos exámenes nos pueden dar cuenta de casos en que a pesar de no haber glicosuria hay hiperglicemia. Esto ocurre frecuentemente en la Insulinoterapia al aumentar la dieta, sosteniéndose una dosis de insulina que se ha mostrado suficiente; o de algo más interesante, que ha observado Hoogslag: «en los diabéticos puede bajar de súbito el límite para el azúcar debido a algún factor desconocido, de modo que la glicosuria pueda ser alta, en tanto que la glicemia ha bajado en forma normal por el influjo de la insulina u otra causa. Es peligroso entonces administrar más insulina, tomando como base únicamente la glicosuria».

4º—La prueba de tolerancia glucésica, que es la forma que mejor dá

cuenta de la gravedad de un caso de diabetes y de su evolución, requiere exámenes de sangre antes y después de la ingestión de carbohidratos, para ver la evolución de la curva glicémica dentro de las 2 horas que siguen a la ingestión (85).

Esas pruebas no son indispensables para la Insulinoterapia pero son bastante útiles practicadas una al iniciarse el tratamiento y otra después de algún tiempo de estar aplicando éste.

La determinación en la sangre de otros cuerpos; como grasas, cuerpos cetónicos, reservas de alcalina, etc., es de utilidad, pero no enteramente indispensables para la Insulinoterapia.

EXAMENES DE ORINA.— Serán de la orina de 24 horas; pero para que resulten de mayor utilidad en la conducción del tratamiento, deben hacerse fraccionados (véanse reportes): Cada muestra comprenderá la orina correspondiente a cada comida. Aconsejo a los enfermos reunir la en la siguiente forma: 1ª muestra: del desayuno a antes de la inyección de insulina del medio día; 2ª muestra: de la inyección a antes de la cena; 3ª muestra: de la cena a antes del desayuno del día siguiente. Cuando sean dos o tres las inyecciones, se hará en la misma forma, solo que en vez de relacionar las muestras con la comida, se hará con las inyecciones. Proceder en esta forma, tiene la ventaja de que permite darse cuenta de cual es la comida más influenciada por la insulina y cual es menos, y sobre todo, en cuanto es menos, lo que nos permitirá modificar dicha comida en sus componentes, aumentar la insulina en forma adecuada o dividirla mejor, para obtener el fin que se busca.

En estos exámenes se investigará, como necesarios, glucosa y cuerpos acetónicos. De la primera se harán investigaciones cuantitativas mientras se obtiene aglicosuria. Una vez obtenida, bastan pruebas cualitativas que hará el enfermo. De los cuerpos cetónicos también las pruebas cualitativas bastan para poder dirigir el tratamiento. Las cuantitativas son embarazosas y no muy indispensables.

Ambas investigaciones deben enseñarse a los pacientes, porque: les ahorra gastos; le ahorran tiempo al médico; y sobre todo, porque así el paciente se dá cuenta desde luego del efecto de la extralimitación alimenticia y aprende a observar mejor su régimen.

Para la investigación de los cuerpos cetónicos, empleo la Reacción de Legal y la de Gerhardt.

Para la glucosa cualitativa empleo el reactivo de Benedict en una forma simplificada y económica que dá idea de la cantidad de glucosa que contiene la orina (85).

Como las modificaciones tanto de la insulina como de alimento si son necesarias se hacen de un día para otro, no hay necesidad de hacer una por

una las investigaciones en la orina sino que se puede esperar a reunir la tercera muestra, y hacerse entonces la investigación de las tres, lo cual no requiere más de 10 minutos. El costo por prueba puede considerarse a razón de 1 centavo.

Para la dosificación de la glucosa urinaria empleo el procedimiento de Fehling-Causse-Bonnans.

DIABETES JUVENIL

La diabetes infantil siempre ha gozado de fama por su malignidad.

Esta gravedad, que generalmente existe, no permite dar al niño el régimen equilibrado que necesita más que cualquiera otro diabético; por encontrarse en período de actividad constante y de desarrollo. Esto mismo, lo hacía ir constantemente a la emaciación, al invalidismo, a la acidosis y al coma, en que generalmente moría.

Desde el advenimiento de la Insulina, el pronóstico inmediato por lo menos, de la diabetes juvenil, ha variado favorablemente; y si tenemos en cuenta el hallazgo, (excepcional por las condiciones en que se efectuó) de Boyd y Robinson (22) de manifiestas señales de regeneración e hipertrofia de las células insulares y aumento de las células B. del páncreas de un niño diabético sometido desde algún tiempo a la insulino-terapia, con evidente mejoría clínica, que murió accidentalmente, las esperanzas no solo de detener la evolución fatal de esas diabetes, sino aun de curarlas, puede abrigarse.

El régimen de estos diabéticos debe satisfacer:

El equilibrio azoado (3 gramos de proteínas por kilo de peso corporal).

El equilibrio cetogénico (relación queto-antiquetogénica baja).

Número conveniente de calorías (60 a 70 por kilogramo de peso corporal).

Como un régimen así prescrito, generalmente produce glicosuria en estos enfermos, está indicado el empleo de la insulina.

Se seguirá para ello el plan general antes descrito, con lo cual se conseguirá además de hacerlos aglicosúricos y normoglicémicos, como lo aconseja Body (9), y Stearns (90), Lereboullet (54), Mouriquand (71), Geyelin (81) etc., un aumento de peso y talla como lo han comprobado Barbour, Pricel (82) y Tishdall (92), y desarrollo psíquico y genital como Joslin (43) lo ha obtenido.

En caso de coma, las dosis de insulina deben ser tan altas como en el adulto, con ración amplia de hidrocarbonados, como aconseja Mouriquand (70), para evitar una hipoglicemia, porque en ellos los signos de choque insulínico son menos aparentes.

TRATAMIENTO DEL COMA

A.—TRATAMIENTO PREVENTIVO

La evolución progresiva de una diabetes descuidada; los traumatismos físicos o psíquicos; las separaciones del régimen; y sobre todo las infecciones intercurrentes, traen como consecuencia inmediata una disminución considerable de la tolerancia glucósica. Esta disminución de tolerancia hace que la cantidad de carbohidratos quemados sea insuficiente para producir una buena combustión de las grasas y llevarlas a sus productos finales (H_2O — y CO_2), pues la desintegración se estanca en productos semifinales (acetona, ácido diacético y ácido oxibutírico-85) que principian por acumularse en el organismo, con sus consecuencias (y después son excretados en parte por la orina y el aire de la respiración y en menor cantidad por el sudor) determinando el estado patológico conocido con el nombre de *acidosis diabética*, que, si se deja avanzar, puede llegar al Coma diabético y de allí a la muerte.

A las causas antes enumeradas como productoras de acidosis, debemos agregar, recientemente, la suspensión brusca de la Insulinoterapia, sobre todo cuando son fuertes las dosis de Insulina o no ha mejorado suficientemente la tolerancia glucósica del paciente.

Conocidas, pues, las causas de acidosis diabética, se puede prevenir ésta y conocida ésta, se puede evitar el coma y sus consecuencias.

Por esto Joslin dice: «Las muertes por coma diabético son accidentes innecesarios que pueden evitarse por medio de un tratamiento racional. Si los pacientes mueren por coma en la actualidad, esto constituye una vergüenza para la profesión médica».

«La intoxicación ácida es precozmente prevenible, casi siempre».

«Actualmente el coma implica invariablemente ignorancia en los principios fundamentales del tratamiento antidiabético o negligencia en su aplicación».

Dice que en su Hospital, el coma no existe, y atribuye esto en gran parte a que los enfermos observan los siguientes consejos.

Siempre que se sienta indispuerto, por cualquier circunstancia, sobre todo si hay fiebre:

1º—*Encámesse*. Esto es con objeto de reducir el metabolismo y disminuir el número de moléculas quetogénicas que este pone en libertad.

2º—*Abriéguese bien*. Esto, con objeto de conservar el calor y disminuir las necesidades calóricas, y en consecuencia el metabolismo,

3º—*Tómese un vaso de agua o infusión caliente cada hora*. El objeto de esta medida es combatir la deshidratación y mantener el calor.

4º—*Tome un enema.* Tiene por objeto desalojar el intestino para disminuir las causas de intoxicación y dejar expedita esta vía por si fuese necesario (suero, solución de glucosa o bicarbonato, etc).

Debe ser por ello preferible el énema, al purgante.

5º—*Limite los alimentos al jugo de una naranja o atole de avena.*

Se evita así la introducción de grasas y abundantes proteínas, que podrían hacer aumentar la acidosis.

6º—*Llame a su médico o a cualquier otro.*

Generalmente tales estados ceden con estas medidas y sobre todo con la variación del régimen. Cuando se muestran rebeldes, hay que emplear insulina a dosis que varían con la intensidad de la acidosis.

Hemos visto que en muchos casos se ha comprobado que la insulina obra más rápida y enérgicamente sobre la acidosis que sobre la glicosuria. Como es la primera la que más nos interesa combatir en estos momentos, generalmente bastan dosis cortas (3 a 10 unidades), a veces repetida, (2 o 3 veces al día) para hacer desaparecer la quetonuria, cuando es de intensidad media.

En estos casos también suele dar efecto la ministración de bicarbonato de sodio: dos a tres gramos cada hora por vía oral, o cinco gramos cada dos horas por vía rectal, vigilando la reacción de la orina.

Desaparecida la quetonuria, se va aumentando gradualmente la alimentación.

Muchas veces este reajuste del régimen basta para mantener acetonuria y supresión de glicosuria.

Cuando no sea suficiente, se instituirá la Insulinoterapia como para cualquier caso de diabetes, en la forma que hemos visto precedentemente.

Keeton (44) aconseja dar 60 unidades subcutáneas desde luego y 60 a 100 gramos de glucosa (leche, jugo de naranja). A las ocho horas otras 40 unidades y más glucosa. Durante las 16 horas de acción de insulina inyectada, dá 30 gramos de bicarbonato de sosa. Así el enfermo llega al otro día. Para entonces ya está disminuída la acidosis y hay que establecer el régimen apropiado.

B.—TRATAMIENTO DEL COMA CONFIRMADO

Antes de todo, hay que establecer el diagnóstico de coma diabético, lo más preciso posible. Aunque esto parece sobre entendido, es preciso, sin embargo, insistir, porque a menudo se dá por sentado que si un diabético cae en coma, se trata de coma diabético; o si se encuentra glicosuria en un comatoso, que la diabetes es la causa del coma.

Cuando ya ha habido síntomas anunciadores, y que, como ocurre generalmente, la iniciación es gradual y no súbita, hasta la pérdida del conoci-

miento y no solo somnolencia; cuando las reacciones de acidosis, la sequedad de la lengua y los tejidos y la «sed de aire» son aparentes, el diagnóstico de coma diabético no presenta mayores dificultades. Sin embargo, en el diagnóstico de coma diabético hay que excluir cuidadosamente todas las otras posibles causas de estupor e insensibilidad que no sean debidas a la acidosis diabética, tales como hemorragia cerebral o uremia (consecuencia no rara de nefrosclerosis), meningitis, fractura de la base del cráneo, septicemia, morfina, etc.

Confirmado el diagnóstico de coma diabético, hay que proceder como en las operaciones de urgencia y de preferencia en un establecimiento adecuado en que se tenga a la mano los elementos indispensables (reactivos, etc.) para la dirección y ejecución del tratamiento. Además de seguir las recomendaciones antes enunciadas, no hay que vacilar en dar desde luego insulina, su remedio heroico, teniendo en cuenta que el éxito será más seguro mientras más pronto se dé y con mayor intensidad se intervenga, asistiéndose en esa forma a verdaderas resurrecciones.

Si la posología es incierta en los casos en que se conoce la tolerancia glucósica del paciente y el valor glucósico de la comida que ingiere, se comprende que tal incertidumbre sea mayor en el caso de coma, en que se carece del primer dato, y además no come el paciente.

Sin embargo, si dosis pequeñas guardan contra una hipoglicemia, dosis masivas ofrecen la única esperanza en los casos desesperados.

Se aconseja poner la primera dosis intravenosa si es posible, y una dosis igual o menor hipodérmica cada dos o cada cuatro horas, según la evolución clínica y los resultados del uroanálisis.

En cuanto al número de unidades, 30 a 40 como dosis inicial, es un buen término, siendo mayor si el estado comatoso ya tiene varias horas.

«Una dosis inicial de 40 unidades es una dosis razonable en el coma dice Root. Pueden darse sin peligro después dosis de 20 unidades cada hora, mientras la orina contenga azúcar o ácido diacético».

Son pues, absolutamente indispensables, análisis de orina, aunque sea cualitativos, respecto de cuerpos cetónicos y de glucosa antes de aplicar cada inyección. Se sondeará al enfermo si es necesario para obtener la orina.

Si debido a la insulina llegara a desaparecer la glicosuria antes que la cetonuria, lo que sería excepcional, se dará glucosa por cualquier vía a razón de 2 a 4 gramos por cada unidad, con la inyección, hasta aquetonuria. Hay autores que aconsejan dar glucosa desde la segunda dosis de insulina, a razón de 1 gramos por unidad, aun cuando la reacción de la glucosa sea positiva. Otros la aconsejan aun desde la primera dosis, con objeto de evitar pasar del coma diabético al coma insulínico.

«Se administran grandes cantidades de glucosa con dosis masivas de insulina dice Achen, para crear un tremendo fuego metabólico, de modo que cese la acumulación de sustancias quetógenas».

Joslin no está de acuerdo con esta manera de proceder y dice: «se dice: dad glucosa en el coma, para proteger la insulina». Dar glucosa a un paciente en coma para proteger la insulina cuando la glicemia es alta o la orina recientemente emitida contiene azúcar, muestra desconocimiento del fundamento del tratamiento andiabético, especialmente de la reducción de la glicemia y la glicosuria: Dad vuestra insulina para proteger al paciente y no glucosa para proteger la insulina».

Prefiere las dosis pequeñas y repetidas que las masivas en el tratamiento del coma: da una dosis inicial intravenosa de 10 a 20u. y la repite subcutánea otras veces hasta dar 40 unidades en 4 horas. Después dá cinco a 10 unidades cada dos a cuatro horas, hasta hacer un total de 60 a 80 unidades en 24 horas, guiándose por signos clínicos y uroanálisis.

Keeton (44) aconseja dar 60 unidades subcutáneas desde luego y 60 a 100 gramos de glucosa (leche, jugo de naranja). A las 8 horas otras 40 unidades y más glucosa. Durante las 16 horas de acción de la insulina inyectada dá 30 gramos de bicarbonato de sosa. Así el enfermo llegará al otro día. Para entonces ya se ha dominado la acidosis y hay que establecer el régimen apropiado.

Otros autores han llegado a 250 unidades (Chabanier) 300 (Foster) y aun 485 unidades (Allen y Sherril) en 24 horas.

En el caso clínico número 12, inyecté como dosis inicial 30 unidades subcutáneas, otras 40 a las dos horas y 30 más dos horas después: total, 100 unidades en 4 horas.

Así tratado el coma, desaparece la acidosis relativamente pronto, sin necesidad de alcalinos (como bicarbonato de sodio) antes tan empleados. Se ha visto actualmente que son más perjudiciales que útiles en general.

Sin embargo, se discute que la insulina mejorando el metabolismo de los hidrocarbonados y las grasas evita que sigan produciéndose los cuerpos cetónicos, pero no restaura los alcalinos que al saturarlos y ser expulsados por la orina, fueron extraídos de la sangre, que ha disminuído así sus reservas (35).

Rathery, Brunton, Labbé y otros autores, han notado que la insulina se muestra menos eficaz en los casos de coma con azotemia marcada, que no son raros; y piensa que tales casos justifican la opinión de Hugounenq y Morel, respecto a que en la intoxicación llamada acidósica, juegan papel importante productos del anormal metabolismo azoado de los diabéticos.

Al atender a un comatoso no solo trataremos de suprimir la quetonuria, sino que, además, procuraremos: tonificar su corazón desfalleciente

(cafeína, o uabaína, digital; evitar su deshidratación (enemas glucosados bicarbonatados, de suero fisiológico de preferencia; o en inyección subcutánea o peritoneal, o en último caso intravenosa pero muy lenta); recalentarlo y si es necesario, hacerle un lavado del estómago para expulsar su contenido acetónico.

Las complicaciones renales o pulmonares también pueden matar, como las cardíacas, a pesar de la curación del coma.

Sacado del accidente, se continuará el tratamiento de la enfermedad es decir -dice Joslin- no se debe: (a) echar leña a la hoguera por adición de enormes dosis de glucosa, (b) apagar la llama con soda.

Se reajustará el régimen y se seguirá la secuela ya conocida.

INSULINA Y COMPLICACIONES

De las complicaciones que pueden presentarse en la diabetes, son las infecciones locales o generales y la gangrena, las más frecuentes.

Toda enfermedad intercurrente que se presenta en un diabético es peligrosa, no tanto por su propia severidad, cuanto porque, como en el caso de las infecciones, hacen la diabetes más severa. Esto se nota con frecuencia aun con un simple resfriado.

La influencia de las infecciones sobre la diabetes es tan perniciosa, que pueden convertir de repente una diabetes parcial, en total: disminuyen considerablemente la tolerancia glucósica; favorecen la acidosis y aun pueden determinar el coma.

«En la diabetes complicada con infección, la insulina es un poderoso agente terapéutico que puede dominar con rapidez los efectos sintomáticos debidos a la diabetes, con lo que aumentan las probabilidades de obtener éxito en la lucha contra la infección».

En las infecciones locales, por el dominio rápido del azúcar y la acetona, aumenta el promedio de éxitos obtenidos por la dietoterapia eficaz. Así, Dawis obtuvo una curación rápida de dermatosis diabética de cinco años al emplear la insulina. En el caso número 4, desapareció pronto también una dermatitis semejante.

En las infecciones generales, la insulinoterapia puede a veces ser de mucha ayuda y hasta salvar la vida, permitiendo que se asimile un régimen robustecedor, aumentando la resistencia e impidiendo el coma.

Pero el alcance de esto, depende en gran parte de la oportunidad con que se instituya la insulinoterapia, es decir, de la oportunidad con que mejore el terreno tan propicio para el desarrollo de la infección. Si esta se deja avanzar, sin aplicar insulina; después, es más difícil dominar la glicosuria y aun la acetonuria intensificadas por la acción de la infección; y aun

llegadas a dominar, la infección llega a desarrollarse en forma de tal manera intensa, que se hace imposible dominarla.

Ejemplos de esto son: el caso número 12 que ha tenido varias infecciones (Antrax, gangrena, parotiditis, erisipela) que han evolucionado favorablemente por aplicación oportuna de la insulina; y otro, que no aparece en el apéndice de estos casos clínicos, por no haber recogido la observación con detalle) que, estando aplicándose 30 unidades diarias de insulina dejó de hacerlo al sufrir colofrío y movimiento febril, con cefalea y náuseas.

A los cuatro días de fiebre fui llamado y examinado el enfermo, encontré erisipela en un codo.

Le hice ver la necesidad de aplicarse insulina, a lo que se negó rotundamente. Modifiqué entonces su régimen, logrando aglicosuria y acetonuria.

A los dos días, a pesar del régimen, apareció glicosuria intensa y la placa erisipelatosa era más extensa, haciendo edema en todo el brazo a pesar del tratamiento local y septicemia intravenosa. Se le determinó su glicemia que resultó de 2.60 por mil y accedió a aplicarse la insulina. A otro día se le aplicaron 3 dosis de 20 unidades pero el estado general indicaba ya una septicemia y el brazo tenía el aspecto de un flegmon difuso y una placa de gangrena. A la 1 hora del día siguiente murió.

Este es un ejemplo de como puede avanzar una infección en terreno propicio y de que a pesar de tratarse de modificar éste después, por la insulina, la infección puede llegar a hacerse imposible de vencer. Es un ejemplo de falta de oportunidad en su aplicación para obtener el mayor beneficio.

Tuberculosis.—La influencia de la tuberculosis sobre la diabetes es menos enérgica y menos inmediata que la de las demás infecciones.

La influencia de la diabetes sobre la tuberculosis es mala, ya que impide al organismo una buena asimilación de los alimentos, que tanto necesita.

Por observaciones de Blum y Schwab, se llegó a temer que la insulina precipitara la evolución de la tuberculosis. Actualmente según Criell, Izzo (39); Pucgulu (83), Labbé (46) etc., se considera la tuberculosis como la complicación que permite la insulina combatir mejor, ya que suprime la susceptibilidad particular del diabético a la infección tuberculosa y permite mejorar el estado general, por el uso de dietas convenientes (5).

Para Allen son tan grandes las posibilidades de la insulinoterapia, que recomienda que todos los sanatorios de tuberculosos segreguen con cuidado sus casos diabéticos y provean lo necesario para su tratamiento por el régimen y la insulina.

Lundberg (60) ha observado que a medida que avanza la tuberculosis, desaparecen glicosuria y quetonuria y aumenta la tolerancia hidrocárbonda. Así, disminuye la necesidad de la insulina y los pacientes están expuestos a súbitos ataques de hipoglicemia.

Dosis.—Cuando hay infección, las necesidades de insulina son elevadas. Dosis que antes fueron suficientes, son insuficientes durante la evolución de la infección. Hay veces que son necesarias dosis de insulina iguales o mayores que las que se aplicarían a pacientes con diabetes total, y seguirán siendo necesarias hasta la desaparición de la infección complicante.

En el caso número 12 por infección y gangrena complicativas, llegaron a requerirse hasta 160 unidades al día (con alimentación no abundante) dosis mayor que la que fué necesaria para salvarlo del coma. ¿Intervendrá en ello también la mayor desintegración de proteínas, a causa de la fiebre?

A pesar de las grandes dosis de insulina y la cantidad adecuada de hidrocarbonados, la exacerbación de la infección puede producir la acidosis súbita en cualquier momento. Tan luego como desaparezca la fiebre, es decir, cuando la complicación ha pasado, hay que disminuir la dosis de insulina y reajustar el régimen.

Gilbert, Baudouin y Chabrol recomiendan dar la insulina como preventivo de coma después de todo traumatismo.

La retinitis diabética es mejorada por el tratamiento insulínico (17), no así la catarata, la cual no retrocede, como he podido observarlo en los casos 1, 5 y 11. Su evolución es más lenta o aun tal vez se estacione.

En los casos de *esclerosis renal*, la insulina permite la reducción de los albuminoides al mínimo indispensable y hace posible la alimentación hidrocarbonada, esencial en la alimentación de las lesiones renales. Escudero (24) la aconseja por el régimen graso e hidrocarbonado que permite dar.

Embarazos.—En la diabetes complicada de embarazo, la insulina presta valiosos servicios, porque permite la ingestión de una alimentación suficiente; el aprovechamiento de ésta, y en consecuencia la reparación de la madre y el desarrollo del producto.

Además, evita la acidosis que a veces se presenta en los primeros meses de embarazo (vómitos, etc.) o la que pudiera desencadenar el traumatismo del parto.

Hay que tener en cuenta la influencia que tienen embarazo y diabetes recíprocamente, uno sobre el otro; hay veces que una diabetes desconocida hasta entonces se hace aparente con el embarazo o el parto. Entonces hay que tener mucha precaución y establecer bien el diagnóstico (determinaciones de glicemia sobre todo), pues es sabida la existencia muy frecuente de glicosurias gravídicas sin hiperglicemia.

El embarazo en general no agrava la diabetes, y por el contrario, se han visto casos en los que su gravedad disminuye. Quizás no sea extraña la influencia del páncreas incretor del feto en la atenuación de esta gravedad (recuérdense las experiencias de Carlson, Drenan y Lafont, sobre perras preñadas), y readquiere su gravedad después del parto (fin de la simbiosis.)

La influencia de la diabetes sobre el embarazo es desastrosa; en general no le permite llegar a término y puede determinar accidentes de acidosis, más marcados que los que suelen verse en su primer tercio comunmente.

La insulina evita todo esto llevando a la mujer a su estado normal por lo que a su metabolismo se refiere.

No se ha citado hasta ahora contraindicación alguna respecto al empleo de la insulina en las embarazadas. Sin embargo, creo que debemos tener en cuenta sobre todo el estado del riñón, y emplearla con parsimonia, y si es necesario, unida a diuréticos adecuados en caso de edema.

Ehrenfest (23) dice: «si las medidas dietéticas no pueden llevar la glicosuria a una proporción normal y si la glicosuria continúa, es preciso, sin temor, ni duda, administrar insulina».

En cuanto a la dosificación, pueden seguirse en general las reglas que hemos visto al ocuparnos de los casos de diabetes no complicada.

INSULINA Y CIRUGIA.

La cirugía en los diabéticos ha gozado de justa mala fama por sus consecuencias inmediatas, cuanto por las mediatas.

Se sabe que una operación puede provocar acidosis grave aun en los casos de diabetes muy ligera, y por tanto dichos casos merecen el mismo esmero que los de diabetes grave al ser operados. El peligro que comporta toda operación quirúrgica en un diabético hace que no se deba efectuar en estos enfermos sino las operaciones indispensables. Una estrecha cooperación entre el Médico y el Cirujano es necesaria en estos casos; (80). Con una buena preparación del enfermo y un buen tratamiento post-operatorio el peligro de las intervenciones quirúrgicas disminuye de una manera notable.

La insulina ha modificado considerablemente el pronóstico de las intervenciones quirúrgicas en los diabéticos, al ponerlos por su acción, en las mismas condiciones que a individuos normales. Suprime las probabilidades de infección y apresura la cicatrización.

Por la insulina pueden obtenerse, actualmente, primeras intenciones en los diabéticos (véase caso número 11).

Mauriac y Aubertin han visto cicatrizar por primera intención las heridas de perros laparatomizados, por pancreatectomía, cuando les dan insulina.

Joslin considera como condiciones de éxito de las intervenciones quirúrgicas en los diabéticos las siguientes:

1ª—Diagnóstico precoz de la complicación quirúrgica y pronta decisión para operar.

2ª—Ajuste de la dieta a los requerimientos quirúrgicos.

3ª—Insulina.

La elección del anestésico tiene interés, pues el cloroformo aumenta la hiperglicemia y puede producir acidosis; el éter, además de eso, disminuye temporalmente la excreción de orina, de nitrógeno, glucosa y cuerpos cetónicos.

De emplear estos anestésicos hay que esforzarse en acortar el período de anestesia.

En los casos de intervenciones rápidas, la anestesia general por el cloruro de etilo debe preferirse. También es bueno el protóxido de nitrógeno.

En la diabetes, la raquinalgesia es la que dá resultados más satisfactorios. La inyección intravenosa de Somnifeno parece ser un método ventajoso según Labbé (46).

Las dosis de insulina se graduarán de acuerdo con la tolerancia de los enfermos y al alimento que deben tomar.

En los casos de urgencia, puede darse como preventivo de la acidosis una inyección intravenosa de 600 a 900 centímetros cúbicos de una solución glucosada al 10 por ciento, media hora antes de la operación, y un cuarto de hora antes de la operación se inyectará subcutáneamente 15 unidades de insulina; 10 unidades media hora después de la operación y 6 unidades una hora más tarde. Si a pesar de esta prevención apareciere acetona en la orina, se repetirán las inyecciones de suero glucosado e insulina, hasta su desaparición.

En los días siguientes se tratará al operado como a todo diabético, procurando tener su glicemia lo más cerca posible, de lo normal.

Procediendo en esta forma, la insulina ha reducido considerablemente el porcentaje de las muertes por intervención quirúrgica en los diabéticos.

ACCIDENTES QUE PUEDE PROVOCAR LA INSULINA

Pueden ser locales y generales.

A. — *Los accidentes locales* a que puede dar lugar la insulina, son raros y se reducen a: rubicundez y ardor («insulin burns» de los autores americanos) edema, aspecto pseudoflegmonoso, induraciones, nudosidades y aun abscesos estériles, (66).

Estos accidentes ya aparecen inmediatamente para desaparecer dentro de las 24 o 48 horas siguientes o bien aparecen tres a cinco días más tarde.

Son debidos a impurezas de la insulina (18), a acidez o a sensibilidad particular de algunos enfermos.

Poniendo las inyecciones precisamente subcutáneas y cambiando frecuentemente el sitio en que son hechas, se evitan estos accidentes. El cambio de insulina también evita su repetición en muchos casos.

Sin embargo, Lereboullet, Lelong y Froussard han insistido sobre los

accidentes de intolerancia cutánea: Refieren el caso de un niño con diabetes grave, al que aparecieron a los 21 días de haber principiado el tratamiento y que se agravaron progresivamente, obligando a hacer discontinuo el tratamiento, siendo así responsables, en parte, de su muerte. Las lesiones se desarrollaron y generalizaron sobre un fondo permanente de iritrodermia edematosa, se acompañaron de fiebre elevada y mal estado general, recordando las formas graves de la enfermedad sérica y aun de la eritrodermia arsenobenzólica. No les encuentran explicación satisfactoria a estos accidentes.

Personalmente, en 2,000 inyecciones puestas en los casos que presento hasta el momento de cerrar los reportes (y en otros casos) solo he sabido de «ardores quemantes, casi insoportables», al penetrar el líquido, en los casos 2 y 12 —a pesar de ser las inyecciones subcutáneas profundas—, pero después de un tratamiento prolongado.

Casos de dermatosis seria no los he visto consecutivamente a inyecciones. He visto uno en una diabética (caso número 4) antes del tratamiento que desapareció bajo la acción de éste. Era una dermatosis muy semejante a las arsenobenzólicas que presentaban los casos 16, 17 y 18 que describí en otro trabajo (84).

A.—En cuanto a los *accidentes generales*, puede manifestarse por fenómenos de anafilaxia, edema generalizado, o choque de insulina (hipoglicemia).

Los *fenómenos anafilácticos* consisten generalmente en erupción urticarica generalizada después de vuelta de un tratamiento suspendido, a la que a veces se agregan colapso, vómitos, congestión de la cara y elevación de la temperatura.

Estos fenómenos, si se deben a hipersensibilización, en parte, son más bien debidos a impurezas del producto. El cambio de insulina los evita muchas veces.

El mayor grado de pureza logrado en los extractos pancreáticos actualmente preparados, hace estos fenómenos excepcionales.

Edemas.—La aparición de edemas en el curso del tratamiento es otro accidente, no frecuente en verdad. Sin embargo, Blunm, Schwab y Von Noorden los han visto desarrollarse en forma considerable, al grado que en un caso hubo necesidad de suspender el tratamiento. Para evitarlos, recomienda Von Noorden empobrecer el régimen en cloruros e intercalar días aclorurados.

Recientemente Gibson y Larimer (32) refirieron dos casos de edema generalizado en la primera semana de insulino-terapia, que desapareció rápidamente por régimen declorurado e ingestión de 0.60 gramos de bicarbonato de potasio y 0.60 de cloruro de potasio tres veces al día (en cada ali-

mento). Creen racional admitir que el efecto de las sales de potasio (y calcio) en la desaparición de los edemas, está asociada con la movilización del catión sodio.

Yo los he visto aparecer en forma ligera en los casos con albuminuria (1, 3, 4, 8), al cabo de dos a cuatro semanas de tratamiento, pero han desaparecido espontáneamente.

Estos mismos casos y además el número 7 se han quejado de *dolor intenso en los riñones*, también dos a cuatro semanas después de iniciado el tratamiento, pero que pronto ha pasado.

En los casos números 1 y 3 hubo además *hepatalgia*, comprobándose en el último un aumento de volumen del hígado que más tarde volvió a su tamaño normal.

Síndrome hipoglicémico.—Es el accidente de mayor gravedad que puede ocurrir y se debe a un exceso de insulina en relación con la dieta y tolerancia glucósica. Por eso insulina y dieta deben ser cuidadosamente equilibrados para que el valor de la glicemia no baje de sus límites normales, y dé lugar a la aparición de tal síndrome.

Hay que tener presentes los siguientes puntos como factores ocasionales de hipoglicemia.

1º—Que la insulina debe ser equilibrada por una comida dada a plazo no mayor de 45 minutos.

2º—Que los efectos tardíos de la insulina se suman cuando se administran dosis máximas a intervalos cortos.

3º—Que a menudo los enfermos sometidos a la Insulinoterapia ganan en tolerancia, de tal manera que una dosis necesaria puede llegar a ser una sobredosis.

4º—Que el ejercicio exagerado puede obrar como dosis adicional de insulina.

5º—Que la falta de asimilación del alimento (vómitos, diarrea, indigestión) no permite equilibrar la insulina dada.

6º—Que en el coma y las infecciones son necesarias mayores dosis de insulina, pero que la necesidad pronto pasa y hay que disminuir entonces la dosis.

La reacción de hipoglicemia es ya precoz o bien tardía: Puede presentarse de media hora a cuatro o cinco horas después de la inyección.

El valor de la glicemia suficiente para que aparezcan estos síntomas, es variable.

Williams dá el siguiente significado a los diferentes valores de la glicemia.

3.00 por 1.000: hiperglicemia grave.

2.50 ,, 1.000: promedio de los sujetos no sometidos a tratamiento.

1.50	„	1.000:	límite en que generalmente aparece la glicosuria.
1.00	„	1.000:	mínimo normal en el adulto.
0.90	„	1.000:	mínimo normal en el niño.
0.80	„	1.000:	aparece la reacción: temblor, calofrío, hambre.
0.60	„	1.000:	reacción más grave, taquicardia o bradicardia.
0.40	„	1.000:	trastornos visuales, corazón irregular, convulsiones.
0.20	„	1.000:	coma.
0.	„	1.000:	muerte.

No siempre hay relación constante entre la intensidad de los accidentes y el grado de descenso de la glicemia. A veces puede manifestarse éstos en enfermos que continúan presentando glicosuria con eliminación de cuerpos cetónicos.

En estos enfermos está indicado recurrir a inyecciones más numerosas y usar la insulina más fraccionada, pues la glicemia en estos enfermos aunque muy influenciada por la insulina, es seguramente también muy inestable.

En el diabético la hipoglicemia insulínica es más intensa proporcionalmente que en el individuo normal. Según Collazo (12) las experiencias de Radoslau en la Clínica de Falta, sobre 30 personas, permiten concluir en una sensibilidad extrema en los diabéticos con respecto a la insulina.

Los síntomas de la hipoglicemia sobre los que hay que instruir al diabético, son generalmente los siguientes en el orden de su aparición y gravedad crecientes.

Sensación súbita de hambre imperiosa; debilidad repentina; estado particular de nerviosidad que a menudo llama el paciente «temblor interno»; palidez o rubicundez de la cara; midriasis; aceleración del pulso (en el niño sobre todo). *Transpiración*, temblor e incoordinación muscular e idiológica; vértigo, diplopia, convulsiones, hipotensión arterial, hipotermia, coma.

Joslin, Gray y Howard han notado además diarrea y Fletcher y Campbell pérdida de la facultad de hacer movimientos finos con los dedos, e inestabilidad emocional, afasia motora o sensitiva y pérdida de los reflejos y del control de los esfínteres.

Williams dice que «no hay que dar exagerada importancia a las reacciones. Todos los diabéticos tienen tendencia a atribuir a la insulina cualquier molestia que sienten. Las sensaciones que vienen varias horas después o al día siguiente de una dosis, con certeza son ajenas a ella».

Mientras el enfermo está en el Hospital; procura provocarle una reacción de hipoglicemia, con el fin de que aprenda a conocer los síntomas para cuando vuelva a su casa. Cuando aparece la reacción anota la glicemia, para futura referencia y combate el síndrome.

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA.

Es demasiado sencillo y efectivo, sobre todo cuando se hace al parecer las primeras manifestaciones: Consiste en dar de preferencia glucosa o cualquier otro hidrato de carbono del que pueda formarse rápidamente dicho cuerpo, que obra como específico.

Según Collazo (12) también los productos de simplificación de la glucosa, capaces de formarla, por polimerización (ácido láctico y aldehído acético) son capaces de yugular este accidente, haciendo subir la glicemia.

Williams dá el jugo de media naranja primero; si no alivia, da la otra mitad. Si la reacción es más grave, dá 2 a 3 cucharadas de jarabe.

Para Joslin «el jugo de naranja obra muy bien, y es de recomendarse, porque mientras se limpia la naranja, el paciente tiene tiempo de reflexionar y decidir si efectivamente sufre una reacción de hipoglicemia para no tomar hidratos de carbono innecesarios y además dañosos. Por otra parte, una naranja es menos tentadora para un niño que dos o tres pedazos de azúcar o un dulce».

Cuando la reacción hipoglicémica es grave y el paciente no puede deglutir, se le dará jarabe o solución muy azucarada, por un tubo de sifón o un tubo nasal o por vía rectal.

Como último recurso se inyectará por vía venosa 10 a 20 gramos de glucosa en solución estéril de 10 a 40 por ciento.

Cuando la vía venosa es difícil de abordar, se dará una inyección de 1 centícubo de adrenalina (favorecedora de glicogenolisis; movilizadora de de azúcar) al 1 por mil, mientras es posible la ingestión oral de hidrocarbónados o proteínas también.

Rathery preconiza el empleo del cloruro de calcio, cuando la reacción es tardía. Ya hemos visto en otro lugar (Datos fisiológicos relativos a la Insulina) que aunque el cloruro de calcio tiene acción antagonista a la de la insulina, no es sin embargo suficiente para contrarrestar ésta.

VALOR TERAPEUTICO.

Si solo me fundara en mis observaciones personales, me sería difícil sacar conclusiones definitivas acerca del valor terapéutico de la insulina desde todos los puntos de vista a que hay lugar a considerarlo en el tratamiento de la diabetes y sus accidentes.

Apoyado en dichas observaciones y en las de los clínicos que han tenido oportunidad de seguir casos sometidos a la insulino-terapia por mucho tiempo, consideraré el valor terapéutico de la insulina: 1º como medicamento

de urgencia; 2º como medicamento regularizador de los metabolismos alterados; 3º, en la evolución de la diabetes, y 4º, como medicamento de fondo de la diabetes.

1º—LA INSULINA COMO MEDICAMENTO DE URGENCIA.

Es en este terreno donde la insulina ha obtenido sus mayores triunfos.

Las casi resurrecciones que se han logrado en casos de coma y sus sonados éxitos en el precoma y la acidosis, casos en que, como hemos visto, hay que intervenir prorta e intensamente ya no permite dudar de su valor como medicación de urgencia, y la han consagrado como el medicamento por excelencia de tales estados.

2º—LA INSULINA COMO MEDICAMENTO REGULARIZADOR DEL METABOLISMO.

Al hablar de la acción fisiológica de la Insulina y de los efectos clínicos observados con su uso, vimos que disminuye o hace desaparecer todos los síntomas traductores de alteración de los diversos metabolismos en el diabético; hiperglicemia, glicosuria, polidipsia, poliuria, hiperlipemia, acetonemia, acetonuria, aminoaciduria, polifagia, enflaquecimiento, astenia, etc.

La Insulina restablece, pues, por su acción, a la normal, el metabolismo de los carbohidratos y al de las grasas y proteínas.

Pero para que esto tenga lugar, es condición indispensable que dieta e insulina estén equilibradas.

La insulina ayuda a la dietética, pero no la substituye.

Con ella puede emplearse un régimen suficiente y más reconstituyente: Permite reconstruir los músculos, las reservas de glicógeno y de grasa y aumentar las fuerzas del paciente.

3º—LA INSULINA Y LA EVOLUCION DE LA DIABETES.

Por este mecanismo puede transformarse una diabetes con todos los caracteres de forma grave con desnutrición y acidosis, en una diabetes benigna sin desnutrición ni acidosis.

Pero este resultado no dura generalmente sino mientras dura la insulino-terapia. Al suspenderse, poco a poco, a veces súbitamente, reaparecen los síntomas a mayor o menor plazo y adquieren su intensidad primitiva o mayor, si la suspensión es brusca, muy prolongada o definitiva.

Por consiguiente, ni aun en los casos en que la insulina ha ejercido el efecto más favorable, ha podido comprobarse la transformación del tipo morbo-oso o de la detención definitiva de su evolución, que eran de esperarse.

4º—LA INSULINA COMO MEDICACION DE FONDO DE LA DIABETES

Sobre este punto es sobre el que la discusión ha sido mayor, sobre todo debido al mantenimiento de los buenos efectos, algún tiempo después de la suspensión del medicamento, observado en muchos casos.

Esta prolongación de los buenos efectos se debe:

A.—¿A almacenamiento del medicamento?

B.—¿A un despertar de la función insuficiente, por excitación ejercida por la hormona inyectada?

C.—¿A restablecimiento de esta función, favorecido por el reposo que la increción exógena le permite?

D.—¿A una restauración o proliferación del tejido insular atacado?

E.—¿Se puede esperar, por consiguiente, la curación de la enfermedad y considerar a la insulina como la medicación de fondo de la diabetes?

A.—Aun cuando Labbé, piensa que después de un tratamiento prolongado, la insulina se acumula en el organismo, de existir es pasajera tal posibilidad, ya que como sabemos, su acción se agota en menos de 24 horas, y si se formarían reservas, llegaría un aumento en que estaría en exceso y se producirían accidentes que limitarían su uso.

B.—Fueron Chabanier, Lobo-Onell y Lebert quienes primero dijeron: «La persistencia de los efectos de la insulino-terapia en algunos casos después de la suspensión, muestra que la insulina no representa en ciertos casos solamente una medicación substitutiva destinada a suplir simplemente la secreción interna del páncreas que le hace falta, sino que aun puede provocar un verdadero despertar de esta secreción, que una vez estimulada, puede permanecer suficiente durante varios meses».

Para Ambard: «dado que la insulina se ha eliminado ya en 24 horas, estamos autorizados a pensar que los efectos favorables de la insulina a largo plazo —cuando se observan— son imputables a la hipoglicemia relativa que ha mantenido y despertado la secreción de la insulina».

Rathery dice: «no es irracional admitir para explicar las diferencias de acción de la insulina según los enfermos, que el estado de la glándula pancreática intervenga y que una excitación determinada por la droga produzca en algunos sujetos un restablecimiento de una glándula momentáneamente deficiente».

Esta manera de pensar, que es en verdad razonable y que está de acuerdo con la opinión de Hallion, Biedl, Carnot, etc., que suponen que la opeterapia ejerce no solo una acción substitutiva, sino también de excitación funcional y tisular, es muy difícil de comprobar.

Pensando como Brown Sequard, Starling y Gley, Labbé opina que la opoterapia solo tiene acción de reemplazamiento, y que la insulina solo obra en esta forma y dice: «Hasta ahora nada en los experimentos sobre perros despancreatizados o sobre diabéticos, ha permitido descubrir una excitación de la función insular: parece que obra solamente restituyendo por un momento al organismo del enfermo la secreción interna que su páncreas es incapaz de darle».

C.—Casi todos los métodos dietéticos buscan un reposo de la función insular del páncreas lesionado.

Allen, y en general todos los autores norteamericanos y canadenses lo han perseguido como un medio favorecedor de la restauración, por lo menos de la función.

Dale dice; «Los datos prácticos reunidos antes de la introducción de la insulina, indican la posibilidad de restaurar a muchos diabéticos a una función hasta cierto punto normal, permitiendo que el tejido fatigado de los islotes obtenga un reposo lo más completo posible».

Allen y Sherrill piensan que un aporte suficiente de insulina permitirá a los islotes reponerse y recuperar sus funciones en mayor escala, que con el régimen.

Es ésta, entre todas, seguramente, la posibilidad más razonable y procurarle reposo al tejido insular, es el objeto que con o sin insulina debemos perseguir.

La insulina facilita llegar a tal fin cuando es dada en forma correcta. Sin embargo, aun no se cita ningún caso que pueda considerarse como curado definitivamente.

D.—En los casos en que los islotes han perdido por completo su función natural, se han degenerado de tal manera, que no es posible esperar reposición alguna.

Se comprende que por activa que sea una medicación, se muestra impotente en presencia de alteraciones parenquimatosas y definitivas,

En tales casos, la insulina prolonga la vida y la hace más tolerable, pero solo a costa de inyecciones.

Sin embargo, Boyd y Robinson (22, 43), de la Universidad de Toronto, encontraron a la autopsia de un niño diabético sometido a la Insulinoterapia por más de 2 años, marcada hipertrofia y aumento en el número de las células insulares, y que las células B estaban no solo normales si no aumentadas también. Clínicamente había habido notable mejoría en todos sentidos y aumento al triple de la tolerancia hidrocarbonada. Muerto accidentalmente por fractura de la base del cráneo, se practicó la autopsia inmediatamente, de tal manera que a los 30 minutos de la muerte se había hecho la fijación del tejido pancreático por medios adecuados.

Se ve pues la posibilidad de regeneración o de formación de nuevos islotes, desde que comenzó la insulino-terapia, lo que explica el aumento de la tolerancia y la mejoría clínica.

Probablemente la insulino-terapia al aliviar la carga impuesta al disfuncionante aparato insular, permitió el desarrollo de los nuevos islotes periféricos, que luego se hicieron cargo de la función normal,

Aunque no se trata más que de un caso, por las condiciones de la observación es alentador, pues hace pensar que por lo menos en la diabetes infantil, queda la posibilidad de una mejoría anatómica, lo que implica un beneficio real y permanente para el enfermo.

E—Por los datos hasta ahora obtenidos, puede, pues, asegurarse que, a pesar de los grandes beneficios que puede proporcionar al diabético, cuando es dada correctamente, la insulina no resuelve por entero la cuestión de la diabetes: no hace desaparecer definitivamente la enfermedad, no la cura, y, por consiguiente, no podemos considerar a la insulina como su medicación de fondo, en ese sentido.

Aunque, como Joslin, varios autores admiten que hay individuos en los que el páncreas recobra parte de sus funciones que parecían perdidas, to dos están de acuerdo en que no produce su curación. Aun los mismos Chabanier, Lobo-Onell y Lebert, que han concebido un tratamiento de fondo de la diabetes por la insulina, dicen, al referirse al mantenimiento de una mejoría después de la suspensión de la insulino-terapia: «por entusiasman-tes que sean estos hechos, no pensamos, sin embargo, que ya permitan esperar que se llegará a la curación definitiva de la diabetes por la insuli-na: solo un estudio de larga duración podrá fijarnos este punto».

Si consideramos, en cambio, como medicación de fondo, a una medi-cación sistemática de sostenimiento de los efectos benéficos logrados por una primera cura, entonces si podemos decir que la insulina unida al régi-men, es decir, la insulino-terapia según la he dado a entender, es la medica-ción de fondo de la diabetes.

EN RESUMEN: LA INSULINA ES UN MEDICAMENTO PRECIOSO QUE SI NO CURA LA DIABETES, ES UN MEDIO TERAPEUTICO PO-DEROSO QUE AUMENTA EN PROPORCIONES CONSIDERABLES LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE ESTA ENFERMEDAD. MU-CHOS ENFERMOS LE DEBEN HABER ESCAPAÑO A UNA MUERTE —ANTES IRREMISIBLE— EN COMA, PERO MUCHOS MAS AUN LE DEBEN HABER VUELTO A UNA SALUD SUFICIENTE PARA TRA-BAJAR Y GANAR LA VIDA.