

años empezó a notar que no veía nada de lejos, por lo cual le pusieron unas gafas. A pesar de ello, fué perdiendo progresivamente la vista en el lado derecho, sobre todo al tiempo que aumentaban en intensidad los dolores de cabeza que de siempre tenía. Continuó así hasta febrero pasado, en que perdió totalmente la visión en el ojo derecho y casi totalmente en el izquierdo (sólo veía bultos), por lo cual fué intervenida, realizándose una iridectomía, con lo cual no mejoró nada. Desde entonces ha continuado hasta la actualidad con sus cefaleas (aunque en estos últimos días menos intensas) y la pérdida de la visión. No ha notado nada anormal ni ninguna variación en la forma de su cabeza.

Antecedentes personales sin interés.

Antecedentes familiares: Padres, sanos; dos hermanos, sanos. Ningún miembro de su familia ha presentado un proceso similar al suyo.

En la exploración se encontraba una enferma delgada, inteligente, con buena coloración de piel y de mucosas, en la que destacaba a la inspección la forma del cráneo, en torre, con frente alta y vertical; el escaso desarrollo del maxilar superior, que se encontraba deprimido con relación a la línea del frontal, y el prognatismo del maxilar inferior (figs. 1 y 2). Junto a esto se apreciaba un intenso exoftalmos con signo de Graeffe positivo, microcórnea, corectopia y coloboma operatorio de iris de ambos ojos, escleróticas azules en la región pre-ecuatorial por adelgazamiento consecutivo al aumento de su longitud, y en el fondo del ojo aspecto atigrado con arterias adelgazadas, atrofia simple de ambas papilas con excavación y coloboma parcial.

Visión: Ojo izquierdo, percepción de bultos; ojo dere-

cho, 0. No mejoran con cristales. Tensión ocular: 0.1, 60 mm. y O. D., 50 mm.

Ambas pupilas eran ovales y excéntricas.

Paladar ojival. Faltan piezas. Implantación anómala de las existentes en la arcada superior.

Tórax: Nada anormal a la exploración de pulmón y corazón. Setenta pulsaciones por minuto. Tensión arterial, 12/8.5.

Abdomen: Nada anormal a la exploración.

Exploración otorrinolaringológica: Nada anormal.

Análisis de sangre y orina, normales. Wassermann, Kahn y Meinicke, negativas. En las radiografías de cráneo (figs. 3 y 4) se observa un extraordinario aumento de las impresiones digitales, revelando la elevada hipertensión endocraneal existente y la forma del cráneo con frente vertical y vertex elevado. También se observa el acortamiento en profundidad de las órbitas y la hipoplasia del maxilar superior.

Se trata, pues, de un típico caso de enfermedad de Crouzon en el que destacan:

1.º La pérdida de la visión, total en un ojo y casi total en el otro.

2.º El síndrome radiológico de hipertensión endocraneal con intensas cefaleas.

3.º La deformidad craneal.

4.º La hipoplasia del maxilar superior con prognatismo del inferior y paladar ojival; y

5.º Las alteraciones oculares, exoftalmos, microcórnea y pupilas ovales y excéntricas.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### NUESTRA EXPERIENCIA TERAPEUTICA CON LAS NUEVAS INSULINAS ZINC

J. L. RODRÍGUEZ-MIÑÓN.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínica Médica Universitaria. Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Los ensayos realizados en los primeros tiempos de la insulinoterapia para prolongar el tiempo de acción de la insulina y evitar con ello la repetición de los pinchazos a lo largo del día, no tienen en el momento actual más que un interés histórico. Prescindimos por lo tanto de referir estos ensayos para situarnos en 1934, año en que SCOTT hace público su hallazgo de que algunos metales como el zinc intervienen en la formación de los cristales de insulina. Desde un principio se observó que cantidades pequeñas de zinc no modificaban sensiblemente la acción de la insulina, mientras que dosis de 1 gramo añadidas a 1.000 unidades de insulina prolongaban sensiblemente la acción de esta última. En la práctica estas concentraciones altas de zinc provocaban irritaciones locales que impedían su utilización clínica.

Dos años más tarde, HAGEDORN descubre que la combinación de protamina con insulina prolonga la acción de ésta, y FISHER y SCOTT logran prolongar aún más su acción añadiendo a la combinación an-

terior pequeñas cantidades de zinc en la proporción de 2 mg. por 1.000 unidades. Otras sustancias como la globina y el surfen han sido también empleadas para prolongar la acción de la insulina, pero en la mayoría de los casos en que éstas son utilizadas hay necesidad de practicar dos inyecciones diarias. Lo mismo sucede con ciertos derivados de la insulina tales como la iso-insulina y di-insulina preparadas por Novo. La primera es una insulina de acción lenta (fenilureidoinsulin) que no contiene metales ni protamina. La di-insulina es una combinación de insulina cristalina e iso-insulina.

Más recientemente, HAGEDORN ha ideado una nueva insulina-zinc-protamina estable, neutra (pH 7.2) y cristalizada, producida por LILLY con el nombre de NPH-50, cuya acción es intermedia entre la insulina protamina zinc empleada anteriormente y la insulina soluble.

En los casos leves o de intensidad media se logra fácilmente una compensación buena, tanto con la insulina protamina zinc (I. P. Z.) como con la NPH-50, pero no son raros los casos en que es necesario añadir insulina soluble a ambas con los inconvenientes que tiene la falta de estabilidad de estas mezclas.

Las investigaciones realizadas por HALLAS MOLLER en Dinamarca en el curso de los cuatro últimos años han probado que la insulina puede ser influenciada física, química y biológicamente por cantidades muy pequeñas de zinc hasta prolongar su

efecto más de treinta horas sin necesidad de protamina ni sustancias similares.

El mérito de HALLAS MOLLER y cols. está en haber podido demostrar que la insulina es poco soluble al pH de la sangre cuando se la pone en contacto con pequeñas cantidades de zinc, pero siempre y cuando no estén presentes los aniones fosfato y citrato. En un medio exento de estos aniones, la insulina precipita a un pH de 5,3, mientras que es perfectamente soluble al pH de la sangre. En el mismo medio, la adición de 2 mg. de cloruro de zinc a 1.000 unidades de insulina aumenta la zona de precipitación de ésta hasta el punto de que se hace poco soluble al pH de los plasmas sanguíneo y celular. Si se añaden al medio los iones fosfato y citrato, éstos neutralizan el zinc e impiden su unión con la insulina. Resulta, por lo tanto, que la protamina y sustancias similares no son indispensables para conseguir la insolubilidad de la insulina al pH de la sangre, ya que bastan cantidades mínimas de zinc (0,5 mg. por 1.000 unidades) para lograr suspensiones estables de insulina pura al pH sanguíneo, tanto en forma amorfa como cristalina. La forma cristalina tiene una acción mucho más retardada que la amorfa y ha recibido el nombre comercial de "ultralenta". La amorfa se llama "semilenta", y se da el nombre de lenta a la mezcla de semilenta y ultralenta en la proporción de 3 a 7.

Las primeras experiencias con estas insulinas se han realizado por HALLAS MOLLER, JERSILD, PETERSEN y SCHLICHRULL en el Hospital Hvidore, de Copenhague, en enfermos ambulantes, con una dieta de 2.000 calorías con 200 grs. de H. de C.

Sabido es que los distintos enfermos no responden de igual forma a la misma insulina y por ello los autores daneses han reunido las respuestas posibles en tres grupos que designan con las letras A, B y C.

Respuesta A.—La del enfermo que reacciona rápidamente a la insulina, pero cuyo efecto es insuficiente pasadas doce horas.

Respuesta B.—La del enfermo que responde lentamente y cuyo aporte de insulina resulta insuficiente durante las horas siguientes a la inyección.

Respuesta C.—Respuesta favorable con aporte adecuado de insulina durante las veinticuatro horas.

Estas tres respuestas se han observado también con las nuevas insulinas y el objetivo es lograr la respuesta B para todos los casos. Esto se consigue combinando las tres formas de insulina: semilenta, lenta y ultralenta, de tal forma que cuando nos encontramos con una respuesta A utilicemos una insulina de acción más lenta. Lo contrario debemos hacer cuando la respuesta es del tipo C. Cuando se emplean solas las insulinas semilenta y ultralenta, las respuestas más habituales son del tipo A y C, respectivamente. De aquí nació la necesidad de combinar ambas. Esta combinación se ha llevado a cabo mezclando siete partes de ultralenta con tres de semilenta y esta mezcla es la llamada insulina lenta, con la que logran en Dinamarca compensar al mayor número de diabéticos. Cuando con esta insulina se da una reacción A o C, cabe adicionar ultralenta o semilenta, respectivamente, y lograr de esta forma la compensación del 90 por 100 de los diabéticos con una sola inyección en las veinticuatro horas.

Gracias a la amabilidad de la casa Novo hemos podido disponer de una cierta cantidad de insulina en sus tres formas: semilenta, lenta y ultralenta.

Todos los diabéticos estudiados han sido estabilizados con un régimen apropiado señalado en cada caso. Cuando la dieta ha sido alterada por el enfermo en uno u otro sentido hemos tenido conocimiento de ello y en el protocolo constan las variaciones habidas. Es verdad que la eliminación de azúcar sólo sigue en cierta medida a la curva de glucemia, y se dice que aquella no constituye un criterio muy fiel de comparación de las duraciones de efecto de las diferentes insulinas. Yo creo que cuando insulinas distintas son empleadas sucesivamente en el mismo enfermo, las variaciones en la eliminación de glucosa son un índice bastante fiel para juzgar del efecto de dichas insulinas. Por otra parte, la eliminación de glucosa es el método que habitualmente utilizamos en la clínica para llevar el control de un enfermo diabético.

La orina es recogida en tres porciones: desayuno a comida, comida a cena y cena a desayuno, y en cada muestra se determina la cantidad absoluta de glucosa. Para simplificar los cuadros damos los valores en las veinticuatro horas.

Cada día obtenemos por interrogatorio el régimen dietético seguido el día anterior, ya que considero más útil conocer los errores cometidos por el enfermo que dar por buena la indicación dietética hecha por nosotros sin saber si el enfermo la ha cumplido o no. Esto explica los valores extremadamente bajos en calorías e H. de C. que aparecen en algunos casos, debido ello a que el enfermo se sometió a este régimen voluntariamente por temor a la glucosuria.

#### RESULTADOS.

Caso 1. B. G. G., mujer de dieciocho años, diabética hace un año. Diabéticos en la familia.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
Lenta:				
10-III-54	30 — —	432	190	1.800
11-III-54	30 — —	725	200	1.300
12-III-54	40 — —	512	180	1.600
13-III-54	40 — —	176	160	1.700
Soluble:				
15-III-54	15 20 20	104	100	1.400
16-III-54	15 20 20	42	120	1.200
17-III-54	20 30 30	35	80	800
18-III-54	20 30 30	7	80	800
22-III-54	20 30 30	33	140	1.500
Ultralenta:				
27-III-54	40 — — I. P. Z.	115	150	1.400
14-IV-54	35 — —	2	120	1.300
22-IV-54	30 — —	0	120	1.300

En este caso, 40 unidades de insulina lenta resultan poco eficaces. Hay que emplear 80 unidades de insulina soluble y rebajar a la mitad los H. de C. ingeridos para lograr una compensación relativa. El tránsito a 40 unidades de ultralenta produce una descompensación, y dosis inferiores de I. P. Z. logran una buena compensación. Se ha dicho que la insulina ultralenta es equivalente a la I. P. Z. Aquí puede verse que, donde las dos formas de insulina zinc han fracasado, la I. P. Z. ha logrado éxito.

Caso 2. J. Ll., mujer de sesenta y siete años. Diabética desde hace veinticinco. A los cuatro meses de comenzar su enfermedad, suspendió el tratamiento con insulina y ha estado veinte años sin tratarse y sin control alguno con un cuadro de poliuria, polidipsia, polifagia y astenia. Hace cuatro años ha vuelto al tratamiento con insulina, poniéndose últimamente 70 unidades diarias repartidas en dos veces. Hace veinte años le fué extirpada la vesícula por colelitiasis y hace dos meses ha tenido una infección urinaria. No hay diabetes en la familia. La exploración no acusa nada anormal. Tensión arterial, 16/6. Obesidad discreta.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
31-I-54	Sin insulina.	73	100	900
	Lenta:			
11-II-54	50 — —	67	130	900
15-II-54	50 — —	73	105	1.000
	Semilenta:			
1-III-54	30 — 30	86	150	1.250
2-III-54	35 — 35	57	85	900
4-III-54	40 — 40	58	140	1.250
7-III-54	45 — 45	37	150	1.020
10-III-54	50 — 50	52	156	1.250
13-III-54	55 — 55	48	146	1.150
15-III-54	60 — 60	0	143	1.100
	Soluble:			
23-III-54	20 30 40	0	105	900

En este caso la insulina lenta en dosis de 50 unidades resulta insuficiente. Fué necesario emplear 60 unidades de semilenta cada doce horas para lograr compensarla, es decir, un total de 120 unidades diarias. La misma compensación se logró con 90 unidades de insulina soluble repartida en tres inyecciones. La insulina semilenta nos sirve en este caso para suprimir un pinchazo, pero resulta anti-económica por el mayor consumo que hay que hacer de la misma.

Caso 3. G. C., varón de sesenta años. Hace cuatro que comenzó con prurito genital. Un año después, dolor en epigastrio irradiado a precordio y parestesias en ambos brazos, que le ha repetido en varias ocasiones, siendo diagnosticado de angor. Desde hace cuatro meses tienen forúnculos con frecuencia y hace dos meses fué diagnosticado de diabetes. Ha perdido 12 kilos de peso en tres años. No hay antecedentes ni diabetes familiar. La tensión arterial es de 13/8. El ECG acusa un trastorno circulatorio en el territorio de la coronaria posterior. Fondo de ojo, normal.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
16-III-54	Sin insulina.	302	300	"
	Soluble:			
27-III-54	15 15 15	51	127	1.500
29-III-54	15 15 15	0	"	"
	Lenta:			
30-III-54	20 — —	90	"	"
31-III-54	25 — —	129	"	"
5-IV-54	45 — —	53	288	2.000
7-IV-54	55 — —	3	"	"
	Ultralenta:			
8-IV-54	60 — —	54	230	1.550
9-IV-54	60 — —	25	290	2.150

En este caso logramos la compensación con 45 unidades de insulina soluble. Al pasar a la lenta es necesario llegar a las 55 unidades para lograr el mismo resultado con una tasa hidrocarbonada algo superior. Con la ultralenta empleada sola, pese a aumentar el número de unidades, vuelve el enfermo a la descompensación.

Caso 4. T. R., mujer de setenta años. Padres y una tía, diabéticos. Padece diabetes hace veinte años, a raíz de la menopausia. Tensión arterial, 17/9.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
	Soluble:			
16-XI-53	— 25 10	15	200	1.700
20-XII-53	— 25 15	2	"	"
20-II-54	— 25 15	0	"	"
22-III-54	— 25 15	0	"	"
	Ultralenta:			
8-IV-54	40 — —	40	"	"
	I. P. Z.			
3-V-54	40 — —	14	"	"

Aquí logramos la compensación con 40 unidades de insulina soluble. La misma dosis de ultralenta se acompaña de glucosuria fuerte e igual dosis de I. P. Z. reduce considerablemente la glucosuria.

Caso 5. Mujer de cincuenta y dos años, que es diabética desde hace dos, que tuvo la menopausia. La madre es diabética. Tensión arterial, 13/7. Ictericia hace tres años.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
	Di-insulina:			
6-II-52	10 — —	5	200	1.800
	I. P. Z.:			
22-XII-52	10 — —	15	"	"
23-I-53	10 — —	17	"	"
	N. P. H.:			
10-IV-53	10 — —	12	"	"
	Soluble:			
26-VI-53	— 10 10	3	"	"
	Lenta:			
26-III-54	15 — —	29	"	"
14-IV-54	15 — —	16	"	"
	I. P. Z.:			
12-V-54	10 — —	2	"	"

Este es un caso leve, puesto que basta mantener 20 unidades de insulina soluble repartida en dos veces para lograr la compensación con una glucosuria residual mínima. Con 15 unidades de lenta, la glucosuria aumenta y con 10 de I. P. Z. vuelve a compensarse.

Caso 6. L. S., varón de cuarenta y cinco años. No hay diabetes familiar, pero los padres son primos entre sí y obesos ambos. Comienza la diabetes hace un año. Sujeto delgado. Tensión arterial, 14/9.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
<b>Soluble:</b>				
17-V-52	— 15 10	55	"	"
12-VI-52	— 15 15	2	"	"
13-XI-52	— 15 15	8	"	"
29-XI-52	— 15 15	4	"	"
<b>I. P. Z.:</b>				
11-II-53	20 — —	5	"	"
31-II-53	20 — —	6	"	"
20-III-53	20 — —	0	"	"
10-IV-53	20 — —	3	"	"
<b>N. P. H.:</b>				
9-IX-53	20 — —	34	"	"
5-X-53	25 — —	23	"	"
15-XI-53	25 — —	22	"	"
<b>Lenta:</b>				
27-III-54	25 — —	15	"	"
3-IV-54	25 — —	11	"	"

En este caso, con 25 unidades de lenta hay una glucosuria residual algo más elevada que la existente con 20 unidades de I. P. Z.

Caso 7. P. P., mujer de cuarenta y un años. En 1951, al terminar la lactancia de un hijo al que había criado durante veinticinco meses, empieza con una polidipsia muy intensa. No hay diabetes familiar. Sin insulina, la diuresis llega a los 8 litros con glucosurias totales de 300 grs. sin acetona. Se piensa en la posibilidad de una diabetes insípida asociada a la mellitus, pero al lograr la compensación con suficiente insulina se descarta esta posibilidad. Para la misma dosis de insulina, la administración de tiouracilo reduce intensamente la glucosuria. Esto plantea problemas que no es éste el momento de tratarlos.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
<b>Soluble:</b>				
27-II-52	— 40 40	383	450	2.500
1-III-52	20 30 30	186	"	"
14-III-52	20 30 20 20	56	100	1.720
17-III-52	20 30 20 20	0	"	"
24-III-52	20 30 20 20	0	"	"
<b>Di-insulina:</b>				
15-IV-52	30 — 30	15	"	"
22-IV-52	30 — 30	12	"	"
30-IV-52	35 — 35	0	"	"
5-V-52	35 — 35	0	"	"
Se marcha y está varios meses sin insulina.				
<b>Soluble:</b>				
7-III-54	30 40 40	233	150	2.000
15-III-54	30 40 40	108	"	"
27-III-54	30 40 40	80	"	"
<b>Lenta:</b>				
6-IV-54	30 — 30	16	"	"
12-IV-54	30 — 30	28	"	"
26-IV-54	30 — 30	10	"	"
<b>Ultralenta:</b>				
4-V-54	50 — —	184	"	"
6-V-54	50 — —	110	"	"
13-V-54	60 — —	123	"	"

Este caso nos muestra la ineeficacia de la ultralenta, a menos que empleásemos cantidades que rebasaran los límites de la prudencia.

Caso 8. R. H., mujer de veinticuatro años. Adelgazamiento hace un año y dificultad en la vista hace un mes. Amenorrea hace un año. En la exploración no se encuentra nada patológico salvo la existencia de cataratas bilaterales, que es el motivo de su consulta.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
<b>Soluble:</b>				
18-III-54	— 10 10	250	150	1.120
22-III-54	10 15 15	224	134	1.000
<b>Lenta:</b>				
24-III-54	30 — 30	106	77	726
30-III-54	30 — 30	30	230	1.380
<b>Soluble:</b>				
4-IV-54	20 20 15	46	124	1.360
6-IV-54	20 20 20	29	160	1.480
9-IV-54	20 25 25	0	175	1.450
20-IV-54	20 25 25	0	140	1.160
27-IV-54	20 25 25	0	150	1.140
<b>Lenta:</b>				
6-V-54	35 — 35	3	165	1.250
10-V-54	25 — 25	11	"	"
14-V-54	20 — 20	0	140	1.110
17-V-54	20 — 20	5	"	"
29-IV-54	35 — 35	1	151	1.030

Del estudio de este caso se deduce que con la insulina lenta cada doce horas puede lograrse una buena compensación con ahorro de insulina cuando la diabetes alcanza la intensidad que en este caso. Además, se ve cómo la insulina lenta es más activa cuando se inyecta a sujetos previamente compensados con insulina soluble. Inyectada sin previa compensación, necesita ser empleada en dosis mucho más altas. Este caso tuvo frecuentes reacciones hipoglucémicas con insulina soluble que disminuyeron en frecuencia con la lenta.

Caso 9. J. E. V., varón de diecisésis años, diabético desde hace años, de comienzo brusco con el cuadro habitual. Fué sometido a tratamiento en un hospital con 90 unidades de insulina, que luego descendió a 40, hasta darle de alta muy mejorado. Nada especial en la exploración.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
<b>Soluble:</b>				
12-XI-53	— 15 15	180	100	"
15-XI-53	— 20 20	170	"	"
20-XI-53	20 30 30	160	"	"
21-XI-53	20 40 40	60	150	"
23-XI-53	20 40 40	40	"	"
25-XI-53	20 40 40	20	"	"
<b>Semilenta:</b>				
26-XI-53	40 — 40	6	"	"
28-XI-53	40 — 40	0	"	"
30-XI-53	40 — 40	0	"	"
<b>Lenta:</b>				
11-XII-53	80 — —	10	"	"
13-XII-53	80 — —	5	"	"
15-XII-53	80 — —	15	"	"

En este caso la insulina semilenta ha supuesto un ahorro de insulina y también la supresión de un pinchazo, además de una mejor compensación. La lenta ha podido ser empleada en dosis única de 80 unidades sin provocar hipoglucemia. No obstante, considero esta dosis poco aconsejable para un tratamiento ambulatorio.

Caso 10. R. J., mujer de cuarenta y ocho años, que desde hace uno se queja de mareos que motivaron un análisis de orina, descubriendose que era diabética. Dolores de carácter neurítico en ambas piernas. No hay diabetes en la familia.

Fecha	Insulina	Glucosuria grs. absolutos	H. de C.	Calorías
Lenta.				
13-III-54	30 — —	91	125	970
15-III-54	40 — —	142	140	1.300
17-III-54	40 — —	53	130	950
18-III-54	30 — 30	58	120	970
23-III-54	35 — 35	0	105	900
30-III-54	30 — 30	0	130	1.140
Ultralenta:				
3-IV-54	50 — —	38	144	1.070
11-IV-54	50 — —	27	150	1.180
16-IV-54	50 — —	17	110	1.000
21-IV-54	55 — —	0	135	1.090
I. P. Z.:				
27-IV-54	40 — —	0	205	1.200

Este caso nos sirve para comparar la insulina lenta, la ultralenta y la I. P. Z. La compensación se consigue con 60 unidades de lenta en dos inyecciones, con 55 de ultralenta en una inyección o con 40 de I. P. Z. Esta última sería, por lo tanto, la más económica, con la ventaja sobre la lenta de una sola inyección.

#### DISCUSIÓN.

De los 10 casos elegidos para este estudio, siete presentan una diabetes tan intensa que necesitan un promedio de 80 unidades diarias de insulina para su compensación. Estos siete casos han presentado glucosurias que oscilan entre los 100 y 700 grs. en las veinticuatro horas. Es en estos casos de diabetes intensa donde deben ser probadas las nuevas insulinas, ya que para tratar una forma leve o de intensidad media, cualquiera de las insulinas lentas empleadas en estos últimos años son útiles.

Nuestras disponibilidades de insulina semilenta han sido pequeñas y no hemos podido emplearla más que en dos casos, siempre en inyección cada doce horas y en dosis hasta de 60 unidades por inyección. MURRAY y WILSON creen que la insulina semilenta es de acción similar a la soluble y consideran que no vale la pena de ser utilizada. Lo mismo pensé yo al empezar a emplearla; pero luego vi, insistiendo en el aumento de la dosis, que casos graves como el 2 y el 9 pueden ser bien compensados con dosis de 120 y 80 unidades, respectivamente, a condición de repartir esta dosis en dos inyecciones. Esta insulina semilenta es lo suficientemente lenta para no provocar reacciones violentas hipoglucémicas, su rapidez de acción es bastante precoz y no tiene más inconveniente que el de no prolongar su acción más allá de diez a doce horas. GERRITZEN la

considera similar a la NPH-50. Yo creo que esta última es más lenta. La insulina semilenta me recuerda a la di-insulina Novo, con la que podían compensarse la inmensa mayoría de los diabéticos, siempre a base de dos inyecciones.

La insulina ultralenta es considerada por MURRAY y WILSON como de acción más prolongada que la I. P. Z., pero sin control sobre las primeras horas. En nuestra experiencia sólo hemos logrado una buena compensación en el caso 10. En otros cuatro casos en que ha sido empleada, resultaron más eficaces otros tipos de insulina. La posibilidad de control con mezclas no ha sido estudiada en este trabajo; pero tengo la impresión, confirmada por las referencias de la literatura, que este tipo de insulina ultralenta utilizada sola apenas tiene ventajas. Su indicación principal, a mi juicio única, es la de aquellos casos en los que la insulina lenta se queda corta. La adición de ultralenta en la misma jeringa con que se inyecta la lenta podría obviar el defecto de cortedad de esta última.

La insulina lenta, en la experiencia de OAKLEY, ha resultado ventajosa sobre la soluble y la I. P. Z. en 13 casos de 25 estudiados. Entre los 28 casos vistos por MURRAY y WILSON, en 14 han observado también ventajas de la lenta. NABARRO y STOWERS comunican que en el 40 por 100 de los casos graves la insulina lenta es de acción corta y necesita ser adicionada de ultralenta. VENNING señala que entre 26 diabéticos tratados ulteriormente con insulina lenta, 10 encuentran mejoría, teniendo como criterio de esta mejoría una considerable disminución de la glucosuria sin reacciones hipoglucémicas o bien una disminución de estas reacciones sin aumentar la glucosuria. Esta insulina fracasa en la mitad de los casos con necesidades superiores a las 50 unidades.

Nosotros hemos tratado con dosis única de insulina lenta los casos 1, 2, 3, 5, 6, 9 y 10. Sólo en los casos 1, 5, 6 y 10 hemos podido comprobar la I. P. Z. con la lenta, saliendo ventajosa la I. P. Z. En tres casos (7, 8 y 10) me he visto obligado a emplear la lenta cada doce horas por no lograr la compensación sin hipoglucemia con una sola inyección y por haber agotado la semilenta de que disponíamos. En dos de estos tres casos logramos una compensación bastante buena sin hipoglucemia.

Todas estas insulinas han sido preparadas en concentraciones de 40 unidades por c. c. y ello obliga a que en muchos casos la inyección sea voluminosa. Esperamos que este inconveniente sea obviado en el futuro con preparaciones de doble concentración.

No hemos tenido ningún caso de alergia con estas insulinas, pero debo advertir que en nuestra ya dilatada experiencia con I. P. Z. tampoco hemos observado respuestas alérgicas con la frecuencia que son señaladas en la literatura extranjera. VENNING ha comunicado, con el empleo de estas insulinas, reacciones alérgicas en forma de hinchazón en el sitio de la inyección; no obstante, añade que este tipo de reacciones se ven menos con estas insulinas que con las protaminadas.

La acción hipoglucémica de las insulinas zinc ha sido bien estudiada en sujetos sanos por GERRITZEN, quien afirma son más suaves que otras insulinas de acción similar. Esto está de acuerdo con el hecho observado por otros autores, y bien puesto de manifiesto en nuestros casos, de que a igualdad de dosis son menos activas las insulinas zinc que cualquiera de las que hemos venido empleando hasta

ahora. De los 34 casos de VENNING, sólo uno necesitó una dosis de insulina lenta inferior a la dosis inyectada previamente. El tránsito de insulina soluble a la zinc se acompaña casi siempre de una descompensación que es tanto mayor cuanto menos experiencia se tiene en el manejo de esta última. Estamos habituados a calcular que las insulinas protaminadas son equivalentes en su acción a 2/3 de la insulina soluble y con estas nuevas insulinas vemos que en la mayoría de los casos se necesita aumentar la dosis para lograr una buena utilización. La dosis necesaria para lograr un control satisfactorio es a menudo más alta que la de la insulina usada previamente, incluso cuando el tratamiento anterior ha sido enérgico y la dosis alcanzó el límite de la tolerancia.

En cuatro casos (1, 5, 6 y 10) en los que hemos podido hacer un estudio comparativo de la insulina lenta y la I. P. Z., empleadas ambas en una sola inyección diaria, ha resultado más efectiva la I. P. Z. en el sentido de que se ha logrado una buena compensación con menos unidades de esta última, o dicho de otro modo, en igualdad de circunstancias la I. P. Z. es más económica.

En los casos en que hemos comparado la lenta con la soluble, la primera ha ahorrado pinchazos en todos los casos, pero no ha ahorrado insulina más que en dos (7 y 8).

En dos casos (2 y 9) en que se ha empleado la semilenta comparativamente con la soluble se ha ahorrado pinchazos en todos, pero no se ha ahorrado insulina más que en uno.

Se ha utilizado la ultralenta en cuatro casos (1, 3, 4, 7 y 10) y en todos ellos o bien ha fracasado o ha tenido que ser utilizada en dosis más altas que las insulinas empleadas previamente.

Sería injusto a todas luces deducir de este trabajo una conclusión de ineeficacia para estas nuevas insulinas. Nos queda por estudiar el resultado de las mezclas, que es donde radica fundamentalmente la ventaja de las mismas. Sabido es que cuando se ha pretendido modificar las insulinas protaminadas añadiendo insulina soluble, se produce una conversión parcial de la soluble en lenta. No es posible, por lo tanto, acortar la acción de la I. P. Z. por adición de soluble, la cual es precipitada en forma cristalina al pH de la suspensión. Este inconveniente no existe con las nuevas insulinas zinc y es perfectamente posible mezclar la insulina amorfa (semilenta) con la cristalina (ultralenta) conservando ambas su acción.

Con esta técnica creemos rigurosamente cierta la afirmación de HALLAS MOLLER de que el 90 por 100 de los diabéticos que necesitan insulina pueden ser compensados con una sola inyección diaria a condición de aplicar el tipo de mezcla más apropiado a cada caso.

Lograr este objetivo en la práctica no es tarea fácil dada la especial idiosincrasia de nuestros enfermos. No es posible "a priori" establecer qué tipo de mezcla es la más apropiada para cada caso y es necesario llegar a establecerla después de una serie de tanteos para los que se exige una inteligente colaboración del enfermo. Quizá la mezcla de semilenta y ultralenta en la proporción de 3 a 7 (lenta) no sea la más apropiada para nuestras costumbres dietéticas y horario de comidas. NABARRO y STOWERS han visto que en Inglaterra es más útil la mezcla 2 a 8.

Aunque sobre este particular carezco de experiencia, creo que la técnica más útil, que me propongo ensayar en el futuro, es la siguiente: empezar el tratamiento con insulina lenta hasta alcanzar la dosis máxima sin manifestaciones hipoglucémicas; recoger la orina cada seis horas a partir del momento de la inyección y ver la intensidad de la glucosuria en las diferentes partes del día. Esto nos permite desplazar la ingestión de hidrocarbonados al momento más conveniente, y una vez hecho esto añadir a la insulina lenta la necesaria proporción de amorfa o cristalina, según la máxima glucosuria tenga lugar en las primeras o en las últimas horas del día, respectivamente. Conviene tener en cuenta que los enfermos que necesitan dosis mayores de insulina no por eso exigen una insulina más lenta, sino que pueden incluso exigir una que actúe más rápidamente.

Ya se comprende que esta técnica no puede realizarse más que en régimen sanatorial o con una inteligente colaboración por parte del enfermo, a la que, en verdad sea dicho, no estamos acostumbrados.

#### CONCLUSIONES.

1. Los casos leves o de mediana intensidad bien compensados con una sola inyección de I. P. Z. o NPH-50 no obtienen ventaja alguna con el empleo de las nuevas insulinas, a menos que existan reacciones alérgicas que obliguen al cambio.

2. La insulina semilenta tiene una acción intermedia entre la soluble y la NPH-50. Hemos logrado con ella compensar diabetes muy intensas, pero siempre a base de inyectarla cada doce horas.

3. La insulina ultralenta no actúa en las primeras horas, y aunque su acción se prolonga bastante, creo que no tiene utilidad empleada sola. Probablemente su única indicación es la de que, añadida a la lenta, prolonga la acción de ésta en los casos en que resulta corta.

4. La lenta, en nuestras manos, es inferior a la I. P. Z. en el sentido de que necesita ser inyectada en más cantidad para lograr el mismo efecto.

Esto es debido, probablemente, a que la mezcla de 3 a 7, que caracteriza a la lenta, no es la mezcla más apropiada a nuestras costumbres dietéticas y horario de comidas.

5. En igualdad de circunstancias, estas nuevas insulinas resultan antieconómicas porque en general necesitan ser empleadas en dosis superiores a las usadas previamente.

6. Las reacciones hipoglucémicas son muy leves, y uno de nuestros casos ha recibido hasta 80 unidades de insulina lenta en una sola inyección sin manifestación alguna de tipo hipoglucémico.

7. Una indicación formal de estas insulinas es la existencia de reacciones alérgicas a las protaminas y similares.

8. Siempre que fracasen otras insulinas retardadas en inyección única vale la pena de intentar mezclarlas con estas nuevas insulinas tratando de buscar la más apropiada a cada caso.

#### RESUMEN.

Se estudian las nuevas insulinas zinc en sus tres formas de semilenta, lenta y ultralenta. En general,

podemos decir que necesitan ser empleadas en dosis más altas que las otras insulinas que habitualmente usamos. La forma semilenta es muy útil en las diabetes graves empleada cada dos horas. La ultralenta empleada sola no nos presta utilidad alguna. Con la lenta obtenemos los mismos resultados que con la I. P. Z., pero a condición de ser utilizada en dosis mayores, lo que significa para la mayoría de

los casos una desventaja de la lenta frente a la I. P. Z. Tenemos la creencia firme de que la insulina lenta puede ser modificada favorablemente por la adición de semilenta o ultralenta, según los casos. Este aspecto no ha sido estudiado en este trabajo. La principal ventaja de estas nuevas insulinas es su buena tolerancia, que se traduce por ausencia de reacciones alérgicas e hipoglucémicas.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Invernación artificial en el tratamiento del tétonos.**—En opinión de CONTZEN (*Arch. Klin. Chir.*, 278, 27, 1954), el tratamiento de elección en el tétonos es el sueño prolongado, para el cual son muy apropiadas las modernas técnicas de invernación. Refiere el caso de una enferma de doce años con tétonos generalizado a los nueve días de una herida en la rodilla. Fué tratada con excisión amplia de la herida, inyección intravenosa de 75.000 unidades de antisuero, otra inyección subcutánea en la vecindad de la herida de 18.000 unidades de antisuero y sueño prolongado durante seis días. Este se inició con la inyección intravenosa de 0,05 g. de un preparado de fenotiazina (Megaphen), inyección intramuscular de 0,05 g. de otro preparado fenotiazinico (Atosil) y la inyección intravenosa de 0,01 g. de tiosulfato magnésico. Tres horas después de estas inyecciones, la temperatura corporal era de 35,5° y el pulso de 104. La enferma fué mantenida con inyecciones periódicas hasta un total de 0,625 g. de Magaphen, 0,725 g. de Atosil, 0,7 g. de dolantina, 0,15 g. de Latibon (otro preparado de fenotiazina) y 0,55 g. de tiosulfato magnésico. En el mismo tiempo recibió 285.000 unidades de antitoxina tetánica por varias vías y 10.000.000 de unidades de penicilina con estreptomicina. A los veintiún días de terminado el sueño prolongado, la enferma fué considerada como curada por completo.

**Tratamiento de la porfiria aguda con neostigmina**  
Dada la poca frecuencia de la porfiria aguda, no es posible tener una experiencia terapéutica amplia de la afección. GILLNERSPY y SMITH (*Lancet*, 1, 908, 1954) comunican un caso en una mujer de treinta y siete años, la cual presentaba algunas peculiaridades poco frecuentes, como parálisis recurrente, hirsutismo e infiltración linfocítica de los músculos. En la orina se encontraba uroporfirina I y porfobilinógeno. Teniendo en cuenta la similitud histológica de los músculos con los de la miastenia, la enferma fué tratada con inyecciones de 1 mg. de neostigmina, tres veces al día, y el tratamiento se prosiguió después con la administración bucal de comprimidos de 10 mg. El efecto fué inmediato sobre la actividad muscular y la sensación subjetiva de la enferma, pero no se modificó la eliminación de porfirinas, por lo que cabe la posibilidad de que se trate de una coincidencia de miastenia y porfiria, eliminándose con la neostigmina las molestias dependientes de la primera de estas afecciones.

**Empleo del nuevo antibiótico tetraciclina.**—El análisis químico de la aureomicina y terramicina demostró su extraordinaria similitud. Ambos son derivados de la tetraciclina y ésta ha sido posible obtenerla a partir de la clorotetraciclina (aureomicina). FINLAND, PURCELL, WRIGHT, DEL LOVE, MOU y KASS (*J. Am. Med. Ass.*, 154, 561, 1954) han realizado estudios de laboratorio y clínicos con el nuevo antibiótico y señalan su semejanza con los dos antibióticos antes citados. El espectro antibiótico "in vitro" es casi superponible en las tres sustancias. La estabilidad de sus soluciones es similar a la de la terramicina y mayor que la de la aureomicina. Los efectos terapéuticos son comparables a los de aureomicina y terramicina (se empleó en cápsulas y comprimidos de 250 mg., cada cuatro o seis horas y en inyección intravenosa). Las concentraciones en sangre son algo superiores después de una dosis de tetraciclina que después de una de sus análogos. La principal ventaja de la tetraciclina parece radicar en la mayor rareza e intensidad de las manifestaciones tóxicas, las cuales son únicamente digestivas.

**Tratamiento antibiótico general de las dermatosis.**  
No existe acuerdo sobre el valor de la terapéutica general con antibióticos en los enfermos con dermatosis. Esto ha inducido al Medical Research Council de Inglaterra a emprender un ensayo terapéutico en pacientes y grupos testigos adecuados (*Br. Med. J.*, 1, 856, 1954). Los enfermos han sido tratados con dosis diarias de 2 gr. de cloranfenicol, oxitetraciclina o clorotetraciclina, durante tres semanas, si las manifestaciones tóxicas no imponían antes la suspensión de la terapéutica. Se demuestra así que los antibióticos citados no son útiles en el herpes simple recidivante (31 casos), en las verrugas plantares (30 casos), en el liquen plano (19 casos), en la pitiriasis rosea (25 casos), en la dermatitis herpetiforme (12 casos) y en el eczema discoide (16 casos). En los eczemas seborreicos de corta duración (7 casos) se produjo la curación rápidamente, así como en dos casos, entre siete tratados de eczema seborreico, de duración muy prolongada.

**Dibenzilina en la isquemia intensa de los dedos.**  
La dibenzilina es el clorhidrato de N-fenoxyisopropil-N-bencil-beta-cloroetilamina. Se trata de un cuerpo similar a la dibenamina, que tiene propiedad de inhibir los impulsos adrenérgicos. La dibenzilina posee una intensa acción vasodilatadora, por lo que