

RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

LAS INSULINAS DE ACCIÓN LENTA. SUS INDICACIONES Y MANEJO EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

J. L. RODRÍGUEZ-MIÑÓN

Instituto de Investigaciones Médicas (Sección de Nutrición y Endocrinología). PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

SUMARIO: — Introducción. — Bosquejo histórico. — Nuevas insulinas. — Ventajas de la Insulina Depósito (I. D.) — Iniciación del tratamiento. — Tránsito de la Insulina Corriente (I. C.) a la I. D. — Indicaciones y contraindicaciones. — La I. D. en el coma. — La I. D. en las complicaciones diabéticas. — Consideraciones técnicas. — Accidentes. — Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La literatura médica de todos los países en estos últimos siete años, nos ha ofrecido el tema de las insulinas retardadas con una prodigalidad sólo comparable al de las sulfamidas y derivados en la terapéutica de las enfermedades infecciosas. Pretender, por lo tanto, exponer de una manera objetiva cuanto se ha dicho sobre este asunto, sería hinchar nuestro artículo de citas bibliográficas y opiniones encontradas que en nada favorecerían la formación de un concepto claro respecto a cuál debe ser nuestra conducta y qué normas deben guiarnos en el manejo de las insulinas de acción lenta.

Nuestra estancia durante seis meses, en el hogar de diabéticos que dirige el profesor KATSCH, de Greifswald, nos impulsa a comunicar en estas líneas las conclusiones a que hemos llegado, fruto de la observación clínica en parte y del estudio de los numerosos trabajos publicados sobre el particular.

BOSQUEJO HISTÓRICO

Recién aislada la insulina por los investigadores de Toronto, se echó de ver el ritmo de acción tan poco fisiológico que su administración tenía, pues mientras el páncreas vierte en la sangre de una manera continua y regulada, la cantidad de insulina que el nivel glicémico requiere, con la inyección de la misma se provoca un descenso rápido de la glicemia que en ocasiones y como consecuencia de haber sido excitados violentamente los mecanismos de la contrarregulación, se sigue de hiperglucemias superiores a los valores de partida, y es muy probable que estas variaciones bruscas que sobre la glicemia produce, intervengan facilitando los procesos degenerativos de los diabéticos. Su efecto comienza a la media hora de la inyección, alcanza su acmé a las tres horas y desaparece totalmente a las cinco horas. Dos, tres y hasta cuatro inyecciones son necesarias en muchos casos para lograr una buena utilización. Así y todo, el perfil glicémico de las 24 ho-

ras estudiado en diabéticos tratados con insulina corriente, presenta altos y bajos dependientes del momento de la inyección. Con ello no se consigue lo que es el ideal en el tratamiento insulínico, a saber: lograr un perfil más horizontal de la glicemia e impedir de esta forma el estímulo que para la contrarregulación supone el aporte de las dosis aisladas de acción rápida.

Durante 15 años a partir del descubrimiento de BANTING y BEST se han ensayado multitud de procedimientos encaminados a conseguir una aplicación más fisiológica de la insulina adicionándola de sustancias que retrasaran su absorción, una vez inyectada. Con ello se pretendía crear una especie de páncreas artificial en el tejido celular subcutáneo que aunque de vida efímera, su intervención en el metabolismo hidrocarbonado estuviera más en consonancia con las exigencias del organismo, que la administración de insulina en la forma primeramente realizada.

No había pasado mucho tiempo de las primeras experiencias clínicas con la insulina, cuando se intenta mezclarla con sustancias que por ser poco solubles retrasarán su absorción. CAMPBELL y colaboradores realizan el primer intento de alargar la acción de la misma por la adición de goma arábiga. Poco después, BERTRAM consigue un efecto insulínico de retraso con Caseosan, Novoprotin y suero. Quizá, de haber continuado este autor con sus experiencias, se hubiese adelantado diez años el descubrimiento de HAGEDORN; pero le pareció entonces de más interés dirigir su atención hacia la administración oral de insulina (sintalina) y abandonar el camino anteriormente emprendido. Un sinnúmero de sustancias son empleadas con el mismo propósito. Con adición de lecitina y aceites vegetales trabajan LEYTON, SKONGE, SURANYI, SZALAY. La colestirina es utilizada por LANGE y SCHOEN. Lypensyl por CHABANIER y UMBER, con el que obtienen resultados muy desiguales. Con el nombre de Insulina Durante, emplean KATSCH y KLATT una mezcla de insulina con sustancias lipoides. VERTAINEN ensaya la arginina. LUM, el tanato de insulina al 2 por 100. BROWN, la gelatina al 1 por ciento con cinc. BISCHOFF y MAXWELL, el cloruro básico de hierro y ácido tánico. GRAY emplea mezclas de insulina con tanino.

Todos estos intentos no han pasado de ser ensayos sin otro interés que el histórico, pues, a causa de su aplicación dolorosa y la frecuente formación de abscesos, han sido rechazados unánimemente frente a los nuevos preparados.

No han corrido mejor suerte las experiencias más modernas de TIRELLI que atribuye al bicarbonato sódico efectos retardados sobre la insulina; ni el empleo de sustancias como la adrenalina o pituitrina que ejercen la influencia de retardo por su acción vasoconstrictora. CLAUSEN mezcla la adrena-

lina con la insulina en la proporción de 1:50.000. La casa "Novo" lanza su preparado de adrenalín-insulina y Brünengraber con el nombre de Deposulín, elabora una mezcla de insulina con pituitrina. Las insulinas que contienen sustancias del lóbulo posterior tienen el inconveniente de que inhiben la diuresis y la eliminación de azúcar en las primeras horas; pero luego hay una sobreeliminación que anula lo que al principio parecía ventaja. La combinación de adrenalina tiene además la particularidad de producir hiperglucemia. Ambos preparados necesitan ser inyectados rigurosamente por vía subcutánea para evitar la hipoglucemia y tienen el inconveniente de que la vasoconstricción que producen va seguida de una vasodilatación con absorción muy rápida de la insulina inyectada.

NUEVAS INSULINAS

Entre los años 1933 y 1936 aparecen una serie de publicaciones de HAGEDORN y colaboradores, que culminan en la obtención de un nuevo preparado en el que la insulina es lentamente soluble en los líquidos orgánicos por la adición de una monoprotaína obtenida del esperma de un pez: el *salmo iridius*. La simple unión de esta proteína con la insulina no va seguida de la acción retardada que fuera de desear debido al carácter ácido de la mezcla, y es necesario llevarlo todo a un pH 7,3, similar al de los líquidos tisulares para que el protaminato de insulina formado se absorba más lentamente. Los ensayos en conejos realizados por BECHER y KROCH, así como numerosas experiencias por parte de JOSLIN, ROOT, WHITE, MARBLE, STOTZ, LOMGWELL, RAVIN, LAWRENCE, ARCHER, ponen de manifiesto el efecto retardado no tóxico de este preparado. Al mismo tiempo que HAGEDORN, JOSLIN en América, HINSWORTH en Inglaterra y UMBER en Alemania, trabajan con este tipo de insulina y ven que a las 14 horas de ser inyectada ejerce todavía su acción sobre la glucemia. La primera insulina ideada por HAGEDORN, fué la "Retard-Leo" que dejó pronto de utilizarse porque resultaba engorroso tener que mezclar antes del uso la insulina-protamina y la solución "puffer" alcalina.

Todavía se consigue una duración más prolongada de insulina por la adición de cinc que mejora la estabilidad física del protaminato y retrasa su absorción. Al conocimiento de este hecho se llega por vía empírica. Hace 24 años que LUTZ calculó para un sujeto de 70 kilogramos una cantidad total de cinc de 2,2 gramos, de los cuales 1,24 mg. corresponden al páncreas. ABEL y SAYHUM obtienen la insulina cristalizada; observan su efecto retardado y relacionan este hecho con su contenido en cinc que es necesario para la cristalización. SCOTT, y FISHER más tarde, encuentran que el páncreas de los perros diabéticos contiene la mitad de cinc que el de los normales y a estos autores se debe la elaboración de los nuevos preparados con 1 mg. de cloruro de cinc por 500 u. de insulina. WILDER demuestra la acción sostenida durante 24 horas de este protaminato de insulina con cinc. A las 24 ho-

ras todavía puede demostrarse su acción sobre la glicemia, aunque pasadas las veinte primeras horas el efecto es muy disminuido. La adición de otros metales como cloruro de hierro o de aluminio, cobre, níquel y cobalto ha sido rechazada. Únicamente el magnesio entra a formar parte de algunos preparados modernos.

La Protamina-Cinc-Insulina (P. C. I. para abreviar) es superior en todos los aspectos a la Protamina-Insulina sin Cinc, hasta el punto de que esta última ha sido desplazada y abandonada por todos los autores.

En la actualidad, son tantos los preparados que circulan en el comercio y tantos los empleados indistintamente en la clínica, que nos parece de interés práctico hacer una clasificación de los mismos y señalar sus diferencias tanto en su composición como en su modo de actuar.

Distinguimos dos grandes grupos: los que contienen albúmina y los que no la contienen. Representantes del primero son, la P. C. I. unida por el grupo carboxílico de la insulina y el amínico de la protamina. La que elabora, por ejemplo, la casa Novo contiene por c. c. 1,8 mg. de insulina cristalizada, 0,08 mg. de cinc y 0,3 de protamina. Degewop, Lilly, Organon, etc., entre otras muchas casas preparan productos sinónimos que todos ellos tienen de común Protamina, Insulina y Cinc. En España la firma Zeltia fabrica una insulina de las mismas características que las anteriores. La Fixulina "Schering" es de composición parecida, pero en ella, la solución "puffer" debe ser añadida a la insulina momentos antes de la inyección y esto resulta incómodo y de dosificación poco exacta.

Otro preparado con albúmina, pero de elaboración diferente a las anteriores, es la Insulina Nativa "Bayer". En ella, la insulina es extraída del páncreas por reacción neutra y no tiene más fracción de albúmina que la obtenida del mismo páncreas por esta técnica de extracción. Además de cinc tiene magnesio. Se supone que su acción es más fisiológica por así serlo la albúmina en ella contenida.

En el comercio circula un preparado con el nombre de Decurvon en el que la sustancia empleada para retrasar la absorción es la pectina. Su efecto hipoglucémico empieza inmediatamente después de la inyección y según ha señalado WUHRMANN no es tan prolongado como el de la P. C. I.

REINER, SEARLE y LANG emplean una combinación de insulina con globina. Ésta es una proteína obtenida de la glándula timo con mayor número de aminoácidos que las otras proteínas.

Hemos expuesto un grupo de insulinas que tienen como característica común la de llevar albúmina. La P. C. I. y la Nativa son las más empleadas y a ellas volveremos a referirnos más adelante.

Aunque las protaminas empleadas en los preparados anteriores son albúminas de constitución relativamente simple, libre de azufre, que no dan la reacción del biuret, sino sólo la de Millon y Adamkiewicz, se ha temido que su aplicación reiterada diera lugar a reacciones de hipersensibilidad. Por esto, diferentes firmas han lanzado una serie de insulinas en las que la albúmina es substituída por

otras sustancias libres de este posible inconveniente.

Dentro de este grupo la más empleada es la Depotinsulina "Bayer" que es una suspensión coloidal con una sustancia cíclica usada antes como antiséptico, el Surfen (2-metil-4-aminoquinolil-6-carbamida-Cl) que lleva la mitad de cinc que la P. C. I. Este mismo preparado ha sido elaborado posteriormente en forma de solución de Insulina y Surfen, y lanzado por "Bayer" con el nombre de Depotinsulina Clara. Tiene sobre la anterior la ventaja de ser una solución transparente que no flocula en el tubo, pero en cambio esta transparencia puede ser causa de no ser agitada antes del uso e impedir sin este requisito su reparto uniforme. Al ser inyectada y alterarse su pH en contacto con los tejidos, se forma por floculación un depósito del que se separa la Insulina lentamente. UMBER ha señalado su acción inofensiva sobre el riñón.

Otra combinación muy en uso es la Neoinsulín "Degewop" que posee una sustancia lipoidea básica con sólo 1,2 por 100 de N.

Menos utilizadas, pero que pueden ser también incluídas en este grupo, son las combinaciones de insulina con sulfosalicilato dietilamínico (Retard-insulín) propuesta por CAZZANI y colaboradores, y una solución de insulina amortiguada con hexametileno tetramina de resultados muy favorables, incluso en diabetes graves, según comunican FEINBLATT, FERGUSON y ALPERT.

En resumen, los cuatro preparados más en uso y de los que tenemos alguna experiencia son: P. C. I., Insulina Nativa, Depotinsulín Clara, y Neoinsulín. Los dos primeros con albúmina y los dos segundos con Surfen y lipoides respectivamente.

Cada combinación ha sido estudiada con detención y precisado el tiempo que transcurre hasta que empieza su acción sobre la glicemia, momento de la máxima hipoglucemia y tiempo de duración del efecto. Así vemos que KIENLE, en un estudio comparativo realizado con diversas insulinas, ve que las curvas de glicemia con la P. C. I. "Degewop" y con la Insulina Nativa son muy parecidas y se caracterizan por un aumento rápido de la glicemia por la mañana, un nivel horizontal el resto del día, y un descenso por la noche. La Neoinsulín "Degewop" y la Depot-clara "Bayer" dan lugar a un descenso gradual de la glicemia hasta el mediodía con aumento también paulatino en las horas siguientes. Con la P. C. I. "Novo" la curva de Glicemia desciende poco a poco hasta la tarde y aumenta rápidamente durante la noche. HORN atribuye a la P. C. I. mejor efecto anticetógeno que al Surfen. Para BAUMGÄRTL, HAAGER, BÜRGER, HEINSEN y REINWEIN, la P. C. I. "Novo" es la preferida. La hipoglucemia es gradual y persiste veinticuatro horas.

La Depotinsulina "Bayer" comienza a actuar a las dos horas y dura su efecto 20 horas. BANSE cree que la solución Clara es todavía mejor porque su acción comienza antes. UMBER y GRAFE comunican también magníficos resultados con este preparado. SCHRAMM no ve diferencias entre ésta y la P. C. I.

Con la Insulina Nativa ve OELLER una acción

sobre la glucemia dos horas después de inyectada que se mantiene durante 24 horas. Según KATSCH, no empieza a actuar hasta cuatro horas después de la inyección y persiste su acción después de 24 horas. Este último autor no recomienda su uso en el tratamiento ambulatorio por las fuertes oscilaciones de la glicemia que provoca. STÖRMER considera esta forma de Insulina como la mejor para empezar el tratamiento. KIENLE ha visto con la Insulina Nativa frecuentes descompensaciones en niños y jóvenes sin que pueda explicarse el motivo. UMBER, STORRING y ENGELMANN han obtenido resultados muy buenos con este preparado.

La Neoinsulín "Degewop" tiene como paladín a LASCH, que la considera superior a las otras porque debido a las sustancias lipoideas que contiene no provoca en ningún caso manifestaciones alérgicas. Su acción sobre la glicemia comienza a la hora y se mantiene durante 24 horas.

La combinación globina-insulina estudiada por DUNCAN y BARNES comienza a actuar sobre la glicemia a las dos horas, tiene su máximo entre las dos y las ocho horas y se mantiene entre 18 y 24. Durante las cuatro primeras horas su acción hipoglucémica es mayor que la de la P. C. I.

BISCHOFF combina histona con insulina y obtiene buenos resultados.

En España la firma "Zeltia" dispone de tres preparados: Protamina-Cinc-Insulina, Histona-Cinc-Insulina y Globina-Cinc-Insulina. Últimamente en perros hechos diabéticos por pancreatectomía, hemos estudiado la acción de la insulina "Zeltia" (P. C. I.) sobre la glicemia. El mismo tipo de experiencias han sido repetidas con P. C. I. "Novo" y los resultados obtenidos son equiparables. A las 20 horas de la inyección persiste la acción sobre la glicemia.

Como se deduce de las anteriores líneas, cada autor tiene sus preferencias, sin que hasta el momento haya motivos para conceder supremacía sobre las demás, a cualquiera de los preparados hoy en boga.

No otros hemos visto emplear indistintamente la Depot-clara "Bayer", la Neoinsulín, la Nativa y la P. C. I. "Novo" y no hemos apreciado diferencias sensibles. BERTRAM hace tiempo que mide por el mismo rasero todas las insulinas modernas. KATSCH y DENNIG hacen la misma afirmación.

En resumen: todas las insulinas modernas elaboradas por firmas de garantía pueden ser igualmente útiles si son bien manejadas y pueden a su vez ser substituídas unas por otras sin inconveniente alguno.

Para facilitar la comprensión de lo que sigue y una vez visto las escasas diferencias que hay entre las diversas insulinas, no haremos referencia a ningún preparado en particular, para englobar a todas en el concepto general de insulina depósito (I. D.).

VENTAJAS DE LA I. D.

Lo esencial de la I. D. es, como ya se ha dicho, su acción prolongada debida a la desintegración de la insulina de sus componentes en el mismo sitio de la inyección. Mientras que la insulina corriente (I. C.) se manifiesta inactiva a las ocho horas de ser inyectada, la I. D. ejerce su efecto durante un tiempo

po cuatro veces superior; pero esta acción es muy poco constante y BLANCO SOLER ha señalado la importancia del factor individual para juzgar este hecho. En la clínica Mayo se ha demostrado una persistencia de efectos de 57 horas. De esta propiedad se deduce la primera ventaja de la I. D. Los dor, tres y hasta cuatro pinchazos que en las formas graves eran antes necesarios, quedan reducidos con el uso de la I. D. a uno o, todo lo más, dos pinchazos. JOSLIN afirma que en el 90 por 100 de los enfermos, basta con una sola inyección. Esta cifra nos parece algo excesiva y podemos asegurar que, al menos en Europa, no llegan al 70 por 100 los diabéticos que pueden mantenerse en buen estado con una sola inyección. KATSCH, UMBER, BERTRAM y GROTE están de acuerdo en que más de dos inyecciones no son necesarias ni siquiera en la diabetes grave y ello supone siempre el ahorro de un pinchazo, pues estos enfermos son los que con la I. C. necesitan tres inyecciones.

La curva de glicemia es más uniforme. FAITA ha visto que el equivalente glicosa de insulina aumenta, debido a que la glicemia, al mantenerse más nivelada, no excita tanto la contrarregulación.

Otra ventaja se deriva de que de la I. D. se necesitan sólo $2/3$ de la I. C. y ello supone un ahorro de insulina. HEINSEN y REINWEIN han visto por el tratamiento con I. D. una disminución en las necesidades totales de insulina que puede alcanzar hasta el 40 por 100 en los casos leves. BÜRGER interpreta este ahorro de insulina como debido a que la capacidad destructora de la sangre frente a la I. D. es menor que frente a la I. C. Ello permite en unos casos ahorrar insulina y en otros, los más, aumentar los H. de C. de la dieta. Esto último es preferido por HEINSEN, BOLLER y HÖGLER entre otros.

Como consecuencia de su acción lenta estas insulinas provocan con menos frecuencia manifestaciones hipoglucémicas. Éstas se presentan cuando el azúcar de los centros nerviosos desciende por debajo de cierto nivel a causa de la combustión del azúcar que tiene lugar en la periferia y por ello, el contenido de azúcar de la periferia es siempre más bajo que el de la sangre. Esta diferencia es tanto mayor cuanto más rápidamente se absorbe la insulina y viceversa. De aquí que con el empleo de las insulinas lentas los síntomas clínicos de la hipoglucemia se acompañen de valores muy bajos del azúcar en la sangre. BOLLER ha visto con la I. D. valores nocturnos de 30 mg. %, sin manifestaciones aparentes de hipoglucemia. KATSCH cita un caso de 6 mg. %. Es indudable que los síntomas hipoglucémicos son menos frecuentes y menos aparatosos con el uso de la I. D., pero también es verdad que cuando éstos se presentan, la situación del organismo es mucho más crítica. Al referirnos después a los accidentes que pueden desencadenarse con el empleo de estas insulinas, insistiremos sobre este punto cuyo conocimiento consideramos fundamental.

INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO

Prescindimos de exponer cuantas opiniones se han dado sobre este punto ya que todas ellas pueden

resumirse en dos modos de obrar: comenzar directamente con I. D. o establecer una compensación previa con insulina corriente para hacer después el tránsito paulatino a la insulina depósito. Defensor de la primera técnica es entre otros, DEPISCH que somete al enfermo a una dieta con 100 gramos de H. de C. y 20 u. de I. D. Pasados tres días y si la glucosuria es intensa, se aumentan de 10 en 10 las unidades de insulina. La orina debe recogerse en tres fracciones. Si con este proceder se llega a producir síntomas hipoglucémicos con persistencia de la glucosuria, entonces lo indicado es desplazar los H. de C. disminuyéndolos de las comidas que corresponden a las orinas con glucosa y aumentándoles en el período de tiempo en que han tenido lugar los síntomas hipoglucémicos. Cuando se llega a obtener orinas sin glucosa es el momento de decidirse o por disminuir la insulina o por aumentar los hidratos de carbono. Esto último será preferido si se prevé una necesidad prolongada de insulina. Así es la técnica seguida por DEPISCH que hemos expuesto por parecernos la más sencilla; pero este proceder lo consideramos solamente aplicable a los casos leves o de mediana gravedad, y en enfermos hospitalizados sometidos a control por un médico informado. En diabéticos graves o sujetos a tratamiento ambulatorio creemos preferible empezar con la insulina corriente.

TRÁNSITO DE LA I. C. A LA I. D.

El mismo DEPISCH considera dilatoria e inadecuada la técnica de hacer un tránsito paulatino de una a otra insulina y añade que si por la gravedad del caso, no puede hacerse el tránsito brusco hay que procurar llegar en un plazo lo más corto posible a un tratamiento exclusivo a base de una o a lo sumo dos inyecciones de insulina depósito. El plazo debe abarcar el tiempo necesario para obtener un equilibrio metabólico y una mejoría de la tolerancia.

UMBER, STÖRRING y GLAT, a los sujetos que reciben dos inyecciones de I. C. les ponen por la mañana $2/3$ de la dosis toda en forma de I. D. Esto puede dar lugar, en algunos casos, a glucosurias y glicemias altas y es preferible poner dos dosis de I. D. para poco a poco disminuir la de la noche y aumentar la de la mañana hasta no poner más que una inyección.

WILDER da por la mañana $2/3$ de la insulina necesaria en forma de I. D. y, además, el 40 por 100 del otro tercio en forma de I. C. El segundo día continúa dando los $2/3$ de I. D. y sólo el 20 por ciento de I. C. hasta no dar más que I. D.

JOSLIN dice que el tránsito debe hacerse en un período de tiempo que oscile entre tres y diez días, y da por la mañana la I. C. que el sujeto acostumbra a recibir. El resto lo complementa con I. D. dada al mismo tiempo.

En general y salvando las particularidades de cada caso, no hay inconveniente en hacer el tránsito brusco cuando se trata de diabetes leves o de mediana intensidad y el enfermo está bajo control en una clínica. En los casos ambulantes o graves es preferible hacer el tránsito paulatino, con arreglo a un

esquema parecido al propuesto por BERTRAM, y que reproducimos en gracia a su sencillez.

Supongamos un enfermo que recibe cuatro dosis diarias de I. C.:

	10	10	10	10
Cuatro días	10	10	20 I. D.	
Cuatro días	20 I. D.		20 I. D.	
Seguido	40 I. D.			

La experiencia le dictará al médico, en cada caso la pauta a seguir. A los pocos experimentados les aconsejamos llegar al conocimiento de la dosis de insulina necesaria, con el empleo de la I. C. y a continuación hacer el cambio, tanto más paulatino cuanto más grave sea el caso.

Lo que importa mucho tener en cuenta es que frecuentemente el tránsito de la insulina corriente a la depóito se acompaña de fuerte glicosuria, y esto sucede porque las insulinas lentas no alcanzan su efecto óptimo hasta pasados unos días (cinco como máximo). Es por ello de mala técnica y fuente de de orientación para el práctico, variar prematuramente las dosis de insulina o de hidratos de carbono administrados. El médico no debe forcejear con los mecanismos de la regulación orgánica. Su actitud debe ser de espera, hasta que los platillos de la balanza permanezcan en reposo. Entonces es el momento de buscar el equilibrio con las medidas oportunas.

Independientemente del tiempo que la I. D. requiere para ejercer su efecto óptimo, existen otras razones que pueden ser responsables de las fuertes glucosurias que se presentan al hacer el cambio de insulina. La inyección en un sitio endurecido o en una pequeña vena, equivocaciones en la dosificación y alteraciones más o menos intencionadas de la dieta o del trabajo, son los motivos que en opinión de REINWEIN pueden dar lugar a este episodio.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

En los primeros años de tratamiento con las Insulinas Depósito el entusiasmo fué grande y unánime, saliendo de todas partes voces autorizadas que presentaban los nuevos preparados como substitutivos en toda clase de diabetes y en todo momento de la insulina hasta entonces empleada. La Insulina Depósito no tenía contraindicación alguna. Incluso en el coma podía ser empleada como tratamiento de fondo, juntamente con la dosis necesaria de Insulina Corriente (RAWINOWICH). JOSLIN — máxima autoridad en la materia — habló de una nueva época en la evolución de la diabetes y propuso bautizarla con el nombre de Hagedorn.

Pero han pasado siete años. La experiencia es ya dilatada. Todos los autores han comunicado sus resultados y si bien es verdad que ni por excepción hay uno solo que rechace esta nueva modalidad de tratamiento, también lo es que los entusiasmos sin límites de los primeros años se han ido reduciendo a más justa medida. Hoy día se reconocen muchas circunstancias en las que la I. D. puede ser perjudicial. No se puede hablar de indicaciones o contraindicaciones en general, pues éstas dependen de múl-

tiples factores individuales y sociales que vamos a comentar.

No es lo mismo tratar un diabético hospitalizado en clínicas dotadas de los medios auxiliares necesarios, que verse obligado a ejercer la profesión en un medio rural pobre, donde con mucha frecuencia sólo se dispone de un tubo de ensayo y un frasco de licor de Fehling.

NONNENBRUCH ha dicho que para que el tratamiento insulínico tenga éxito, son necesarias tres cosas: enfermo fiel e inteligente, médico enterado y cocina buena. Si a esto añadimos el severo control hospitalario, no tenemos inconveniente en aceptar que las Insulinas Depósito, en principio, carecen de contraindicación formal.

El caso contrario es el del médico que tiene que desenvolverse en medios alejados de centros hospitalarios donde haber podido adquirir una experiencia en el manejo de estas insulinas. A éste le aconsejamos prudencia y que empiece el tratamiento con Insulina Depósito en diabéticos cuyas necesidades no sobrepasen las 30 unidades diarias para un régimen de 150 gramos de hidratos de carbono. *Absténgase, hasta adquirir alguna experiencia, de tratar con I. D. a los niños, a sujetos viejos con esclerosis avanzada y a trabajadores del campo durante la época de la siega y recolección.* Poco a poco, y a medida que vaya adquiriendo experiencia, podrá ir ensanchando el campo de aplicaciones hasta lograr aprovecharse, si no de todas, sí de gran parte de las ventajas que las insulinas lentas poseen.

Pero refirámonos ahora a lo que es más frecuente en la práctica: enfermo ambulante en manos de un médico enterado y en situación social que le permita llevar una alimentación adecuada y vigilarse las glucemias, así como la eliminación fraccionada de glicosa.

MALTEN recomienda empezar el tratamiento con una dosis única de 10 unidades de I. D. por la mañana y aumentar de 10 en 10 hasta que el enfermo reciba los H. de C. necesarios y la glucosuria, que es partidario de mantener en cierto grado, sea pequeña.

Los casos leves que van bien con una sola inyección de I. C. no hay porqué cambiar.

En los diabéticos de mediana intensidad que reciben dos pinchazos de I. C. se debe siempre intentar substituirlos por uno de I. D.

Si el enfermo nos llega sin haber recibido previamente insulina y no se trata de un caso grave, puede empezarse por la I. D., recordando que es preferible quedarse corto y buscar en los días sucesivos la compensación, que no provocar reacciones hipoglucémicas con dosis excesivas.

No son raros los enfermos con una fuerte labilidad de la contrarregulación, que se mueven entre la acidosis y la hipoglucemia. Suelen ser sujetos jóvenes, con bajo dintel renal, en los que alcanzar una buena compensación puede ser muy difícil. En ellos se ha pensado lógicamente en los beneficios de la I. D., ya que por su modo de obrar no será ésta tan excitante de la regulación tan fuerte como la I. C., pero en la práctica, estos enfermos, que son la pesadilla del médico, la mayoría de las veces responden a la I. D. de la misma forma desigual que a la I. C.

Hay algunos casos con hipersensibilidad insulínica que se mejoran tratados con I. D. Aunque el hecho no es constante, conviene ensayar esta insulina en dichos enfermos. GROTE no ha visto en ellos mejores resultados que con la I. C.

En la diabetes hiperfuncional — la llamada hipofisaria — la I. D. es superior a la I. C. porque ejerce un estímulo menos violento sobre la secreción de la hormona contrainsular.

En los diabéticos antiguos con cierto grado de resistencia a la insulina los resultados obtenidos con la I. D. son muy desiguales. JOSLIN se declara partidario de ella en estos casos. FALTA, en cambio, no encuentra ventajas. Estas diferencias pensamos que pueden ser debidas a que la insulínresistencia tiene diversas causas. Cuando está condicionada por un factor hipofisario, la respuesta a la I. D. debe ser ventajosa, pero existen muchos casos resistentes a la insulina cuya causa nos es todavía desconocida y en los cuales posiblemente no hay motivo para que respondan mejor frente a la I. D. que ante la I. C.

En los niños, el tratamiento con la I. D. suele iniciarse con muy buenos resultados. FREY lo considera muy ventajoso. Pero es frecuente ver que pasado un tiempo disminuye rápidamente sin causa apreciable la tolerancia. Quizá esto sea debido a reacciones contrainsulares imprevistas, o como piensa VON LINNEWEH, a manifestaciones irritativas de naturaleza alérgica, y así es corriente ver que el niño a quien se le dispuso un tratamiento con I. D. tiene que ser tratado más tarde con I. C. LINNEWEH y EITEL han obtenido grandes mejorías en niños con hepatomegalia que interpretan como debidas al aumento de la tolerancia y a la mejor regulación de la glucemia que con la I. D. tiene lugar. Nosotros publicamos el año pasado un caso de hepatomegalia infantil con diabetes en el que bastó un buen tratamiento insulínico con I. C. para que desapareciera el aumento de tamaño del hígado.

KATSCH considera que las personas de vida regular y las diabetes no complicadas son las que más se favorecen del tratamiento con las insulinas lentas. En estos casos ve KATSCH una mejoría evidente en la capacidad para el trabajo.

Se ha discutido mucho si se debe dirigir el tratamiento a dejar la orina libre de azúcar, o si, por el contrario, es preferible conservar una glucosuria residual. En éste, como en casi todos los problemas referentes a la diabetes, no se puede sostener un criterio general. TOLSTOI levantó bandera el primero en favor de que la glucosuria residual no sólo era inofensiva, sino conveniente, y cita casos con una eliminación diaria de cien gramos compatibles con un estado general bueno. Lo importante — dice — es que se metabolice lo necesario. KATSCH, BERTRAM y BRETANO consideran que glicemias de dos gramos y glucosurias de veinte gramos son inofensivas. JOSLIN se contenta con disminuir la glucosa de la orina en un 90 por 100 y no pone reparo a que el enfermo continúe con una glucosuria de un 10 por 100 de la que tenía antes.

El objetivo que se persigue con este proceder es evitar las reacciones hipoglicémicas, que si con la I. C. eran ya desagradables, con la I. D. pueden lle-

gar a ser sumamente peligrosas. Nosotros nos resistimos a aceptar que el sistema vascular, y en particular el riñón, permanezca indiferente a la eliminación ininterrumpida durante años, de estas cantidades de glicosa. La conducta expuesta que es, sin duda alguna, la más cómoda para el médico, también lo es de momento para el enfermo, pero no sabemos si a la larga será para éste tan inofensiva como por parte de algunos autores se supone. Además, no hay que olvidar que una glicosuria residual se acompaña casi siempre de una acidosis residual, que se pone de manifiesto por el aumento de amoníaco en la orina. Sean cuales fueren los resultados que el porvenir nos depare sobre este punto, hoy por hoy nos parece aconsejable aceptar, como mal menor, glicosurias residuales en aquellos enfermos con tendencia a la hipoglicemia y en aquellos otros que por la índole de sus actividades tienen que realizar fuertes trabajos corporales. En los restantes diabéticos, no comprendemos qué motivos puede haber para mantener voluntariamente glicosurias tan intensas.

LA I. D. EN EL COMA

En una revisión de conjunto que publicamos el año pasado con ROF en esta misma Revista, hacíamos una exposición de las técnicas seguidas por los diferentes autores para el empleo de las Insulinas Depósito en el coma. No creemos necesario repetir lo ya dicho. Nuestro criterio actual es el de rechazar el uso de estas insulinas en el coma. En el estado de precoma si no está muy avanzado, y sólo como tratamiento de fondo en dosis moderadas, puede recurrirse a la I. D. completando con I. C. la cantidad que el caso requiera. *Para el manejo de la I. D. en estas circunstancias nos parece prudente exigir las condiciones siguientes: médico experimentado, previo conocimiento del enfermo y severo control de la glucemia.*

LA I. D. EN LAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS

No faltan autores — SCHNOHR, por ejemplo — que han obtenido resultados muy buenos con la I. D. en las complicaciones cardiovasculares.

Para el tratamiento de la gangrena ha sido propuesto recientemente el régimen dietético pobre en hidratos de carbono sin insulina, fundándose en que en las formas húmedas principalmente, sería perjudicial la retención de agua que la insulina provoca.

Sin embargo, el criterio general continúa siendo el de dirigir el tratamiento a normalizar la glicemia y para ello emplearemos en cada caso la insulina que mejor cumpla este fin, porque las otras ventajas que del uso de la I. D. se derivan, ocupan en esta complicación de la gangrena, un lugar muy secundario.

Lo mismo puede decirse de las complicaciones quirúrgicas. Los alemanes, en general, rechazan la I. D. en estas circunstancias.

En las alteraciones cardíacas condicionadas por la arterioesclerosis y en la angina de pecho deben evitarse las amplias oscilaciones de la glicemia y, sobre todo, las hipoglicemias bruscas. Esto se consigue me-

jor con la I. D. cuando las necesidades de insulina no son grandes, porque la hipoglicemia en estos sujetos conduce fácilmente al colapso.

TÉCNICA

En los primeros ensayos clínicos con el protamato de insulina, HAGEDORN ponía la inyección por la noche y con ello conseguía glicemias normales por la mañana. Pero cuando fué prolongada la acción de la insulina por la adición de cinc, consiguió en muchos enfermos los mismos resultados con la inyección por la mañana. Hoy casi todos los autores prefieren ponerla por la mañana, excepto algunos, como REINWEIN, que son partidarios de inyectarla por la noche. RICKETTS dice que es lo mismo darla por la mañana que por la noche. GROTE ha visto que poniendo la inyección por la noche se pueden provocar graves hipoglicemias en las primeras horas de la mañana, en cambio, puesta por la mañana basta con desplazar los hidratos de carbono a la tarde y a la noche para evitar estos accidentes.

En general debe inyectarse la insulina por la mañana. Sin embargo, hay algunos casos en los que puede ser más conveniente darla por la noche, y ellos son aquellos sujetos cuya glicemia es alta por la noche y alcanza su máximo por la mañana, en los trabajadores nocturnos y en los que por la índole de su trabajo necesitan hacer desayunos fuertes (MÜLLER).

Respecto a la dosis máxima de I. D. no existe acuerdo. UMBER, FALTA y JOSLIN dan en una sola inyección 100 y hasta 120 unidades de I. D. REINWEIN, por el contrario, aconseja no pasar de 60 unidades. KATSCH no pasa de 50 unidades por la mañana y 20 unidades por la noche. Esto último es lo que nos parece más razonable, porque diabéticos que necesiten mayores dosis son mejor controlados con la insulina corriente.

La cantidad de hidratos de carbono de la dieta debe guardar relación con la clase de vida que el enfermo haga. A mayor trabajo corporal, dieta hidrocarbonada más rica. KATSCH establece una relación tan estrecha entre estos dos factores, que habla de variar la dieta no sólo según la estación del año, sino incluso según el día de la semana. En diabéticos que trabajan es frecuente ver los domingos mayor eliminación de glucosa como consecuencia de la vida sedentaria.

Para la distribución de los H. de C. debe estudiarse previamente la eliminación fraccionada de glicosa. Se recoge la orina en tres porciones: mañana, tarde y noche, y se adaptan los carbohidratos con arreglo a la glicosuria. Las pautas que en general suelen verse en los libros nos parecen de poca utilidad práctica. KESTERMAN, por ejemplo, hace la distribución de la siguiente forma: desayuno, 40 gramos; comida, 25 gramos; merienda, 10 gramos y cena, 25 gramos. Esta pauta, además de ser pobre en H. de C. para sujetos que tengan que trabajar, puede no ser buena en individuos con tendencia a la hipoglicemia nocturna. Cuantas pautas recortadas se han dado de distribución de los hidratos de carbono pueden ser objetadas según los casos. Por eso nos parece lo más indicado individualizar en cada

caso con arreglo a la eliminación fraccionada de glicosa. Como norma general es útil señalar que con el uso de la I. D. no deben establecerse dietas hidrocarbonadas pobres, es decir, no inferiores a 150 gramos. También es una medida favorable desplazar los H. de C. a las comidas de la tarde y de la noche en sujetos con tendencia a la hipoglicemia nocturna, y en todos los casos no debe perderse de vista que uno de los importantes requisitos que debe llenarse en el tratamiento del diabético es el de impedir que el enfermo se sienta como tal y para ello hay que evitar aquellas medidas que le obliguen a llevar una vida distinta del medio que le rodea.

Se ha recomendado el uso simultáneo de las dos insulinas (I. D., por la mañana; I. C., por la noche) en sujetos con tendencia a la hipoglicemia nocturna; pero los errores de dosificación y cambio de insulina a que puede dar lugar este tratamiento en manos del enfermo, no se ven compensados con las pequeñas ventajas que pueden derivarse del mismo, y más aun, cuando la hipoglicemia referida puede ser combatida, como hemos dicho antes, con un desplazamiento de los H. de C. a la comida de la noche.

Sobre el uso de las dos insulinas en la misma jeringuilla, LAWRENCE dice que no importa, si se pone primero la I. C., luego la I. D. y se agita después. El criterio general, sin embargo, es contrario a esta técnica, porque existe el peligro de que se absorba la I. D. rápidamente a causa de la modificación de su pH al contacto con la I. C. y también puede ocurrir, según POLLACK, que el exceso de protamina de la I. D. transforme en insulina lenta la I. C.

Antes de poner la inyección, REINWEIN aconseja agitar la ampolla, pinchar con la aguja la caperuza y girar ésta durante un minuto en el interior del líquido hasta que desaparezca toda floculación, porque no hay que olvidar que la insulina está en el precipitado. El sitio de la inyección debe alternar constantemente entre los muslos, brazos, vientre y pecho. Evitar pinchar en los lugares esclerosados, porque está visto que en estos sitios, por ser pobre la vascularización, puede la insulina no absorberse o hacerlo demasiado tarde. JOSLIN advierte que los cuidados en la técnica de la inyección tienen que ser aumentados desde el empleo de las Insulinas Depósito, porque si un error con la I. C. no dura más que ocho horas, con la I. D. dura veinticuatro.

ACCIDENTES

El preparado con Surfen de la casa Bayer y la Neoinsulín "Degewop", son productos elaborados para evitar el temor de que las albúminas extrañas contenidas en la P. C. I. produjesen fenómenos de hipersensibilidad y alergia de carácter local o general: infiltrados, urticaria, escozor, dolorimiento, etc. BANSE ha visto ocho casos de hipersensibilidad entre 450 enfermos. REINWEIN ve tres casos de urticaria. WILDER tiene una estadística de 1.250 casos con tres enfermos que tuvieron que abandonar el tratamiento por desencadenarles reacciones alérgicas. BERTRAM cree que manifestaciones locales se presentan aunque en pequeño número con toda clase

de I. D. BRETANO rechaza el empleo de toda insulina que contiene albúmina. BÜRGER, entre cuatro mil casos no ve ninguna reacción. UMBER y GRAFE las consideran muy raras. Las reacciones locales, frecuentes al principio con el preparado de Surfen, las ha visto KATSCH más raramente desde que se ha reducido a la mitad la cantidad de Surfen. La mayor parte de estas reacciones locales son debidas más que a fenómenos de hipersensibilidad, a técnica incorrecta, con inyección intramuscular en vez de subcutánea.

En resumen: las reacciones alérgicas que pueden presentarse en muy contados casos con determinadas insulinas, no deben ser motivo de preocupación, y basta casi siempre con cambiar la insulina para que aquéllas desaparezcan.

La sospecha de que el cinc pudiera ejercer efectos tóxicos, no se ha confirmado. KATSCH no cree probable esta eventualidad. RAWINOWITCH ha demostrado que ratas tratadas con cinc no presentan alteración alguna. Los trabajadores en industrias de cinc tampoco acusan molestias en relación con este metal.

El accidente más de temer, por la gravedad que puede alcanzar, es el *shock* hipoglucémico. Éste se presenta con más frecuencia a primeras horas de la noche y no suele revestir el aparatoso cuadro clásicamente conocido de temblor, sudor y hambre canina, sino que los enfermos se encuentran con sensación de astenia, cefalea y náuseas. Las más de las veces presentan un cuadro psíquico con inseguridad e incapacidad para concentrar la atención, mal humor, apatía, vértigos, amnesia, sensación de tristeza y depresión que pasa rápidamente a un estado de excitación y nerviosismo en el que el enfermo ríe a carcajadas o llora amargamente y puede adoptar actitudes agresivas. Cuando se levanta por la mañana con dolor de cabeza y vómitos, puede dar lugar a confusión con una jaqueca. Si presenta vómitos, diarreas y dolores de vientre, es fácil pensar en una enfermedad intestinal.

Como ejemplo de lo peligroso que puede llegar a ser el manejo frívolo de la Insulina Depósito, citaré un hecho sucedido hace poco tiempo y referido por una persona que nos merece todo crédito. A un determinado centro médico llega la noticia de que en el pueblo X se ha declarado una epidemia de encefalitis que reviste extraordinaria gravedad. Los casos corresponden a niños que comienzan con vómitos y diarreas, y a las pocas horas se quejan de cefaleas, entran en un estado de excitación con convulsiones y pierden la conciencia. El síndrome llega a interesar a los médicos que tienen noticia del mismo y son dadas órdenes para el traslado y hospitalización de dichos enfermos. El primero que llega lo hace en estado comatoso; es detenidamente explorado y se le hace una punción lumbar. El análisis del líquido es normal. Sólo hay un hecho que llama poderosamente la atención; no existe glucosa en el mismo. El fenómeno, en principio, es de difícil explicación. Se hace una investigación detenida de lo realizado con estos enfermos hasta el momento de ser hospitalizados, y se llega al conocimiento de unos hechos que explican todo el cuadro de la siguiente forma:

Se trata de niños con vómitos y diarreas correspondientes a una gastroenterocolitis estival, que fué tratada, para combatir la desecación, con suero glucosado y una dosis fuerte de Insulina Depósito. La glicosa es eliminada en las primeras horas y la insulina ejerce su máxima acción más tarde en un organismo que lleva bastantes horas sin tomar alimento. La acción hipoglucémica es tan violenta que incluso llega a desaparecer la glicosa del líquido cefalorraquídeo y el enfermo entra en coma simulando el cuadro de una encefalitis.

Si bien éste es un hecho excepcional, que cito sólo a título de curiosidad, sirve para insistir en que el escollo principal con que tropieza el tratamiento con las insulinas lentas es el *shock* hipoglucémico. El mejor modo de evitar este accidente es investigar las orinas siempre en forma fraccionada: mañana, tarde y noche, y determinar también la glucemia en estos tres momentos. Hecho esto, no hay sino que combinar las tomas de alimento con la acción de la insulina, sin perder de vista que el trabajo muscular reduce las necesidades de insulina, y por lo tanto, hay que hacer coincidir las horas de actividad muscular con las de menor aporte de insulina. Como medida profiláctica recomienda DIENST emplear una dieta ligeramente alcalina.

Debe ser advertido que en el *shock* hipoglucémico la glicemia puede ser normal e incluso alta, ya que el grave cuadro clínico está producido más que por falta de azúcar, por su mala utilización en las células del sistema nervioso central, cuya causa es la acidosis. BOLLER y PILGERSTORFER citan dos casos de muerte en hipoglucemia, si bien uno de ellos tenía un carcinoma metastásico en las suprarrenales, y por lo tanto, faltaba la acción antagonista de la insulina.

Como medidas útiles para el tratamiento del coma hipoglucémico recomienda DIENST la inyección intravenosa de soluciones glucosadas y bicarbonatadas, pequeñas dosis repetidas de insulina (I. C.), que tienen una acción de alcalosis y un miligramo de adrenalina. Esto último no es recomendable en los viejos con esclerosis vascular.

BIBLIOGRAFÍA

- BECHER y KROGH. — Nature, 137, 458, 1936.
BISCHOFF. — Amer. Jour. Physiol., 112, 172, 1935.
BLANCO SOLER, ALVAREZ UDE y QUIRALTE. — Rev. Clin. Esp., 4, 278, 1942.
BLANCO SOLER y PALLARDO. — La Diabetes Mellitus. Madrid, 1943.
BOLLER y PILGERSTORFER. — Klin. Wschr., 31, 1.065, 1938.
BOLLER. — Med. Klin., 1.335, 1940.
BOLLER. — Wien. Klin. Wschr., 441, 1939.
BOLLER y PILGERSTORFER. — Z. Klin. Med., 134, 300-320, 1938.
BÜRGER. — Verh. ges. Verdgskrkh., 64, 465, 1938.
BÜRGER. — Med. Klin., 1.269, 1940.
BANSE. — Med. Welt., 1.359, 1938.
BANSE. — Med. Welt., 909, 1940.
BAUMGARTL. — Citado por HEINSEN.
BERTRAM. — Klin. Wschr., 1.107, 1925.
BERTRAM. — Med. Klin., 1.186, 1938.
BERTRAM. — Med. Klin., 1.337, 1940.
BERTRAM. — Die Zuckerkrankheit. Leipzig, 1939.
BREITIG. — Deut. Zeit. Verd. Stoffwkrkh., 139, 2, 1940.
BRETANO. — Dtsch. Med. Wschr., 1.095, 1938.
CLAUSEN. — Kongresszbl. inn. Med., 88, 32, 1937.
CAZZANI, SPIGA, DOGLIOTTI y GIANNINI. — Münch. Med. Wschr., 1, 26, 1940.
DONETH y TANNE. — Arch. f. exp. Path., 119, 222, 1927.
D'AMATO y LOMBARDI. — Schweiz. Med. Wschr., 360, 1940.
DEPISCH. — El tratamiento insulínico y dietético de la diabetes. Madrid, 1941.
DUNCAN y BERNES. — Amer. Jour. Med. Scienc., 202, 469, 1941.
DENNIG. — Med. Klin., 1.338, 1940.
DIENST. — Ther. Gegenw., 4, 1941.
FALTA. — Klin. Wschr., 1.633, 1937.
FALTA. — Wien. Arch. inn. Med., 32, 97, 1937.

- FALTA. — Verh. Ges. Verdgskrkh., 226-289, 1938.
 FALTA. — Med. Klin., 1.361, 1940.
 FEINBLATT. — Jour. Lab. and Clin. Med., 24, 337, 1939.
 FEINBLATT, FERGUSON y ALPERT. — Endocrinology, 26, 437, 1940.
 FREY. — Med. Klin., 1.731, 1937.
 GRAFE. — Münch. Med. Wschr., 481, 1939.
 GRAFE. — Med. Klin., 1.308, 1940.
 GROTE. — Stoffwechselerkrankungen. Schriftenreihe der Akademie für Ärztliche Fortbildung. Dresen, 1943.
 GRAY. — Endocrinology, 20, 461, 1936.
 HAGEDORN, JENSEN, KRUPP y WODSTROP. — Jour. Amer. Med. Ass., 106, 177, 1936.
 HEINSEN. — Ergeb. inner. Med. u. Kinderheilk., 57, 546, 1939.
 HEINSEN y REINWEIN. — Dtsch. Med. Wschr., 325, 1938.
 HIMS WORTH. — Lancet I, 127, 1936.
 HIMS WORTH. — Brit. Med. Jour., 541, 1937.
 HÖGLER. — Med. Klin., 1.334, 1940.
 HORN. — Münch. Med. Wschr., 725, 1940.
 HAAGER. — Dtsch. Z. Verdgs. Krkn., 79, 1, 1940.
 JOSLIN, ROOT, WHITE, MARBLE. — Treatment of Diabetes Mellitus, 1940.
 JIMÉNEZ DÍAZ. — Lecciones sobre las enfermedades de la nutrición, 1939.
 KATSCH. — Med. Klin., 1.307, 1940.
 KATSCH. — Verh. Ges. Verdgskrkh., 246, 1938.
 KATSCH. — Verh. Ges. Verdgskrkh., 294, 1938.
 KATSCH y KLATT. — Med. Klin., 361, 1937.
 KIENTLE. — Z. Klin. Med., 140, 609, 1942.
 KIENTLE. — Klin. Wschr., 732, 1942.
 LASCH. — Dtsch. Med. Wschr., 1.154, 1940.
 LAWRENCE y ARCHER. — Brit. Med. Jour., 1, 487, 1937.
 LINDSAY, RICE, SELINGER y MISH. — Ann. int. Med., 10, 1.892, 1937.
 LINNEWEL. — Ther. Gegenw., 4, 1942.
 LINNEWEL y EITEL. — Klin. Wschr., 11, 1.507, 1938.
 LONGWELL y RAVIN. — Amer. Jour. Physiol., 117, 435, 1936.
 MAIR y WEMERTSGRÜN. — Deut. Zeit. Verd. Stoffw. Krak., 1, 94, 1935.
 MARQUEZ BLANCO. — Acta Médica, 7, 1941.
 MALTEN. — Med. Klin., 2, 8, 1940.
 MÜLLER. — Zbl. inn. Med., 4, 83, 1939.
 NONNENBRUCH. — Med. Klin., 1.237, 1940.
 OELLER. — Münch. Med. Wschr., 48, 1.689, 1939.
 OYA. — Rev. Clin. Esp., 1, 2, 1940.
 POLLACK. — Citado por JOSLIN.
 REINWEIN. — Hipócrates, 1, 1940.
 REINWEIN. — Med. Klin., 1.235, 1940.
 REINWEIN. — Med. Klin., 1.233, 1940.
 REINER, SEARLE y LANG. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 67, 340, 1939.
 RICKPITS. — Amer. Jour. Med. Scienc., 201, 1, 1941.
 ROOT, WHITE, MARBLE y STOTZ. — Jour. Amer. Med. Ass., 106, 180, 1936.
 ROP y RODRÍGUEZ MIÑÓN. — Rev. Clin. Esp., 5, 5, 1942.
 ROP y RODRÍGUEZ MIÑÓN. — Rev. Clin. Esp., 6, 4, 1942.
 SCHRAMM. — Klin. Wschr., 20, 470, 1940.
 SCOTT y FISHER. — Jour. Clin. Invest., 17, 725, 1938.
 STÖRMER. — Med. Klin., 1.310, 1940.
 STRUCK. — Ergeb. inn. Med. u. Kinderh., 57, 546, 1939.
 SURANYI y SZALAY. — Klin. Wschr., 2.159, 1930.
 TAEGER y DANISCH. — Klin. Wschr., 1.639, 1937.
 TIRELLI. — Münch. Med. Wschr., 1.370, 1938.
 TOLSTOI y WEBER. — Arch. Int. Med., 64, 91, 1939.
 UMBER. — Klin. Wschr., 443, 1938.
 UMBER. — Med. Klin., 1.236, 1940.
 UMBER. — Dtsch. Med. Wschr., 1.025, 1938.
 UMBER. — Verh. Ges. Verdgskrkh., 241, 1939.
 UMBER, STÖRRING y GLAT. — Klin. Wschr., 1, 190, 1938.
 UMBER, STÖRRING y ENGELMANN. — Klin. Wschr., 24, 887, 1939.
 WERNER y MONGIO. — Klin. Wschr., 12, 748, 1933.
 WILDER y WILBUR. — Archiv. Int. Med., 61, 316, 1938.
 WOHLBERG. — Z. Klin. Med., 139, 502, 1941.
 WUHRMANN. — Schweiz. Med. Wschr., 50, 1.275, 1939.

EDITORIALES

SOBRE LA EXISTENCIA DE LA VITAMINA L

Ya en el año 1936 los autores japoneses NAKAHARA, INUKAI, KATO y UGAMI¹ descubrieron que las ratas alimentadas con una dieta sintética complementada con las vitaminas hasta entonces conocidas del complejo B eran incapaces de lactar normalmente a sus crías. Esta deficiencia se corregía dando concentrados totales de levadura de cerveza, de lo que deducen que en la levadura existe un nuevo factor necesario para la lactancia (*lactation factor*) al que denominan vitamina L. Posteriormente estos mismos autores sostienen que existen dos vitaminas L distintas, la L₁ y la L₂. La L₁ se encuentra en los extractos de hígado y en la levadura de cerveza, mientras que la L₂ no existe en aquéllos, sólo se encuentra en la levadura de cerveza y se diferencia fundamentalmente de la L₁ en no absorberse por la tierra de bataneros (*Fullererde*). La unión de ambas sería necesaria para obtener una buena lactancia en las ratas.

Aunque estas experiencias parecen ser firmes y consistentes, pronto una serie de investigadores intentan confirmar estos resultados. En 1938, FOLLEY, IKIN, KON y WATSON², utilizando una dieta sintética que los autores afirman no contiene los factores L, son incapaces de confirmar sus hallazgos. En 1941, SURE³ observa una incapacidad para criar, en ratas que reciben un 10 por 100 de levadura de cerveza seca en la dieta como fuente del complejo B

(que debe contener los factores L). Este defecto lo corrige añadiendo 0,2 por 100 de cistina. Sin embargo, en sus experiencias posteriores⁴ con una dieta sintética a la que añade cistina y parte de las vitaminas conocidas (vitaminas K, B₁, riboflavina, B₆, colina, factor W y ácido pantoténico) la lactancia es muy pobre y muy por debajo de lo normal. Logra la normalización añadiendo a la dieta un extracto de hígado o de cascarilla de arroz.

Estos segundos experimentos, por consiguiente, no irían en contra de los realizados con la vitamina L de NAKAHARA. Desconcertante es, sin embargo, que, según este autor, también mejora la lactancia en estos casos, si se añaden juntos 15 miligramos de ácido paraaminobenzoico y 30 miligramos de inositol, por lo que cree que existe algún nuevo factor responsable de estos hechos, quizá de composición química parecida a los dos últimos citados y que propone llamar B_x.

En este mismo año los autores japoneses amplían sus estudios y publican una serie de artículos⁵ demostrando que la dextrina usada en las dietas contiene vitamina L₂, lo que hay que tener en cuenta si se usa este hidrato de carbono en los experimentos⁶; que la levadura llamada *sake* (*sacharomyces sake*) no permite criar más que un 25 por 100 de los animales y ello se debe a que no lleva más que el factor L₂, ya que al añadir extracto de hígado (que sólo contiene L₁) sube grandemente la proporción de crías lactadas; y que ninguno de los dos factores ni el L₁ ni el L₂ son idénticos ni al factor W ni al ácido pantoténico.