

capítulos que tratan del cáncer bronquial se plantea y discute esta doble fase de la enfermedad: en la anatomía patológica, en la sintomatología, en la radiología, en el diagnóstico y en el tratamiento.

Sabemos que, a veces, aunque es lo menos frecuente, los primeros síntomas de un cáncer de pulmón son la aparición de dolores y tumoración articular con impotencia funcional, hipocratismo digital, observándose en la radiografía imágenes de periostitis en vaina. Esta forma reumatoidea del cáncer, conocida por el nombre de síndrome de Bamberger-Marie, puede aparecer antes que los síntomas respiratorios, circunstancia de gran valor diagnóstico, pues en tal estadio los casos son operables y curables.

Se trata en nuestro caso de un tumor implantado en un bronquio principal: de un tumor hiliar. Basándonos en el hallazgo broncoscópico del doctor FLÓREZ VILLAMIL, y sabiendo que pueden presentar diversas formas evolutivas, descartamos la vegetante endobronquial, que hace prominencia en la luz del bronquio, la ulcerada, que constituye una tumoración difusa y erosionada superficialmente, quedándonos con la forma infiltrativa, con escasa participación mucosa, rodeando al bronquio en forma de anillo, no teniendo caracteres broncoscópicos tan definidos como los tipos anteriores. El tipo infiltrativo engloba al bronquio por debajo de la mucosa. En todas estas formas, el tumor progresa excéntricamente hacia el tejido conjuntivo, los linfáticos y el tejido pulmonar propiamente dicho, pudiendo llegar a los alvéolos, donde formaría una masa irregular que progresaría por continuidad. Ateniéndonos a todo lo expuesto, creemos padecía nuestro enfermo un carcinoma escamoso, reconociendo, por otra parte, la rareza evolutiva del mismo.

Nos interesa discutir someramente la posible propagación tumoral en relación con la causa de la muerte del paciente. El cáncer, en su progresión, a partir del bronquio principal izquierdo, en este caso invade el organismo bien por continuidad por vía linfática o por vía hemática. La imagen radiográfica y la rápida evolución descarta la propagación por continuidad. En caso de diseminación por vía linfática, se iniciaría en los ganglios hiliares, pudiendo seguir la corriente linfática hasta el ganglio de Botal para vencer esta barrera y penetrar en el conducto torácico, llegando así a la corriente sanguínea, de donde se originarían las diseminaciones pulmonares después de seguir la vía cava superior, ventrículo derecho y arteria pulmonar. Esta forma de diseminación a partir de los ganglios terminales no es corriente en clínica, aunque sí más frecuente que la forma sanguínea.

La propagación por vía sanguínea, la más grave, sigue generalmente la vía directa por penetración de las células neoplásicas a través de las paredes de las venas pulmonares, siendo rara la procedente directamente de la vena linfática o del conducto torácico siguiendo el recorrido descrito anteriormente.

RESUMEN.

Se estudia un enfermo, afecto de cáncer bronquial, haciendo comentarios respecto a su evolución favorable con la röntgenterapia, y a la terminación fatal siete semanas después de finalizado el tratamiento. Estableciéndose consideraciones clínicas y anatomopatológicas en relación con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos procesos. Estudiando, por último, el mecanismo y posible causa del "exitus".

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES (*)

A. ORTEGA NÚÑEZ.

Clinica Médica Universitaria de Investigaciones Médicas.
Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

I

El tratamiento de la diabetes no puede reducirse a un patrón rígido, aplicable a todos los casos, sino que debe individualizarse en cada enfermo según sus características clínicas y metabólicas. Nada más

(*) Del libro "Orientaciones terapéuticas actuales". Editorial Paz Montalvo, Madrid, 1953.

erróneo que tratar a todos los diabéticos ajustándose a un régimen patrón y poniéndoles insulina en mayor o menor cantidad. Todos los que tratan diabéticos conocen las enormes diferencias existentes entre unos y otros enfermos, según su cuadro clínico y su estado metabólico, y los diferentes problemas terapéuticos que plantean. Evidentemente no debe ser tratado de igual modo un diabético juvenil, con tendencia a la cetosis, desnutrición, etcétera, que un diabético de edad media, obeso, afecto de una diabetes leve, y tampoco debe ser igual el régimen impuesto a un enfermo de posición social y económica elevada, que a otro que, padeciendo una diabetes del mismo grado de gravedad, se gana la vida mediante un oficio manual, que junto a influir

sobre su metabolismo hidrocarbonado por el ejercicio que supone, no le permite, en la mayor parte de los casos, ceñirse de modo continuado a los gastos que pueden suponer una determinada dieta.

Ante todo diabético, y previamente al tratamiento, es necesario, pues, conocer: 1) La gravedad metabólica de la diabetes. 2) La gravedad de la enfermedad que aqueja según sus características clínicas: presencia o ausencia de complicaciones, edad y modo de comienzo, número de años de evolución, estado de nutrición, tipo etiológico de la diabetes, etcétera. 3) Finalmente, en la práctica, es preciso muchas veces considerar la profesión, clase social y posición económica, a la cual evidentemente hemos de ajustarnos a menudo al prescribir la dieta, el ejercicio y la administración de insulina.

1. Desde el punto de vista metabólico, la gravedad de la diabetes está determinada por el grado de utilización de los hidratos de carbonos ingeridos.

Existen diabéticos que tienen hiperglucemia y glucosuria intensa e incluso ligera cetosis cuando vienen a la consulta, y en los que basta con someterlos a un régimen adecuado para que todo desaparezca y para que su diabetes se compense. Este tipo de diabetes, controlable sólo con régimen, sin necesidad de insulina, puede calificarse de leve. En cambio, en otros casos, a pesar de someterlos durante unos días a un régimen, la glucosuria, la hiperglucemia y, lo que es más importante, la cetosis persisten y no desaparecen hasta que no se añade al tratamiento dietético la insulina. Son los diabéticos de gravedad metabólica media. Finalmente, existen casos en los que, pese a un tratamiento dietético e insulínico bien llevado, la cetosis, la hiperglucemia y la glucosuria persisten, entran en coma con facilidad y exigen una vigilancia y un tratamiento especiales. Son los diabéticos de gravedad intensa, en los cuales deben investigarse siempre las posibles causas de su honda afectación metabólica (infecciones, diarreas, vómitos prolongados, etc.).

2. Desde el punto de vista clínico, existen diferentes tipos de diabetes según los siguientes factores:

a) *Existencia o no de complicaciones*, sean éstas de naturaleza infecciosa (infecciones agudas, forunculosis, ántrax, gangrena, tuberculosis, etcétera), vascular, arterioesclerosis, angor, infarto de miocardio, trastornos vasculares de las extremidades, accidentes vasculares, cerebrales, etc.), nerviosa (neuritis, polineuritis), digestiva (vómitos pertinaces, enteritis). En cada caso el tratamiento ha de ir dirigido, por una parte, a combatir la complicación, y por otra, a evitar el empeoramiento metabólico de la diabetes precipitado por ella.

Asimismo la presentación de un embarazo, o la necesidad ineludible de practicar una intervención quirúrgica, pueden variar totalmente el estado metabólico y, por ende, el tratamiento necesario de la diabetes.

b) *Edad de comienzo*.—Es totalmente distinta desde el punto de vista clínico y terapéutico la diabetes que aparece en la infancia, o en la juventud, de la que aparece en la edad media de la vida o en la vejez.

La diabetes juvenil, y sobre todo la infantil, se caracteriza por su mayor gravedad y por su gran labilidad metabólica. Suele ser de comienzo agudo, violento, rica en síntomas, en contraste con el habitual comienzo lento e insidioso de la diabetes del adulto. Presentan marcada tendencia a la cetosis

y alarmante facilidad para caer en coma, que no rara vez es la primera manifestación clínica de la enfermedad. Las cifras de glucemia y de glucosuria son elevadas, y son necesarias para obtener la compensación dosis elevadas de insulina. Sin embargo, a pesar de ello no suele ser fácil conseguir el control de la diabetes, pues junto a sus elevadas necesidades de insulina, presenta especial facilidad para la hipoglucemia, debido a que la diabetes a esta edad es extraordinariamente lábil, con enorme inestabilidad glucémica. Por esta razón suele darse el caso de que, mientras con una dosis de insulina no se logra de modo satisfactorio la compensación de la diabetes, con dosis ligeramente superiores se desencadenan manifestaciones hipoglucémicas.

Con frecuencia, la diabetes infantil presenta una serie de rasgos clínicos peculiares (retraso del desarrollo, hepatomegalia, cara de luna llena, diabetes lábil), que integran el síndrome de la "diabetes de Mauriac". Estos niños suelen tener una talla inferior a la normal para su edad, con rasgos de infantilismo hipofisario, encontrándose igualmente retrasado el desarrollo dentario, la soldadura de las epífisis y la aparición de la pubertad. Sin embargo, si se sigue el desarrollo del niño desde antes de comenzar su diabetes, puede verse con frecuencia, como ha señalado WHITE, que durante el primer año de su enfermedad el crecimiento es exagerado; la talla es en esta época unos centímetros superior a lo normal, lo cual parece indicar la existencia de una sobreactividad hipofisaria. Pasada esta primera fase, el desarrollo del niño se hace cada vez más lento, como si la acción estimuladora del mismo ejercida por la hormona prehipofisaria no pudiera llevarse a cabo por algún motivo, hasta quedar, por fin, con una talla y aspecto totalmente infantiles.

En la exploración de estos niños suele encontrarse una piel fina, a menudo cubierta de lanugo; el abdomen es prominente, con circulación colateral, y en él se aprecia un hígado palpable a 3 o 4 traveses de dedo por debajo de la arcada costal. Esta hepatomegalia no se acompaña de pruebas funcionales positivas, y está determinada por un aumento en el depósito de glucógeno hepático del tipo del que se encuentra en la enfermedad de Gierke. La grasa subcutánea se reparte de modo característico en el tronco y en la cara, a la que da el aspecto de luna llena.

Después de todo esto, es fácil hacerse idea de las dificultades que puede entrañar el tratamiento de la diabetes infantil, y de lo distinto que ha de ser del de la diabetes del adulto.

La intensa gravedad metabólica, y la marcada inestabilidad glucémica, obligan a vigilar atentamente el tratamiento, permitiendo, si es necesario, ligeras glucosurias, como mal menor, con el fin de evitar el desencadenamiento de los síntomas hipoglucémicos. Por otra parte, es preciso tener en cuenta que, por hallarse en pleno crecimiento, las necesidades en proteínas, vitaminas, etc., se encuentran elevadas, y debemos administrárselas en la cuantía necesaria, y que además al crecer y aumentar, por tanto, el metabolismo total, se elevan también las necesidades de insulina, haciéndose necesarios reajustes frecuentes en la dieta. Finalmente contribuyen a dificultar el tratamiento de la diabetes a esta edad el especial psiquismo de estos niños que, extraordinariamente inteligentes, se dan cuenta exacta de su enfermedad, lo que en ocasiones puede motivarles preocupaciones y sentimientos de inferioridad con

respecto a sus compañeros de juego, especialmente cuando se les condena a una dieta monótona.

Entre los adultos o en personas de edad media, la diabetes suele tener poca gravedad metabólica, con escasa tendencia a la cetosis y al coma. Suele asociarse a la obesidad, y su comienzo es por regla general lento, insidioso, pasando con frecuencia inadvertido hasta que se reconoce casualmente en un reconocimiento médico. En ocasiones los primeros síntomas de la diabetes tienen lugar a continuación de una infección (parotiditis, bronconeumonías prolongadas antes de la era penicilínica, etc.), y otras veces, sobre todo en las mujeres por encima de los cuarenta años, la diabetes va precedida de una historia prolongada de cólicos hepáticos, pensándose en estos casos que la colelitiasis ha originado secundariamente, a través de un reflujo de bilis, una pancreatitis, o bien que una y otra (colelitiasis y diabetes) tienen algo de común en la herencia.

El tratamiento de estos casos suele ser sencillo y el control de la diabetes se obtiene con facilidad mediante el régimen y la insulina, o a veces sólo con el régimen.

En los viejos, la diabetes de por sí es particularmente leve; la hiperglucemia y la glucosuria son muy escasas, y a veces por hallarse disminuido el umbral renal para la glucosa, la orina se halla libre de azúcar aunque en sangre la glucemia esté elevada. En el cuadro clínico de estos enfermos resaltan poco los síntomas derivados propiamente de la diabetes, y en cambio pasan a primer término los originados por la degeneración de su árbol vascular (arterioesclerosis, infarto de miocardio, accidentes vasculares periféricos, retinitis diabética, catarata diabética, etc.). Es a estos síntomas a los que es preciso prestar atención, ya que la diabetes es fácilmente controlable con la inyección de algunas unidades de insulina y con la administración de un régimen poco severo.

c) *Estado de nutrición.* — Desde hace muchos años se conocen las diferencias que existen entre estos dos tipos clínicos: la diabetes del sujeto obeso y la diabetes del desnutrido. Ya los clínicos del siglo pasado distinguían la "diabetes grasa" de la "diabetes magra", y posteriormente, los estudios de SCHMIDT y LORANT sobre las diabetes "esténicas" y las "asténicas", los de HIMSWORTH y los más modernos de LAWRENCE y BORNSTEIN sobre las diabetes "lipoatróficas" y las "lipopletóricas", han venido señalando las diferencias clínicas y posiblemente patogénicas existentes entre estos dos tipos de enfermos.

La diabetes de los obesos suele ser leve, con escasas hiperglucemias y discretas glucosurias, sin tendencia a la cetosis, y por regla general se controla con facilidad sin necesidad de insulina, simplemente con hacerlos adelgazar mediante un régimen restrictivo.

Cuando la diabetes recae en un sujeto delgado, en cambio, es metabólicamente grave; suelen ser enfermos con adelgazamiento progresivo, astenia intensa, tendencia a las temperaturas bajas, hipotensión, y en ellos la diabetes cursa con altas hiperglucemias e intensas glucosurias, frecuente cetosis y especial facilidad para entrar en coma diabético. El control de este tipo de enfermos es más difícil, siendo siempre necesaria la insulina, por regla general en altas dosis.

Es posible que ambos tipos respondan a un mecanismo de producción diferente. Recientemente

LAWRENCE y BÖRNSTEIN han ideado un método para medir la cantidad de insulina existente en la sangre (método que consiste en inyectar el plasma de los enfermos a ratas hechas diabéticas mediante la inyección de aloxana y extraordinariamente sensibles a la insulina por la adrenalectomía e hipofisectomía practicadas previamente, y ver después el descenso de la glucemia de dichas ratas provocado por el plasma inyectado, comparándolo con el producido por cantidades conocidas de insulina), y creen haber demostrado que los diabéticos graves, delgados, jóvenes por lo general, casi no contienen en su plasma insulina, mientras que los obesos, de edad media y buen pronóstico muestran cifras de insulinemias cercanas a las normales.

d) *Factores etiológicos.* — Entre los diversos factores que pueden influir en el desencadenamiento del síndrome diabético, existen algunos casos que pueden dar al cuadro ciertas características peculiares, interesantes de conocer.

Sabemos hoy que el metabolismo hidrocarbonado está regulado no sólo por el páncreas, sino también por otras glándulas endocrinas (hipófisis, suprarrenales y tiroides), y es lógico que las alteraciones de estas glándulas puedan influir sobre la utilización del azúcar en los tejidos. Para que esta última se realice, así como para que la glucosa se transforme en glucógeno, es preciso que antes se fosforilice, dando lugar a la glucosa-6-fosfato, lo cual se lleva a cabo merced al fermento hexoquinasa. Pues bien, parece ser, según los estudios de CORI, que la prehipófisis y la corteza suprarrenal ejercen una acción inhibidora de la hexoquinasa, mientras que la insulina actuaría frenando a estas hormonas inhibidoras. Según esto, podría producirse diabetes, tanto por falta de insulina, como por exceso de las hormonas inhibidoras de la hexoquinasa, esto es, por hiperactividad prehipofisaria, cortical o tiroidea, originándose de este modo tipos especiales de diabetes.

Se sabe que en el Basedow suelen producirse hiperglucemias y glucosurias ligeras, que no son verdaderas diabetes. Sin embargo, existen casos de diabetes injertados sobre un Basedow, el cual hace a la diabetes resistente a la insulina. Suelen ser diabéticos delgados, nerviosos, con intensas reacciones vasculares, latidos en el cuello, etc., en los que una exploración detenida descubre la existencia de un bocio. Para compensarse son necesarias dosis muy altas de insulina y, en cambio, una vez llegados a la dosis precisa se produce con facilidad hipoglucemia. En estos casos de diabetes basedowide basta con llevar a cabo un tratamiento antitiroideo para que la insulinoresistencia desaparezca y pueda controlarse con facilidad la diabetes.

La diabetes que acompaña a algunos casos de acromegalia suele precisar por el mismo motivo elevadas cantidades de insulina, y lo mismo sucede en la diabetes del síndrome de Cushing. Existen en la literatura algunos casos (WALTERS y cols., SPRAGUE y cols.) que requerían dosis elevadas de insulina, y que en realidad eran debidos a hiperplasia o tumor cortical; después de extirpado el tumor o practicada la resección subtotal del tejido cortical desaparecieron totalmente los síntomas diabéticos. En las mujeres, el hipercorticalismo puede originar un tipo especial de diabetes conocido por el nombre de "síndrome de Achard-Thiers" o "diabetes de las mujeres barbudas" y que clínicamente se caracteriza por hiperglucemia y glucosuria con acusada dis-

minución de la tolerancia a la glucosa en una mujer adulta con hirsutismo, barba y bigote, calvicie, cambio de la voz, hipertrofia del clítoris u otros síntomas de virilismo.

Es probable que en la diabetes aparecida después de la menopausia juegue un papel importante la hiperactividad prehipofisaria propia de esta edad. En estos casos la administración de estrógenos reduce considerablemente las necesidades de insulina y mejora el trastorno metabólico, seguramente en virtud de la acción inhibidora ejercida por estas hormonas sobre el lóbulo anterior de la hipófisis (CANTILLO, THADDEA, GERBER, MARCUS y GLOTZER; BIRO, ISRAEL, etcétera).

II

TRATAMIENTO DE LA DIABETES NO COMPLICADA.

1.° La dieta.

Desde que en 1796, ROLLO, cirujano del ejército inglés, sentó las bases dietéticas por vez primera para el tratamiento de la diabetes, el criterio de lo que debe comer el diabético ha cambiado notablemente. En aquellas épocas, parecía lógico que si el diabético tenía hiperglucemia y glucosuria, el médico debía esforzarse en hacerlas desaparecer a toda costa, y para ello no había más que un medio: la restricción hidrocarbonada, cubriendo las necesidades calóricas exclusivamente con proteínas y grasas. Es por esto por lo que ROLLO preconizó el régimen a base de alimentos animales (ricos en grasas y en proteínas y pobres en hidratos de carbono), que fué seguida por otros muchos durante el siglo pasado (BOUCHARDET, SEEGEN, PAVY, etc.). Ante el temor de que las proteínas fueran peligrosas, por ser fuente de hidratos de carbono, pronto se eliminaron también de los regímenes para diabéticos, quedando éstos alimentados casi exclusivamente con grasa. Este era el fundamento de la dieta propuesta por NAUNYN y seguida por casi todos los médicos en los años 1898-1914, en la que además se intercalaban de vez en cuando unos días de ayuno.

Independientemente, las observaciones de BOUCHARDET durante el sitio de París y los estudios experimentales de ALLEN, llevaron al convencimiento de las excelencias de los regímenes hipocalóricos. A principios del siglo, GUELPA recurrió a períodos largos de ayuno, y ALLEN, sobre todo, preconizó y desarrolló un tratamiento basado en la hipocalimentación prolongada después de unos días de ayuno total. Con estas dietas hipocalóricas se obtenían a veces buenos resultados en los diabéticos obesos, pero por lo general sólo se conseguía que, sin hiperglucemia y sin glucosuria, eso sí, quedara el enfermo desnutrido, incapacitado para todo trabajo y propenso a morir por tuberculosis o por cualquier afección intercurrente. Los niños diabéticos no crecían ni se desarrollaban y los embarazos en las diabéticas así tratadas eran extraordinariamente raros.

Con algunas excepciones (cura de harina de avena de VON NOORDEN, cura de arroz de DUERING, cura de patatas de MOSSE, régimen de leche desnatada de DANKYN) durante los primeros años de este siglo prevaleció la tendencia a los regímenes hipocalóricos, a base de restricción hidrocarbonada y proteica y aporte excesivo de grasa. Siguiendo a NAUNYN, PETREN en Suecia y NEWBURGH y MARSH en Norteamérica, recomendaron regímenes planteados sobre esta base, que, si bien hacían desaparecer la hiper-

glucemia y la glucosuria, precipitaban la formación de cuerpos cetónicos, y con ello aumentaban las muertes por coma diabético. Cuando, por fin, BANTING y BEST obtuvieron la insulina (1921), la alimentación del diabético pudo hacerse de modo más racional. Gracias a la insulina administrada, el diabético podía por fin utilizar los hidratos de carbono ingeridos, y poco a poco fueron abriéndose paso las dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en grasas preconizadas por ADLERSBERG y PORGES en Viena, por SANSUM en San Francisco y por RABINOWITCH en Montreal. El efecto beneficioso de tales dietas se comprendió cuando se demostró que la tolerancia a los hidratos de carbono era mayor en los enfermos sometidos a dietas ricas en hidratos de carbono que en los tratados con aporte excesivo de grasa y escaso de glúcidos (ADLERSBERG y PORGES), y que además, el efecto de una determinada dosis de insulina era mayor en los primeros que en los segundos (HIMSWORTH).

Este criterio dietético, seguido universalmente hasta nuestros días, está siendo combatido en estos últimos años por los autores que, siguiendo a TOLSTOI, son partidarios de la llamada "dieta libre".

Ya en 1931, un pediatra de Breslau, STOLTE, comenzó a tratar a los niños diabéticos sin restricción dietética alguna, poniéndoles únicamente la insulina necesaria para mantener su orina libre de acetona, sin importarle que hubiera glucosuria o hiperglucemia. Se basaba para ello en que, aparte de las dificultades que tiene en la práctica el mantenimiento de un determinado régimen en un niño, este régimen restrictivo no proporciona los elementos necesarios para permitir un crecimiento y un desarrollo normal.

Poco después, LICHTENSTEIN trató sobre estas bases 169 niños diabéticos durante diez años, y observó que bajo los efectos de la dieta libre, el desarrollo era normal, el estado general bueno, los riesgos de infección menores y la mortalidad escasa (durante los diez años sólo tuvo ocho muertes, de las cuales solamente tres fueron por coma diabético).

En Norteamérica fué aplicado el método a los adultos por diversos autores (NELSON, JOHN, etcétera), pero sobre todo por TOLSTOI—verdadero paladín de la dieta libre—, y se ha extendido de tal modo que puede decirse que actualmente existen dos escuelas distintas que sostienen dos criterios diferentes en lo que se refiere al tratamiento dietético:

1. Los partidarios del régimen controlado, con prescripción minuciosa de las calorías, hidratos de carbono y proteínas, y cuyo objetivo es el mantenimiento de la glucemia lo más cerca posible de las cifras normales, y la orina libre de azúcar y de acetona.

2. Los partidarios de la dieta libre, que, tolerando hiperglucemias y glucosurias, su único objetivo es mantener al diabético libre de síntomas, conservar su peso y sus fuerzas, y evitar tanto la cetosis como la hipoglucemia, para todo lo cual emplean una sola inyección diaria de Protamina-Zn-Insulina o una mezcla de ésta, y de insulina corriente, y permiten al diabético elegir libremente sus alimentos en la cantidad y calidad que desee.

1. Dieta controlada.

Es la seguida por la mayor parte de los clínicos (JOSLIN, WILDER, DUNCAN, ROOT, etc.) y con ella se pretende restaurar el metabolismo hidrocarbonado

lo más cerca posible de lo normal. Para ello debe reducirse la glucemia a sus cifras normales, hacer desaparecer la glucosuria, y, sobre todo, eliminar, cuando existe, o prevenir, la cetosis. Si todo esto se consigue mediante un régimen rico en hidratos de carbono, pobre en grasas, con las proteínas necesarias y con el aporte calórico total suficiente para hacer adelgazar al obeso, engordar al desnutrido y mantener el peso del sujeto normal, con el empleo de la insulina, cuando esté indicada, se conseguirá mantener al diabético libre de síntomas, en buen estado de nutrición y con las fuerzas necesarias para el desempeño de su vida habitual. Es de señalar, sin embargo, que no siempre es conveniente mantener la orina libre de azúcar y la glucemia normal; ya vimos que la diabetes del niño, y frecuentemente también la de algunos viejos, es particularmente lábil, y si en ellos tratamos a toda costa de eliminar la glucosa de la orina, lo más seguro es que se produzcan reacciones hipoglucémicas, que repercuten desfavorablemente sobre la nutrición del miocardio, sobre todo en los viejos, en los que en virtud de la arterioesclerosis coronaria pueden haber existido previamente accidente de ángor o de infarto de miocardio. Por esto, en estos casos deben tolerarse ligeras glucosurias que nos prevengan de tales descensos peligrosos de la glucemia.

El cálculo de la dieta debe hacerse teniendo siempre en cuenta la edad, peso teórico (no el real) y actividad que ha de realizar el enfermo en cuestión, administrando las calorías, principios inmediatos, vitaminas y minerales según las necesidades de cada caso. Como normas generales pueden darse las siguientes:

Aporte calórico total.—Por término medio deben administrarse unas 25-35 calorías por kilo de peso teórico para adultos de trabajo medio (JOSLIN), variando, claro es, según la edad, estado de nutrición y trabajo a realizar. Ya hemos dicho que al diabético obeso suele bastar con hacerle adelgazar para compensar su diabetes, sin necesidad de insulina. Esto se consigue administrándole una dieta que contenga unas 18 calorías por kilo de peso, que podrá ser ampliada cuando se haya llegado al peso teórico, según la edad, talla y sexo. La pérdida de peso no debe ser más rápida de un kilo por mes.

El diabético desnutrido, en cambio, necesita engordar hasta llegar al peso teórico, y para esto es necesario un tratamiento consistente en insulina y dieta con unas 35 calorías por kilo de peso, que deben reducirse—para evitar que siga engordando—cuando se haya llegado al peso ideal.

En el diabético cuyo peso se encuentre dentro de la más absoluta normalidad, cercano al peso teórico, la dieta debe de aportarle unas 25 calorías por kilo de peso hasta obtener el control de su diabetes, a partir de lo cual podrá aumentarse esta cifra, para evitar que adelgace.

En los niños, cuyas necesidades energéticas están elevadas en virtud del crecimiento y de la sobreactividad propia de la edad, el contenido calórico de la dieta debe ser más elevado que en el adulto. En términos generales, puede decirse que hasta los cuatro años la dieta para el niño diabético debe contener hasta 50 calorías por kilo de peso; 44-45 calorías entre los 4 y 10 años, y unas 40 para los jóvenes de 10-17 años.

La importancia del valor calórico de la dieta es grande, pues de ella depende (aún más que del contenido en HC) el requerimiento de insulina, de tal

modo que puede aumentarse la cifra de los HC sin que aumenten las necesidades de insulina, siempre que el aporte calórico total no varíe.

Una vez calculado el número de calorías que ha de contener la dieta hay que repartir éstas sobre los principios inmediatos, respetando siempre el equilibrio fisiológico que debe existir entre ellos.

Hidratos de carbono.—La cantidad que debe contener la dieta de HC depende de la tolerancia hidrocarbonada, y de que se dé o no insulina.

Por lo general, al diabético leve, obeso, se le suelen dar unos 100-120 gramos de HC, que podrán aumentarse a 150-200 cuando se haya obtenido el control de la diabetes. En los desnutridos y en los niños, deben administrarse en mayor cantidad (unos 125-150-200 gr. diarios) aumentándose progresivamente hasta 200-250 gr. cuando se haya controlado la diabetes, siempre, claro es, junto a la administración de insulina.

Proteínas.—La dieta de un diabético no debe contener menos cantidad de proteínas de las necesarias para cubrir el *minimum proteico*: 1 gramo por kilo de peso teórico en los adultos, pudiéndose administrar hasta los 100 gr. En los niños, sin embargo, las necesidades proteicas están elevadas por el crecimiento, y, en consecuencia, la dieta debe contenerlas en mayor cantidad, hasta 3 gr. por kilo de peso teórico.

Grasas.—Una vez conocidas las calorías totales y la cantidad que debe administrarse de HC y de proteínas, las grasas se calculan con facilidad. Sabiendo que 1 gr. de HC produce 4 calorías, 1 gr. de proteínas 4 calorías y 1 gr. de grasas 9 calorías, la cantidad de grasas de la dieta será aquella que complete las calorías que quedan sin cubrir después de calculados los HC y las proteínas. En general, puede decirse que la dieta del diabético debe ser pobre en grasas, conteniendo alrededor de los 60-70 gr., y como máximo, 110 gr.

Una vez calculada la dieta, debe planearse el reparto de los HC en las diferentes comidas de las 24 horas, según se ponga o no insulina y según la clase de insulina que se emplee. Al diabético leve, que se compensa sin insulina, es conveniente repartirle los HC en partes iguales en cada una de las tres comidas principales. Este reparto ha de variarse cuando se trate con protamina-cinc-insulina, debido al efecto máximo retardado de la misma. En estos casos suele ser conveniente repartir los HC de tal modo que se den 1/5 en el desayuno, 2/5 en la comida y 2/5 en la cena, guardando una pequeña cantidad de ésta (unos 10 gr. de HC) para administrarlos al acostarse. Lo mismo debe hacerse cuando se dé globina-insulina, pero entonces la comida extra debe administrarse a las 3 ó 4 de la tarde.

Sobre estas bases vamos a poner a continuación algunos ejemplos de dietas, pero únicamente a modo de orientación, pues en cada caso debe ajustarse a las necesidades individuales.

1. Diabético de 28 años, 65 kg. de peso, 1,68 m. de estatura. Actividad media (Peso teórico, 65 kg.). Puede requerir o no insulina.

25 cal. por kg. $\times$ 65 kg. = 1.625 cal. en las 24 horas a repartir en la forma siguiente:

Proteínas = (1 gr. por kg.) = 65 gr.
 65 gr. de prot. $\times$ 4 (cal. $\times$ gr.) = 260 cal.
 H. de C. = 150 gr.
 150 gr. de HC $\times$ 4 (cal. $\times$ gr.) = 600 cal.
 TOTAL..... 860 cal.

1.625 — 860 = 765 cal., que deben ser cubiertas con grasa.

Grasa = $765 : 9$ (cal. $\times$ gr.) = 85 gr.

El régimen, pues, contiene:

Proteínas	65 gr. ($\times 4$ =	260 cal.)
H. de C.	150 gr. ($\times 4$ =	600 cal.)
Grasas	85 gr. ($\times 9$ =	765 cal.)
TOTAL.....		1.625 cal.

2. Diabética obesa, de 50 años, 85 kg. de peso, 1,60 metros de estatura. Peso teórico, 60 kg.

85 kg. de peso real — 60 kg. de peso teórico = 25 kg. de sobrepeso.

Debe administrársele una dieta hipocalórica hasta que su peso real se halle cerca del teórico. Por lo general no necesita insulina.

60 kg. de peso teórico $\times 18$ cal. por kg. = 1.080 cal.

Proteínas = 1 gr. por kg. de peso teórico = 60 gr.

60 $\times 4$ = 240 cal.

H. de C. = 100 gr.

100 $\times 4$ = 400 cal.

TOTAL..... 640 cal.

1.080 cal. — 640 cal. = 440 cal. que deben administrarse en forma de grasas.

Grasas = $440 : 9$ = 50 gr.

O sea:

Proteínas	60 gr. ($\times 4$ =	240 cal.)
H. de C.	100 gr. ($\times 4$ =	400 cal.)
Grasas	50 gr. ($\times 9$ =	450 cal.)

TOTAL..... 1.090 cal.

Quando la enferma haya perdido el sobrepeso, se necesita una dieta suficiente en calorías para mantenerse entre los 60-65 kg. Por ejemplo:

60 gr. de proteínas	($\times 4$ =	240 cal.)
200 gr. de H. de C.	($\times 4$ =	800 cal.)
85 gr. de grasas	($\times 9$ =	765 cal.)

TOTAL..... 1.805 cal.

3. Diabético desnutrido, 25 años, 49 kg. de peso, 1,70 metros de estatura. Peso teórico, 65 kg.

65 kg. de peso teórico — 49 kg. de peso real = 16 kg. que debe engordar para llegar al peso teórico. Debe administrarse desde el primer momento insulina y una dieta de mayor aporte calórico que las anteriores.

65 kg. de peso teórico $\times 35$ cal. (cal. $\times$ kg.) = 2.275 calorías.

Proteínas = 70 gr.

70 gr. $\times 4$ = 280 cal.

H. de C. = 250 gr.

250 gr. $\times 4$ = 1.000 cal.

TOTAL..... 1.280 cal.

2.275 — 1.280 = 995 cal. que deben administrarse en forma de grasa:

Grasa = $995 : 9$ = 110 gr.

4. Niño diabético de 12 años, 27 kg. de peso, 1,30 m. de estatura.

27 kg. $\times 40$ cal. (cal. por kg.) = 1.080 cal.

Proteínas = (2 gr. $\times$ kg.) = 54 gr.

54 gr. $\times 4$ = 216 cal.

H. de C. = 125 gr.

125 gr. $\times 4$ = 500 cal.

1.080 cal. — 716 cal. = 364 cal. en forma de grasas.

Grasas = $364 : 9$ = 40 gr.

O sea:

Proteínas	54 gr. ($\times 4$ =	216 cal.)
H. de C.	125 gr. ($\times 4$ =	500 cal.)
Grasas	40 gr. ($\times 9$ =	360 cal.)

TOTAL..... 1.076 cal.

2. Dieta libre.

No hay ningún dato—dice TOLSTOI—de que la hiperglucemia y la glucosuria sean por sí mismas perjudiciales en los diabéticos tratados con insulina. Lo verdaderamente fundamental en el tratamiento de la diabetes es conseguir que el enfermo se encuentre bien, libre de síntomas, sin hambre, sed, poliuria, astenia ni prurito, evitar lo mismo la cetosis que la hipoglucemia, y mantener su peso, sus fuerzas y sus energías. No importa que tengan hiperglucemia y glucosuria, puesto que no son perjudiciales. Al contrario, esta última nos asegura la no existencia de hipoglucemia.

Es preferible, a juicio de los partidarios de la dieta libre, este criterio "clínico", que el criterio "químico" de los que practican la dieta controlada con objeto de normalizar las cifras de glucosa en sangre y orina, pues si no importa la existencia de hiperglucemia, no será necesario marcar de modo exacto los HC, las grasas, las proteínas y las calorías totales de la alimentación, sino simplemente administrar la insulina necesaria para que el enfermo se encuentre bien, y permitirle que se alimente a base de un régimen libremente elegido en cantidad y calidad.

Según TOLSTOI, la dieta del diabético no debe ser distinta de la tomada libremente por el resto de la familia en particular y de la sociedad en general. Será amplia en calorías, rica en vitaminas, sales y principios inmediatos y no debe ser pesada ni medida. Únicamente conviene suprimir los dulces concentrados (TOLSTOI) o el azúcar, pasteles y bebidas dulces (JOHN), y es aconsejable un vaso de leche con tres galletas al acostarse para prevenir la posible hipoglucemia determinada por la protamincine-insulina puesta por la mañana.

El tratamiento se comienza (TOLSTOI) con 15 unidades de PCI diarias inyectadas por la mañana antes del desayuno. A los ocho días de estar con esta dosis, se investiga la glucosa y la acetona en la orina, el peso y la existencia durante este tiempo de síntomas diabéticos o de hipoglucemia. Si el enfermo conserva su peso, sus fuerzas, y se halla sin poliuria, polifagia, polidipsia, prurito, astenia o cetosis, el control de la diabetes se considera satisfactorio, aunque continúan encontrándose cifras elevadas de glucemia y de glucosuria. Por el contrario, si además de la glucosuria existe algún síntoma de diabetes, debe aumentarse la dosis de PCI, 5 unidades cada tres días, hasta alcanzar el control "clínico". Si la dosis requerida para ello de PCI es excesiva, suele ser preferible sustituirla por una mezcla de insulina corriente más PCI en la proporción 2 : 1.

Una vez controlada la diabetes debe vigilarse de vez en cuando la tensión arterial, el fondo de ojo, y la existencia en la orina de glucosa, albúmina y acetona.

Con este criterio, TOLSTOI ha tratado y vigilado personalmente a 48 diabéticos durante un período de diez años. Veinte enfermos llevaban menos de diez años de enfermedad, y el resto más de diez. Sus edades oscilaban entre los cuatro y los cincuenta años, y muchos de ellos vivían de su trabajo, que en ocasiones era francamente activo.

En todo este grupo el control clínico obtenido fué satisfactorio, y las necesidades de insulina no variaron notablemente. Mientras estuvieron sometidos al tratamiento se encontraron bien, sin síntomas ni pérdida de peso; las infecciones no eran en estos

enfermos más graves ni más frecuentes que en los sujetos no diabéticos, y los que hubieron de ser intervenidos por algún motivo no mostraron retardo en la cicatrización de sus heridas, ni complicaciones secundarias a la operación. A excepción de la hipertensión pasajera que se desarrolló en una embarazada, ningún caso presentó hipertensión. De los que llevaban más de diez años de diabetes sólo hubo ocho con albuminuria y siete con retinopatía, y entre los que llevaban menos de diez años, sólo encontró uno con retinopatía y tres con albuminuria.

Aunque estos datos se refieren a un período demasiado corto de tiempo, parecen indicar que pueden obtenerse buenos resultados con la dieta libre, y coinciden en general con los obtenidos en los niños por STOLTE, por LICHTENSTEIN y más recientemente por GUEST, FORSYTH, KINNEAR y DUNLOP después de haber tratado por este procedimiento 50 enfermos durante los últimos cinco años, concluyen que la dieta libre es particularmente útil en los diabéticos mayores de treinta y cinco años, no obesos, pero en cambio no la recomiendan en los niños ni en los obesos. En los primeros, mientras están sometidos al régimen libre las necesidades de insulina se elevan progresivamente, facilitándose las reacciones hipoglucémicas al tiempo que muestran tendencia a la cetosis. En el diabético obeso, la dieta libre no hace sino aumentar aun más su peso, y con ello las necesidades de insulina, con empeoramiento del trastorno metabólico.

En vista de la sencillez, comodidad y buenos resultados inmediatos del método, ¿debemos recomendar la dieta libre a nuestros enfermos, o es preferible someterlos a las restricciones de un régimen que contenga determinadas calorías y determinados gramos de HC, proteínas y grasas?

Mediante el proceder de TOLSTOI, el enfermo se encuentra por lo general bien, sin síntomas, pero tiene cifras elevadas de glucosa en sangre y orina. Cabe, pues, preguntarse si la hiperglucemia y la glucosuria, mantenidas durante años y años, puedan ser perjudiciales a la larga.

En este sentido, JOHN viene tratando a sus enfermos con dieta libre más insulina, pero con el criterio de mantener normales las cifras de glucemia, al menos durante la mayor parte del día. Para ello, dosifica el primer día la glucemia antes de las comidas, y administra 20 unidades de PCI diarias. Si la glucemia en ayunas es normal, la dosis de PCI es adecuada. Si no, se eleva a 25-30 unidades. Una vez normalizada la glucemia antes del desayuno investiga, después de dos semanas de tratamiento, la glucemia antes de las tres comidas principales, y si existe hiperglucemia antes de la comida o de la cena, añade a la PCI la cantidad necesaria de insulina corriente para lograr su normalización.

Existen algunos datos que hacen pensar que la hiperglucemia pueda ser perjudicial sobre el páncreas cuando se mantiene cierto tiempo. DOHAN y LUCKENS han demostrado que, en los gatos, una hiperglucemia duradera (producida experimentalmente por la administración intraperitoneal de glucosa al 20 por 100 durante un mes) desencadena una diabetes y produce lesiones en los islotes de Langerhans.

Pero aparte de estos datos experimentales (que según los partidarios de la dieta libre no pueden aplicarse exactamente a la diabetes humana) existe la posibilidad de que la hiperglucemia favorezca en

los diabéticos la presentación de complicaciones, sobre todo de las de índole degenerativa.

Según TOLSTOI, LICHTENSTEIN, FORSYTH y colaboradores, etc., la incidencia de infecciones, retardo en la cicatrización, etc., no es más frecuente en los diabéticos sometidos a dieta libre que en los sujetos normales, y la frecuencia y edad de aparición de las complicaciones degenerativas (vasculares, renales y oculares) tampoco se influyen por la clase de tratamiento. En los 200 diabéticos examinados por DOLGER después de veinticinco años de enfermedad, la arterioesclerosis no era más precoz ni más frecuente en los enfermos con glucosuria persistente, que en los que mantuvieron su orina sin azúcar la mayor parte de la enfermedad; la degeneración vascular no guardaba relación con la edad de comienzo, severidad de la diabetes o tratamiento empleado, y el único factor de importancia en su aparición era la duración de la enfermedad.

BALANTYNE, WAGENER, CROOM y SCOTT tampoco encontraron relación entre la gravedad metabólica de la diabetes, control de la enfermedad por el tratamiento y aparición de alteraciones retinianas, y a similares conclusiones llegaron GOODOF con respecto al Kimmestiel-Wilson, STEARS, SCHLESINGER y RUDY en relación a la arterioesclerosis coronaria, y Goadby y JACOBS en cuanto a las complicaciones vasculares y oculares.

Sin embargo, es posible que muchos de los casos incluidos en las estadísticas de estos autores como "bien controlados" en lo que se refiere a las cifras de glucosa en sangre y orina, hubieran pasado al principio por un período de tiempo de tratamiento defectuoso o nulo y por tanto es lógico que al cabo de los años no se encuentren en las mismas condiciones que aquellos enfermos que fueron bien tratados y controlados desde el principio. Por otra parte tampoco deben incluirse en este estudio los casos cuya diabetes comenzó después de los cuarenta años, ya que después de veinte años de evolución, se encuentran en una edad en la que la arterioesclerosis se presenta habitualmente aun en los no diabéticos, y es por tanto muy difícil poder juzgar el papel jugado por la enfermedad.

Teniendo esto en cuenta, y clasificando los enfermos según la constancia del control a que estuvieron sometidos, JACKSON y cols. (1949) han encontrado una relación indudable entre aquella y la aparición de complicaciones degenerativas. Entre 75 diabéticos de diez años de evolución, los que habían sido bien controlados (30 por 100) no tenían ninguna complicación significativa, mientras que los que habían guardado un control defectuoso, mostraban lesiones degenerativas más avanzadas.

Del mismo modo, WHITE y WASKOW (1948) estudiando 350 diabéticos jóvenes, que llevaban más de veinte años de enfermedad, observaron que la severidad de la arterioesclerosis y la aparición de retinitis diabética, estaba relacionada con el grado de control de la diabetes, juzgado por la incidencia de comas y por la hipercolesterinemia, hiperglucemia y hepatomegalia.

En la clínica de JOSLIN han estudiado WILSON, ROOT y MARBLE (1951) 247 diabéticos de diez-treinta y cuatro años de enfermedad mediante la práctica sistemática de radiografías de tórax y de miembros, ECG, exámenes de los ojos, función renal, etcétera. Así han podido ver que los casos tratados desde el principio con insulina y dieta en forma adecuada, que nunca habían estado en coma, y cuya

glucemia se había mantenido normal, sin glucosuria la mayor parte del tiempo, no solían mostrar calcificaciones avanzadas vasculares, retinopatías o nefropatía diabética aun después de veinte-treinta y cuatro años del comienzo de la enfermedad, mientras que de los 54 casos con retinopatía moderada o grave, todos excepto cinco habían estado sometidos a un control insuficiente.

Por último, SPOONT, DYER, DAY y BLAZER (1951) han encontrado también en 50 diabéticos de diez o más años de evolución, que la aparición de lesiones retinianas se halla íntimamente relacionada con el control defectuoso de la enfermedad.

Después de revisar estos datos, es lógico pensar que el tratamiento de los diabéticos debe realizarse siempre que sea posible sobre la base de un régimen controlado y un tratamiento insulínico bien llevado, con lo cual, junto a la obtención de un control "clínico" satisfactorio, se previenen las cifras elevadas de glucemia y sus amplias fluctuaciones, y probablemente también se evitan en cierto grado las complicaciones degenerativas.

Claro es que esta afirmación debe llevarse a la práctica dentro de ciertos límites, pues existen casos, en que por razones sociales, económicas, de índole profesional, etc. (sujetos que acostumbran a comer fuera de casa, viajeros, etc.) es imposible la práctica bien llevada del tratamiento dietético prescrito, y en ellos es preferible, a nuestro juicio, un criterio más liberal, permitiéndoles la elección de sus alimentos dentro de sus disponibilidades, y poniéndoles la insulina suficiente para que se encuentren bien y sin síntomas.

2.° La insulina.

Con el advenimiento de la insulina, a partir de los trabajos de BANTING y BEST, se abrió una nueva era en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, esto no quiere decir que todos los diabéticos deben ser tratados con insulina, ni siquiera la mayor parte. Al contrario, un elevado número de ellos, aproximadamente el 50 por 100, son controlados perfectamente mediante el tratamiento dietético sin necesidad alguna de insulina. Por ello, es necesario saber en qué casos debe emplearse insulina, y en cuáles no; y después, si está indicada, qué tipo de insulina debemos emplear y en qué forma.

Existe una forma de diabetes que no suele necesitar insulina aunque su glucemia sea elevada: la diabetes de los gordos.

El tratamiento de estos enfermos se reduce a hacerlos adelgazar como ya dijimos al hablar del tratamiento dietético; la insulina podría ser en ellos contraproducente, pues al aumentarles el apetito, los aumentaría de peso, con el consiguiente incremento en las necesidades de insulina. Por otra parte, aunque la diabetes sea de poca intensidad, suelen necesitarse dosis muy altas de insulina si se quiere conseguir con ella los efectos que se obtienen con el régimen.

En cambio, es necesaria la insulina en los siguientes casos:

1. En todos los niños diabéticos y en todos los diabéticos desnutridos, independientemente de la mayor o menor altura de sus cifras de glucemia. Tanto en los unos como en los otros, la alimentación ha de ser lo suficientemente abundante para permitir un normal crecimiento y desarrollo en los primeros, y una recuperación en el estado de nutri-

ción en los segundos, y todos estos factores elevan las necesidades de insulina.

2. En el coma diabético y en las restantes complicaciones agudas.

3. En todas aquellas circunstancias que puedan suponer un peligro de descompensación (especialmente en el embarazo, intervenciones quirúrgicas, anestesia, etc.), aunque la diabetes sea leve.

4. En los diabéticos cuya enfermedad ha tenido un comienzo agudo en los meses que preceden a la consulta, independientemente de su gravedad, debe ponerse insulina, ante la posibilidad de conseguir, si no su completa curación, sí al menos una remisión más o menos larga. No son ciertamente numerosos los casos en los que se ha obtenido una "curación" mediante un tratamiento insulínico precoz; sólo hubo 14 entre 1.000 diabéticos juveniles estudiados por JOSLIN y nueve entre 517 enfermos tratados por LUCKENS y DOHAN, pero ante esta posibilidad y teniendo en cuenta que LUCKENS y DOHAN han obtenido experimentalmente la curación de las lesiones de los islotes en los animales diabéticos tratados precozmente con insulina, conviene siempre en estos casos implantar el tratamiento insulínico.

5. Finalmente debe tratarse con insulina todo diabético que sometido a tratamiento dietético no llegue a compensarse, cuya cetosis no desaparezca, o que continúe teniendo síntomas de su enfermedad (principalmente la astenia).

Debemos ahora contestar a la segunda pregunta planteada: ¿Qué tipo de insulina debe usarse en cada caso? Durante muchos años, sólo se dispuso de la insulina obtenida por BANTING y BEST (insulina regular o insulina corriente) cuyas características son: acción rápida, intensa y de escasa duración. A partir de 1936 han ido apareciendo nuevos tipos de insulina, de acción menos intensa y más duradera que aquélla. Muchos son los diversos preparados que se han obtenido, pero de todos ellos es necesario saber emplear, por ser los de uso más común, la protamina-cinc-insulina, la globina-insulina y la NPH 50.

A grandes rasgos, podemos decir que la insulina corriente debe usarse siempre que se requiera una acción rápida e intensa, como sucede en el coma diabético, en la diabetes con complicaciones agudas y en algunos casos de diabetes graves que no se controlen bien con las insulinas de depósito. Estas, en cambio, deben ser empleadas, en los restantes casos, como terapéutica diaria de la diabetes no complicada, por su mayor comodidad, y por su acción duradera, que evita las frecuentes oscilaciones en las cifras de glucemia producidas durante el tratamiento con insulina corriente.

A continuación, vamos a estudiar las características, indicaciones y modo de empleo de los distintos tipos de insulina.

A) La insulina regular o insulina corriente es una solución de insulina amorfa en CIH diluido valorada en unidades. Se entiende por una unidad la dosis requerida para reducir la glucemia de un conejo normal de 2 kilos de peso sometido durante veinticuatro horas al ayuno desde la cifra normal (120 mg. por 100 c. c.) hasta 45 mg. por 100 c. c. en cinco horas. Suele decirse que en el hombre una unidad de insulina es suficiente para metabolizar (y por tanto para hacer desaparecer de la orina) 2 gr. de glucosa, pero, sin embargo, la variable sensibilidad a la insulina de los distintos sujetos hace variar mucho esta cifra.

Puede inyectarse por vía subcutánea y por vía intravenosa. Su efecto sobre la glucemia es perceptible a los pocos momentos de inyectada por vía subcutánea, y es máximo a las tres-seis horas; a continuación disminuye en intensidad, hasta volver la glucemia a sus valores primitivos a las siete-diez horas de la inyección. La intensidad y duración de su efecto es tanto mayor cuanto mayor sea la dosis administrada.

Por vía intravenosa comienza a actuar casi inmediatamente; su acción es máxima a los veinte-cuarenta y cinco minutos, y desaparece del todo al cabo de una-dos horas de inyectada. Por ello, debe recurrirse a esta vía únicamente en el caso de máxima urgencia: en el coma diabético, y en todos los demás debe usarse por vía subcutánea inyectada media hora antes de las comidas.

Existe otra forma de insulina (*insulina cristalina*) consistente en una solución de cristales de insulina con cinc. Su acción es ligeramente más tardía, algo menos intensa y más prolongada (por su contenido en cinc) que la de la insulina amorfa, pero en la práctica son sensiblemente iguales. La única diferencia consiste en que la insulina cristalina, por hallarse exenta de proteínas extrañas, provoca con menor frecuencia reacciones alérgicas.

Estos dos tipos de insulina pueden usarse indistintamente en todas las formas de diabetes en que esté indicado el tratamiento insulínico, pero desde que tenemos las insulinas de depósito sus indicaciones han quedado limitadas a las siguientes:

1.º Cuando sea necesario un efecto insulínico rápido e intenso, fundamentalmente en el coma diabético y en las restantes complicaciones agudas (infecciones, gangrenas, etc.).

2.º Como suplemento durante un tratamiento con insulinas retardadas, cuando éstas por sí solas no basten para conseguir control adecuado de la diabetes.

3.º En aquellos casos en que no puedan usarse las insulinas retardadas, bien porque desencadenen manifestaciones alérgicas, bien por no controlar adecuadamente por sí solas (o en unión con la insulina corriente) la diabetes en cuestión, debe emplearse la insulina corriente, aunque sean necesarias tres inyecciones al día. En estos casos, ¿cómo se debe dosificar la insulina? Se viene aceptando que una unidad de insulina hace desaparecer de la orina 2 gr. de glucosa. Según esto, debe recogerse la orina eliminada en las veinticuatro horas en tres fracciones: del desayuno a la comida, de la comida a la cena, y de la cena al desayuno, investigando en cada una de ellas la glucosuria existente. Sabiendo la cantidad de glucosa por litro eliminada en cada fracción, y el volumen de dicha fracción, podemos conocer la cifra absoluta de glucosa después del desayuno, de la comida y de la cena. Si esta prueba la hemos hecho bajo los efectos de un régimen conocido, podremos hacer desaparecer la glucosuria existente en cada una de las tres fracciones, poniendo media hora antes del desayuno, de la comida y de la cena un número de unidades de insulina igual a la mitad del número de gramos de glucosa absoluta perdida en la diuresis correspondiente.

Este cálculo, sin embargo, no puede aceptarse "a priori" para todos los casos como norma matemática. Puede servir a modo de orientación sobre la dosis que debe emplearse, pero nada más. Las necesidades de insulina de cada diabético se hallan influenciadas por diversos factores, que hacen in-

exacto el cálculo cuando se tiene en cuenta únicamente el número de gramos de glucosa que se pierde por la orina de las veinticuatro horas. Como dice DUNCAN, todas las influencias que aumentan el metabolismo total del enfermo (dieta rica en calorías, obesidad, infecciones, fiebre, toxemia, embarazo y tirotoxicosis) con una excepción: el ejercicio físico, aumentan las necesidades de insulina; e inversamente, todas las influencias que reducen el metabolismo total (dieta hipocalórica, pérdida de peso, corrección de las infecciones, fiebres y toxemias, fin del embarazo y control o cura de la tirotoxicosis), con una excepción: la vida sedentaria, reducen las necesidades de insulina. Por esto es conveniente, en muchos casos, proceder del siguiente modo: recogiendo la orina en tres fracciones para que nos sirva de guía, empezar con 10 unidades media hora antes del desayuno que se irán progresivamente subiendo de 4 en 4 hasta que desaparezca la glucosuria de la mañana. Si además existe glucosuria, por la noche se pondrán 10 unidades de insulina antes de la cena, que se irán subiendo poco a poco hasta hacer desaparecer la glucosuria nocturna, y del mismo modo se pondrá otra dosis antes de la comida, si existe glucosuria durante la tarde.

Es posible que en algunos casos tratados se produzca hiperglucemia y glucosuria sólo de madrugada; en estos casos puede reducirse la ingestión de hidratos de carbono de la cena, o bien poner una cuarta dosis a media noche acompañada de una pequeña cantidad de hidratos de carbono (5-10 gr.).

Casos que requieren dosis exageradamente grandes de insulina.—La insulino-resistencia.

Se habla de resistencia a la insulina cuando se requieren más de 200 unidades para hacer descender la glucemia en las cuarenta y ocho horas siguientes a la inyección. Existen algunos casos publicados que necesitaron 5.000 unidades en veinticuatro horas (SMELO) e incluso 11.100 unidades intravenosas en dieciséis horas (un enfermo comatoso visto por BOUTLIN), pero son extraordinariamente raros.

Es necesario, sin embargo, conocer los factores que elevan desusadamente las necesidades de insulina para poder controlarlos cuando nos hallemos frente a un diabético cuyos requerimientos insulínicos se encuentran por encima de los normales. Estos factores pueden reunirse en tres grupos: 1.º Absorción defectuosa de la insulina inyectada. 2.º Neutralización o destrucción de la insulina una vez absorbida. 3.º Aumento de las necesidades de insulina por aumento de la glucogenólisis y de la neogluco-genesis y perturbación de la oxidación de la glucosa en los tejidos.

I. Cuando la insulina se inyecta en un tejido edematoso la absorción es defectuosa y, en consecuencia, son necesarias dosis elevadas, aun existiendo una sensibilidad normal a la insulina. Lo mismo sucede cuando las inyecciones se ponen siempre en el mismo sitio, ya que entonces, la irritación crónica que esto supone, puede dar lugar a un verdadero "granuloma insulínico", con escasa vascularización, que dificulta la absorción.

II. La insulina es una proteína y como tal se destruye por los fermentos proteolíticos. Por esto es posible que cuando se estimule la actividad trípica de la sangre, como sucede en las infecciones, las dosis inyectadas se destruyan con más facilidad, dando lugar a requerimientos más elevados de insu-

lina. En virtud de los fermentos proteolíticos que poseen, los leucocitos pueden también inactivar la insulina (KAREITZ, COHEN y LEADER, ROSENTHAL, FRIEDHEIM y NAGEL) y de ese modo se explica probablemente la insulino-resistencia observada en algunos casos publicados de diabetes con leucemia (LEVI y FRIEDMAN). Teóricamente es posible también que algunos casos de insulino-resistencia de causa desconocida sean debidos a la hiperactividad del fermento encargado normalmente de destruir la insulina en los tejidos (insulinasa de MIRSKY).

En ocasiones la insulino-resistencia puede producirse por un mecanismo inmunológico. Se ha demostrado en algunos enfermos (WASSERMANN, BRONKAHN y MIRSKY; CANNON y MARSHALL; LERMAN; LOWELL) la existencia de anticuerpos específicos para la insulina, que dan positivas las pruebas de precipitinas (LERMAN) y de transferencia pasiva, coincidiendo con cierta frecuencia este fenómeno con manifestaciones alérgicas a la insulina, si bien parece seguro que los anticuerpos son distintos de los neutralizantes.

III. Finalmente, todos aquellos factores que alteren el metabolismo hidrocarbonado aumentando la neoglucogénesis y la glucogenolisis, y dificultando la oxidación de la glucosa en los tejidos, aumentan la demanda de insulina. En este grupo podemos incluir:

a) La hiperfunción de ciertas glándulas endocrinas antagonistas de los islotes (hipófisis anterior, corteza suprarrenal y tiroides) que a la vez que estimulan la neoglucogénesis y glucogenolisis, dificultan la degradación de la glucosa en los tejidos y su transformación en glucógeno, al impedir su fosforilización, inhibiendo el fermento hexoquinasa (CORI) necesario para la formación del ester glucosa-fosfórico.

b) Las infecciones en general; y

c) Las hepatopatías difusas (incluyendo la cirrosis de la hemocromatosis) que alteran la importante función que este órgano desempeña en el metabolismo de los hidratos de carbono.

El tratamiento de la insulino-resistencia se lleva a cabo eliminando la causa productora, que, aunque no sea siempre posible, es necesario investigar. Debe estudiarse el efecto de la insulina administrada por vía intravenosa para ver si todo es debido a una defectuosa absorción. También hay que estudiar la posible existencia de infecciones, disfunciones endocrinas, hepatopatías y existencia de anticuerpos (transferencia pasiva, precipitinas) para intentar establecer un tratamiento etiológico del fenómeno. Si esto no es posible, hay que administrar el número de unidades de insulina que sean necesarias, sin límite, para poder controlar la diabetes, observando cuidadosamente la glucemia del enfermo para evitar las reacciones hipoglucémicas. Se han propuesto diversos preparados (taurina, estilbestrol, vitamina E, DOCA, etc.) con el fin de disminuir la resistencia, pero los resultados obtenidos son muy variables.

B) Insulinas de depósito.

Los efectos de la insulina corriente se llevan a cabo a poco de inyectada, y su intensidad y escasa duración obligan la mayor parte de las veces a poner varias inyecciones al día; pero aun así, la regulación de la glucemia obtenida se halla bien lejos de la que en el sujeto normal realiza la insulina endó-

gena. Bajo los efectos de la terapéutica insulínica la glucemia presenta amplias oscilaciones a lo largo del día, y en los casos que presentan hiperglucemia nocturna, el control de la misma se hace muy difícil a base de una inyección puesta antes de la cena. Por todas estas razones viene intentándose desde hace años la obtención de una insulina lo suficientemente constante y prolongada en su acción como para no tener que inyectarla más de una vez en las veinticuatro horas.

Los primeros trabajos practicados en este sentido fueron seguidos del fracaso. Las mezclas de insulina con otras sustancias (goma arábiga—POULTON—, aceite de castor—LEYTON—, adrenalina, pituitrina, etcétera) no demostraron ser útiles, y el problema quedó sin resolver hasta que en 1936 HAGEDORN obtuvo la protamina-insulina, uniendo a la molécula de insulina una protamina extraída del esperma de ciertos peces (salmo irideus).

La protamina-insulina es insoluble al pH de los tejidos, por lo que al inyectarla en forma de suspensión por vía subcutánea, se obtiene un depósito a partir del cual se va lentamente liberando la insulina, con lo cual sus efectos son menos intensos pero mucho más prolongados. Este preparado fué considerablemente mejorado por SCOTT y FISHER mediante la adición de 2 mg. de cinc por cada 1.000 unidades de insulina. Con ello se consiguió corregir la escasa estabilidad de la protamina-insulina, y además se potenciaron los efectos retardantes de la protamina, seguramente como consecuencia de la acción inhibidora ejercida por el cinc sobre el fermento tisular responsable del desdoblamiento del complejo protamina-insulina (BANG).

La acción de esta nueva insulina (protamina-cinc-insulina) comienza a ejercerse a las cuatro horas de su inyección subcutánea, es máxima alrededor de las veinticuatro horas, desapareciendo del todo a los tres días, y en cualquier momento su intensidad es mucho menor que la de una dosis similar de insulina corriente. Por todo esto, cuando se use la protamina-cinc-insulina (PCI) debe modificarse la distribución de las comidas, de tal modo que el aporte hidrocarbonado más cuantioso se verifique en la cena o al acostarse, con el fin de evitar accidentes hipoglucémicos durante la madrugada.

Las ventajas obtenidas con la adquisición de la PCI han sido considerables; como consecuencia de su acción prolongada y poco intensa se consiguen efectos sobre la glucemia más permanentes, evitando las amplias fluctuaciones del nivel glucémico que se observan a lo largo del día en los diabéticos tratados con insulina corriente. Además, se controla la hiperglucemia nocturna, y todo ello reduciendo el número de inyecciones a sólo una en las veinticuatro horas.

Sin embargo, no son muchos los diabéticos que pueden ser perfectamente controlados con una sola inyección de PCI al día. Cuando la diabetes es leve y requiere poca insulina, puede bastar; pero si la gravedad es mayor y se necesitan dosis altas, por encima de las 20 unidades diarias, el empleo de la PCI puede tener serios inconvenientes: 1) Administrándola por la mañana, no comienza a actuar hasta cuatro-seis horas después, por lo cual el desayuno y la comida no se hallan bien cubiertos por el efecto insulínico de la inyección, apareciendo en consecuencia hiperglucemia y glucosuria postprandiales. 2) Como su efecto máximo se ejerce a las doce-veinticuatro horas de inyectada, y en este momento

(madrugada y primeras horas de la mañana) el enfermo se halla en ayunas, puede producirse hipoglucemia. Alternan así la hiperglucemia y la glucosuria durante el día con la hipoglucemia durante la noche; si para evitar la hiperglucemia elevamos la dosis, antes de conseguir nuestro objetivo se producen manifestaciones hipoglucémicas durante la noche o las primeras horas de la mañana siguiente; si, por el contrario, se administra sólo la cantidad de PCI necesaria para normalizar la glucemia y eliminar la glucosuria antes del desayuno siguiente, no podemos evitar la hiperglucemia y la glucosuria durante las horas que siguen al desayuno y comida. Es necesario, por tanto, determinar la dosis requerida de PCI en cada caso, y observar la orina y la glucemia en ayunas y después de la comida.

Por regla general se comienza con dosis pequeñas, 10-12 unidades al día una hora antes del desayuno, y cada día se aumenta 4-12 unidades hasta que la primera orina eliminada antes del desayuno no contenga glucosa; por encima de esta dosis no es conveniente pasar para evitar las manifestaciones hipoglucémicas. Si con esta dosis la glucemia determinada a las dos horas de la comida se mantiene por debajo de 160 mg. por 100 c. c., podemos continuar el tratamiento; el control de la diabetes es adecuado. En cambio, cuando exista hiperglucemia después de la comida, y al mismo tiempo la glucemia en ayunas sea inferior a los 120 mg. por 100 c. c., es evidente que la PCI no es adecuada; se necesita entonces un preparado insulínico que, actuando de modo más intenso durante el día, mantenga su acción, si bien con menor intensidad durante la noche. Esto se consigue: a) Añadiendo a la PCI una dosis de insulina corriente o cristalina de acción rápida. b) Empleando las nuevas protamina-cinc-insulinas modificadas (NPH 50). c) Empleando la globina-insulina con cinc.

La globina-insulina con cinc fué preparada por REINER, SEARLE y LANG (1939) añadiendo a la insulina globina nativa (obtenida a partir de la hemoglobina de buey) y cinc. Al principio se usó precipitada por sustancias buffer, en suspensión, pero en vista de su escasa estabilidad se sustituyó por una solución a pH ácido, que al ser inyectada y ponerse en contacto con los líquidos tisulares de pH más alcalino, se precipita, dando lugar a un depósito subcutáneo desde el cual se libera lentamente a insulina. Es muy probable que de cada dosis inyectada sólo una parte se precipite en el lugar de la inyección, resultando de ello un tipo de actividad intermedio en rapidez, intensidad y duración entre el de las insulinas solubles y el de la PCI: la fracción precipitada es responsable de la acción prolongada, mientras que la absorción rápida de la parte no precipitada ejerce su acción más precoz e intensamente.

De este modo, los efectos de la globina-insulina comienzan a las dos horas, siendo máximos a las seis-doce horas, para disminuir después, hasta desaparecer, al cabo de dieciséis-veinticuatro horas. Al aumentar la dosis su acción es más precoz, más intensa y más prolongada. Este tipo de acción corresponde bastante exactamente con el de la mezcla 3 : 1 de insulina corriente más PCI (PECK).

La globina-insulina debe ponerse una hora antes del desayuno, repartiendo los hidratos de carbono de la alimentación de tal modo que 1/5 se den en el desayuno, 2/5 en la comida y 2/5 en la cena. En estas condiciones su efecto máximo se ejerce durante la tarde, desde las tres hasta la hora de cenar,

por lo cual el peligro de hipoglucemia se puede prevenir mejor que cuando se administra PCI, siendo especialmente indicados para ser tratados con la globina-insulina los diabéticos con altas glucemias postprandiales, y glucemias en ayunas proporcionalmente más bajas.

Generalmente se comienza con 8-16 unidades de globina-insulina, que van aumentándose cada dos días en 4 a 6 hasta conseguir que la orina recogida antes de la cena no contenga glucosa. Entonces debe investigarse la glucemia a las tres-cuatro de la tarde, y por la mañana antes del desayuno, pudiendo suceder dos cosas: a) Que la glucemia por la tarde se mantenga normal, y por la mañana en ayunas no sea superior a los 130 mg. por 100 c. c.; el control es adecuado y después de unos días podrá reducirse la dosis. b) Que se encuentren valores glucémicos normales a media tarde, pero existe en cambio hiperglucemia y glucosuria en ayunas. Si se aumenta la dosis se producirá hipoglucemia por la tarde antes de conseguir la desaparición de la hiperglucemia y de la glucosuria existentes antes del desayuno. Evidentemente, no es posible lograr en estos casos un control adecuado con la globina-insulina y se hace necesario el uso de una mezcla de PCI y de insulina corriente en la proporción necesaria, o de la NPH 50.

Mezclas de insulina.—En vista de las dificultades que con frecuencia entraña el tratamiento con PCI o con globina-insulina, se ha tratado de conseguir un tipo de insulina que pueda adaptarse en cada caso a las necesidades del paciente. A partir de 1942 los trabajos experimentales y clínicos de diversos autores (COLWELL, PECK, LOWELL, SPRAGUE, etc.) han demostrado que esto se consigue cuando se emplean mezclas de insulina corriente y de PCI en diversas proporciones. Al principio se administraban en dosis separadas, pero últimamente se ha visto que pueden mezclarse en el frasco o en la jeringuilla momentos antes de la inyección. No obstante, los efectos de tales mezclas no son, contra lo que era de suponer, la suma de los efectos de la PCI más los de la insulina corriente, ya que como la PCI contiene un exceso de protamina, ésta se combina inmediatamente con la insulina regular añadida hasta que la proporción de una a otra es de 1 : 1.

La mezcla más usada, y la que se adapta a la mayor parte de los casos, es la que tiene dos partes de insulina corriente por una de PCI (mezcla 2 : 1), si bien es necesario a veces recurrir a las mezclas 3 : 1, 3 : 2, etc.

Según COLWELL, la mezcla 2 : 1 constituye una nueva variedad de PCI saturada de insulina, la cual se suelta con mayor rapidez desde el lugar de la inyección durante el día que durante la noche. Por ello ejerce una acción intensa sobre la glucosuria postprandial y mantiene una acción prolongada y de débil intensidad durante la noche, controlando la hiperglucemia nocturna sin tendencia a desencadenar reacciones hipoglucémicas.

Para determinar en un enfermo la dosis necesaria y la proporción a que debe hacerse la mezcla, puede comenzarse inyectando media hora antes del desayuno una dosis de la mezcla 2 : 1 (variándola en su cuantía y en sus proporciones según la respuesta), o bien empezando con la PCI sola, a la cual, después de haber llegado a la dosis necesaria para normalizar la glucemia y la orina de la mañana siguiente, se añade la insulina corriente necesi-

ria para hacer desaparecer la hiperglucemia y la glucosuria postprandiales.

La dosis de PCI se determina por la mayor o menor hiperglucemia y por la existencia o no de glucosuria investigadas antes del desayuno del siguiente día, mientras que la de la insulina corriente está determinada por la glucemia y la glucosuria de después de las comidas. Si con la mezcla 2 : 1 continúa existiendo hiperglucemia y glucosuria postprandiales, es necesario elevar la dosis de insulina corriente (mezclas 2,5 : 1; 3 : 1) y si, al contrario, existe hiperglucemia y glucosuria en ayunas antes del desayuno siguiente, debe aumentarse la cantidad de PCI de la mezcla 2 : 2, etc.). Si la glucemia permanece alta y la glucosuria persiste tanto durante el día como durante la noche, se debe aumentar la dosis total de la mezcla 2 : 1, e inversamente debe disminuirse si con ella se produce hipoglucemia.

Protamina-cinc-insulinas modificadas.—La NP50 y la NPH50.—McBRYDE y ROBERTS (1943) consiguieron un preparado que denominaron NP50, constituido por PCI precipitada, suspendida en una solución de insulina, cuyos efectos eran superponibles a los de la mezcla 2 : 1 de insulina corriente mas PCI. Esta PCI modificada, de escasa estabilidad, ha sido considerablemente superada por el nuevo preparado, mucho más estable, denominado NPH50 (*), que es una suspensión isófana con sustancias tampón (pH = 7,2) de cristales de PCI obtenidos según la técnica de KRAYENBÜL y ROSEMBERG, del laboratorio de HAGEDORN. Contiene solamente 0,50 mg. de protamina por cada 100 unidades de insulina, en lugar de los 1,25 mg. por cada 100 unidades que contiene la PCI, y en esto reside una de sus mayores ventajas, ya que por no contener exceso alguno de protamina, puede mezclarse con cualquier cantidad, por muy pequeña que sea, de insulina corriente, sin modificar para nada su acción rápida.

Las características de la acción de la NPH50 son sensiblemente similares a las de la mezcla 2 : 1 de insulina regular mas PCI y a los de la NP50 (acaso algo menos intensa y algo más prolongada) y son intermedias entre las de la globina-insulina y las de la PCI. Sus efectos comienzan a aparecer a las cuatro horas de inyectada, son de máxima intensidad a las ocho-diez horas, persistiendo durante las primeras horas de la noche, para disminuir después y desaparecer del todo a las veinticuatro-veintiocho horas. Esto explica que en algunos casos tratados con una inyección diaria de NPH50 antes de desayunar, exista tendencia a la hipoglucemia al final de la tarde y durante la noche, y también que como sus efectos tardan una hora en aparecer, no pueda evitarse en algunos casos la hiperglucemia y la glucosuria de después del desayuno. En los casos en que esto último suceda, puede recurrirse a: a) Reducir el aporte hidrocabonado del desayuno, transportando el 10-15 por 100 de los mismos a la cena o a una pequeña comida administrada al acostarse, con lo cual se previene a la vez la hipoglucemia nocturna. b) Añadir en la misma jeringa, a la dosis de NPH50, una pequeña cantidad de insulina corriente, generalmente en la proporción de cuatro partes de NPH50 por una de insulina corriente.

Con una inyección diaria puesta una hora antes del desayuno por vía subcutánea de NPH50 (o de la mezcla 4 : 1 de NPH50 más insulina corriente, inyectada quince minutos antes del desayuno) se lo-

gra controlar la mayoría de los diabéticos tan bien o mejor que con las mezclas PCI más insulina corriente. Por su comodidad de empleo y por las características de su acción, es seguramente el preparado de insulina indicado en mayor número de enfermos. Cuando se quiere administrar NPH50 a un diabético que venía tratándose con PCI o con mezclas de ella e insulina corriente, la dosis debe ser aproximadamente igual a la dosis total que se requería con el tratamiento anterior. Si ésta excede a las 40 unidades es conveniente administrar una dosis de NPH50 igual a la suma de la dosis empleada anteriormente de PCI mas el 80 por 100 de la dosis de insulina corriente. De comenzar el tratamiento con NPH50, debe empezarse por una dosis moderada (10 unidades una hora antes del desayuno) aumentándola progresivamente bajo el control de la glucosuria total de las veinticuatro horas hasta hacerla desaparecer.

La experiencia obtenida por diversos autores con esta nueva insulina no ha podido ser más favorable. PRISCILLA WHITE, después de ensayarla en 336 casos, concluyó que incluso en la diabetes juvenil grave se obtiene un control clínico mejor con una sola dosis de NPH50 que con inyecciones separadas de PCI y de insulina cristalina en el 95 por 100 de los casos, recomendando cuando se emplee la NPH el ejercicio después del desayuno y de la comida.

En los 94 niños con diabetes grave estudiados por GABRIELE y MARBLE en un campamento de niños diabéticos, se obtuvieron resultados igualmente satisfactorios, así como en los casos tratados en la Clínica Mayo por KIRKPATRICK, en los estudiados por IZZO y CRUMP, por BAGANZ, e incluso en las embarazadas diabéticas tratadas por WHITE, y en los 33 diabéticos con complicaciones tratados por SHUMAN y FRANCIS. Algunos de ellos padecían gangrena, infecciones, colecistitis, insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis cerebrales y en ciertos casos fué indispensable la intervención quirúrgica. Ninguno de estos enfermos había sido controlado adecuadamente con otros tipos de insulina, y en cambio con la NPH50, gracias a su doble acción rápida y prolongada, pudo llevarse a cabo el tratamiento satisfactoriamente; sólo en los casos más severos fué necesario suplementar la dosis de NPH50 con insulina corriente durante los primeros días.

Resumiendo: en la NPH50 tenemos hoy el tipo de insulina más cercano al ideal y por tanto es el preparado de elección en la mayoría de los enfermos. Hay que excluir, naturalmente, los pacientes con acidosis severa y coma, que por sus elevadas y urgentes necesidades insulínicas no deben ser tratados más que con insulina corriente, de acción rápida.

Otros preparados de insulina.—Son muchos los compuestos de insulina insolubles que se han preparado con el fin de prolongar su acción, pero por unos u otros motivos no se han generalizado. Solamente citaremos entre ellos la *histona-insulina*, la *surfen-insulina*, la *hexametilen-tetramina-insulina*, la *hematina-insulina*, etc.

Algunos autores se muestran entusiastas de la *subtosan-insulina* o *polivinil-insulina*, compuesto de acción retardada obtenido por DUREL y DUBOST en 1945 mediante la combinación de polivinil-pirrolidona (o subtosan) al 25 por 100 con insulina soluble, pero son muy pocos (CHOAY y CHOAY, HARVIER y algunos otros) los que tienen cierta experiencia con este compuesto.

(*) N = neutra, P = protamina, H = Hagedorn, 50 = 0,50 miligramos de protamina $\times$ 100 unidades de insulina.

En cambio no deja de ser útil en la práctica la insulina obtenida por HALLAS-MOLLER con el nombre de *iso-insulina* y sobre todo su mezcla a partes iguales con insulina corriente: la *di-insulina*.

La *iso-insulina* es una insulina retardada que se obtiene por bloqueo parcial de los grupos amínicos libres de la molécula de la insulina cristalina, con fenil-isocianato, el cual al unirse de modo estable con ellos origina un nuevo compuesto químico: la fenil-ureido-insulina. Este compuesto ejerce unos efectos parecidos, aunque algo menos duraderos, que los de la PCI. Puede mezclarse en proporciones variables con insulina corriente, sin que la acción rápida de esta última se modifique, siendo la mezcla de mayor utilidad la 1 : 1 (esto es, a partes iguales) que se expende en el comercio con el nombre de *di-insulina*. Su efecto es máximo a las ocho horas, por lo que tiende a producir hipoglucemia a media tarde, la cual puede evitarse administrando la mayor parte de los hidratos de carbono en la comida. Su acción dura unas dieciséis-veinticuatro horas, si bien no es lo suficientemente intensa y prolongada para regular la hiperglucemia nocturna. Por todo ello es útil en las diabetes leves, que necesitan menos de 30 unidades de insulina diarias, y en cambio, en los casos que requieren mayor dosis, pueden aparecer síntomas hipoglucémicos alrededor de las cuatro de la tarde, por lo que es entonces conveniente cambiar a otro tipo de insulina.

Los intentos realizados desde hace años para conseguir insulinas activas por vía oral, han sido siempre condenados al fracaso. Solamente LASCH ha encontrado recientemente que el ultrafiltrado de una solución de insulina protegido contra la destrucción por los fermentos digestivos con colorantes orgánicos (verde de malaquita, rojo Congo) conserva parte de la actividad de la solución original, cuando se administra por la boca, pero estos resultados no han sido confirmados.

En cambio es posible que la implantación subcutánea de *tabletas o pellets de PCI con colesteroína* preconizada por VARGAS y cols. abra un nuevo camino prometedor en la terapéutica insulínica de la diabetes. Según los resultados obtenidos por estos autores en animales, y en algunos enfermos, la implantación subcutánea de estas tabletas mediante un trocar proporciona un depósito desde el cual se absorbe diariamente un 1 por 100 del total, con lo que su acción dura unos cien días. Claro es que teniendo en cuenta las variaciones que en el curso de toda diabetes pueden existir en las necesidades de insulina, este procedimiento no puede aplicarse hoy por hoy sistemáticamente a todos los diabéticos, ya que correrían el peligro de caer en hipoglucemia cuando aquéllas disminuyeran, y por otra parte sería necesario suplementar con una o varias inyecciones de insulina cuando las necesidades insulínicas aumentaran. Sin embargo, no es imposible que ulteriores estudios en este sentido logren librar al diabético del tormento que supone estar toda su vida supeditado al uso diario de una o varias inyecciones de insulina.

Accidentes de la terapéutica insulínica.

Hipoglucemia.—Su causa más común es la desproporción entre la dosis de insulina inyectada y los hidratos de carbono ingeridos, bien por error en la dosificación de aquélla, bien por parvedad en la comida, o bien por excesivo retraso en la comida con

respecto al momento de la inyección. Otras veces, la existencia de vómitos o de diarrea impide la absorción de los alimentos ingeridos, lo que hace que una dosis de insulina previamente inyectada, que hubiera sido correcta en condiciones normales, desencadene ahora manifestaciones hipoglucémicas. También puede ser la causa de hipoglucemia el ejercicio físico exagerado, por lo que si continúan inyectándose las mismas dosis de insulina que antes de su corrección, puede originar reacciones hipoglucémicas. Por el mismo mecanismo puede producirse en enfermos que han perdido muchos kilos de peso o que han sido adecuadamente controlados con insulina durante algún tiempo, por el aumento en la tolerancia hidrocarbonada que ello origina.

Algunos diabéticos, especialmente los jóvenes y niños, sobre todo cuando presentan el síndrome de la diabetes de Mauriac, son extraordinariamente lábiles, por lo cual su exacto control presenta a veces considerables dificultades. Una determinada dosis de insulina no es capaz de hacer desaparecer la glucosa de la orina y, en cambio, una dosis ligeramente superior determina reacciones hipoglucémicas severas; es conveniente, por tanto, en estos casos tolerar hiperglucemias y glucosurias ligeras, siempre preferibles a los riesgos que suponen las frecuentes manifestaciones hipoglucémicas, y lo mismo sucede en las diabetes de los viejos, en las que la hipoglucemia actúa desfavorablemente sobre la nutrición del miocardio, ya dañada por la arterioesclerosis de las coronarias. Es necesario, pues, en estos enfermos, sobre todo cuando han tenido síntomas de ángor, evitar la hipoglucemia, tolerándose para ello como mal menor hiperglucemias y glucosurias ligeras.

El cuadro clínico varía según la intensidad de la hipoglucemia y según las características individuales de cada enfermo. Por regla general no hay paralelismo entre las cifras de glucemia y la intensidad de los fenómenos clínicos; a veces se presentan síntomas hipoglucémicos con cifras de glucemia incluso superiores a la normal; es el brusco descenso de la cifra de glucosa en sangre lo que desencadena la sintomatología, por lo que puede darse el caso de aparecer síntomas hipoglucémicos en un diabético cuya glucemia desciende rápidamente de 300-400 miligramos por 100 c. c. a 150, por ejemplo.

Hay que tener en cuenta que los síntomas comienzan a aparecer con niveles glucémicos más bajos cuando son debidos a la PCI que cuando es la insulina regular la que originó la hipoglucemia. La lenta acción de aquélla, permite que el hígado suelte glucosa a la sangre a medida que desciende la glucemia, con lo cual el descenso de la glucemia es mucho más lento y se evita la aparición de síntomas agudos aunque las cifras de glucemia sean de 55-60 miligramos por 100. Sin embargo, llega un momento en que la hipoglucemia se manifiesta clínicamente, pero para entonces, la glucemia y las reservas de glucógeno del hígado son mucho menores que cuando todo es debido a la insulina corriente. Por la lentitud con que se instauran y por aparecer preferentemente durante la noche, a menudo pasan inadvertidos los primeros síntomas, encontrándose el enfer-

mo por la mañana estuporoso o inconsciente con sudoración profusa, etc. La cefalea es uno de los síntomas más frecuentes en la hipoglucemia debida a la PCI, y tampoco es rara la amnesia retrógrada.

Las reacciones hipoglucémicas ligeras se caracterizan por profunda sensación de hambre, debilidad, nerviosismo, temblor, taquicardia, palpitaciones, sudoración profusa y torpeza mental. Si la glucemia sigue descendiendo, aparecen mareos, borrosidad de la visión, diplopia, sensación de frío, dificultad en la marcha, inestabilidad emocional y desorientación. Pueden observarse parestesias localizadas en la boca y zonas peribucuales y en las extremidades, y en ocasiones paroplejías y hemiplejías transitorias. Si la crisis es grave, se producen las contracturas musculares, convulsiones y por fin el coma. El diagnóstico del coma hipoglucémico no suele ser difícil teniendo en cuenta—además de los antecedentes—los síntomas que le caracterizan: comienzo súbito, respiración superficial, hipertonia muscular, Babinski, mioclonías, incluso convulsiones, piel húmeda, midriasis, etc. La glucemia se halla por debajo de las cifras normales (generalmente inferior a los 60 miligramos por 100 c. c.) y en la orina eliminada durante el coma no existe glucosa ni cuerpos cetónicos. Es necesario, sin embargo, tener en cuenta que puede haber orina almacenada en la vejiga desde antes de empezar la hipoglucemia, y que, por tanto, contenga cuerpos cetónicos y glucosa.

La ingestión de hidratos de carbono en cualquier forma hace desaparecer los síntomas leves de hipoglucemia. Cuando el enfermo se halle inconsciente, en coma, es necesario administrarle glucosa por otras vías, siendo preferible la intravenosa. Con 20 c. c. de suero glucosado al 50 por 100 por esta vía, suelen salir rápidamente del coma, a menudo antes de terminar la inyección. Si la hipoglucemia se produjo por la PCI, debe continuarse la administración de hidratos de carbono (10-20 gr. cada media hora o cada hora) hasta la próxima comida o hasta que se produzca glucosuria (DUNCAN) para evitar que una vez corregida reaparezca la hipoglucemia en virtud de la acción prolongada de la PCI.

En los casos graves, puede emplearse además adrenalina en inyección subcutánea, la cual, al liberar glucosa a expensas del glucógeno hepático, contribuye a normalizar el azúcar sanguíneo. Precisamente por actuar de este modo no debe ponerse en los comas hipoglucémicos debidos a la PCI ni en los diabéticos desnutridos, pues tanto en unos como en otros las reservas glucogénicas del hígado son mínimas.

Las restantes complicaciones de la insulino-terapia son de escasa frecuencia, y sólo en casos contados obligan a suspender el tratamiento. Cuando se ponen las inyecciones de insulina siempre en el mismo sitio, pueden producirse alteraciones locales en el contenido de la grasa subcutánea; unas veces se encuentra intensamente disminuida, o totalmente ausente, formando una profunda depresión en la superficie cutánea (*lipodistrofia insulínica*). Otras, se producen acúmulos locales de grasa indurados, no dolorosos (*tumefacciones insulínicas*). Su importancia radica en el hecho de que la insulina inyectada en estos puntos cuyo contenido de grasa está alterado, no es absorbida o lo es sólo en cantidades exigüas, por lo que pueden desencadenarse reacciones hipoglucémicas si se inyecta en otro lugar de la piel donde la absorción se realice normalmente, la misma dosis que no bastaba para controlar la

diabetes cuando era inyectada en la zona de tumefacción o de atrofia grasa.

Estas alteraciones locales del contenido de grasa de la piel pueden evitarse cambiando el sitio de la inyección cada día, con cuidado de no repetir un mismo lugar hasta después de quince días.

Tienen escasa importancia las alteraciones pasajeras que pueden producirse en la elasticidad del cristalino durante los primeros días del tratamiento (*presbicia insulínica*) así como también los *edemas insulínicos* localizados principalmente en la cara, con desaparición de las arrugas, piel lisa y facies inexpressiva, que en ocasiones requieren el uso de una dieta sin sal y la administración de diuréticos (cloruro amónico). En todos estos casos es necesario, sin embargo, explorar la función renal para dilucidar si los edemas son simplemente una complicación del tratamiento insulínico o suponen el primer síntoma de la temida glomeruloesclerosis intercapilar de Kimmelstiel-Wilson.

Mayor interés tienen las *manifestaciones alérgicas a la insulina*, que pueden proporcionar considerables dificultades al tratamiento. Con la PCI pueden producirse en los primeros días reacciones locales, caracterizadas por tumefacción dolorosa, caliente, con enrojecimiento e intenso prurito, que desaparecen a los tres-cuatro días. Por regla general, dejan de aparecer espontáneamente a las tres-cuatro semanas, pero en caso contrario obligan a cambiar de preparado.

Pueden producirse con cualquier otro tipo de insulina manifestaciones alérgicas generales (urticarias, edema angioneurótico, dolores articulares, diarrea, disnea, etc.) debidas a la aparición en sangre de anticuerpos específicos para la insulina. Las manifestaciones alérgicas suelen deberse a las impurezas que acompañan a la insulina, por lo que en estos casos es conveniente el empleo de una mezcla de insulina de buey y de cerdo recristalizada varias veces (JOPES), con lo cual se eliminan dichas impurezas.

El tratamiento de la alergia a la insulina se lleva a cabo con antihistamínicos, calcio, etc., y si es necesario puede procederse a la desensibilización inyectando por vía intradérmica pequeñas cantidades de insulina a dosis crecientes.

3.º Otras medidas.

Aunque la base del tratamiento del diabético radica en la dieta y la insulina, no por ello dejan de tener importancia otras medidas terapéuticas, de las cuales es seguramente la más importante la regulación del *ejercicio físico*. La acción de éste sobre el metabolismo hidrocarbonado es diferente según la gravedad metabólica de la diabetes. En el diabético grave, no tratado, con cetosis e intensa astenia, la actividad muscular empeora el trastorno metabólico, eleva la glucemia y disminuye la tolerancia hidrocarbonada. En cambio, cuando la diabetes, por grave que sea, está perfectamente controlada con la dieta y la insulina adecuadas, el ejercicio físico bien regulado supone un valioso recurso en el tratamiento de la enfermedad; la glucemia disminuye, la tolerancia hidrocarbonada aumenta y las necesidades de insulina disminuyen considerablemente.

En los obesos, cuya diabetes suele ser leve, el ejercicio es beneficioso no sólo por estos motivos, sino también por contribuir a la pérdida de peso.

que, como ya hemos visto, facilita el control de la diabetes.

Claro es que nunca deben permitirse los esfuerzos físicos exagerados, sino actividades de grado moderado (paseos, etc.) bien regularizados, a ser posible a la misma hora y de la misma intensidad todos los días.

Hay que tener siempre en cuenta la clase de insulina con que se está tratando al enfermo (insulina corriente, insulinas retardadas, etc.) para evitar que el ejercicio se lleve a cabo en el momento en que la insulina obra con mayor intensidad, pues en tal caso se correría el peligro de provocar reacciones hipoglucémicas. Si a pesar de ello se realiza en este momento, es conveniente administrar después una pequeña cantidad de hidratos de carbono con el propósito de prevenir la hipoglucemia.

Todo diabético debe llevar una *vida ordenada*, comiendo siempre a la misma hora sin salirse del régimen y procurando evitar las comidas fuera de casa. Debe extremar su *higiene personal*, especialmente en lo que se refiere a la *limpieza y cuidado de sus pies*, para prevenir en lo posible las infecciones cutáneas que tan desastrosas consecuencias pueden tener.

Finalmente suele ser conveniente instruir a los enfermos en cierta medida sobre la clase de enfermedad que padecen, para que, conociendo los peligros a que se exponen si no siguen nuestros consejos, cooperen con nosotros en cuantas medidas terapéuticas deban realizarse.

Aparte de todo esto, es útil en los diabéticos la administración de *vitaminas del complejo B* (tiamina, riboflavina, nicotinamida, etc.) por el importante papel que desempeñan en el metabolismo hidrocarbonado y por la existencia en muchas ocasiones de hipovitaminosis relativa en dichos principios, hasta el punto de ser frecuentes en los diabéticos la queilosis angular, glositis de tipo pelagroide, neuritis, etc.

No queremos terminar estas líneas sin señalar, aunque sólo sea de paso, la posible acción beneficiosa que sobre la diabetes pueden ejercer ciertos compuestos *portadores de grupos sulfhidrilos*, principalmente el *glutation*.

En efecto, sabemos hoy que el sistema enzimático de las células de los islotes encargados de elaborar la insulina deja de ser activo si pierde por oxidación sus SH. El glutatión sanguíneo está disminuido tanto en la diabetes experimental de los animales por la aloxana (LAZAROW) como en la obtenida por CONN en el hombre mediante la administración de ACTH; en los diabéticos se ha observado esta hipoglutationemia aunque no de modo constante, pero recientemente BINKLEY, usando métodos más específicos, ha encontrado en todos los enfermos estudiados cifras muy bajas de glutatión sanguíneo asociadas con un aumento en la γ -glutamincisteína, derivada del glutatión. Por otra parte, los animales cuyo glutatión ha sido reducido mediante una dieta pobre en cistina y metionina, se hacen extraordinariamente sensibles a la acción diabética de diversos productos, y es posible en ellos la producción de diabetes mediante la inyección intraperitoneal de ácido úrico (GRIFFITHS).

Finalmente la administración de glutatión y probablemente también de otros compuestos portadores de grupos SH (BAL, cisteína, tiouracilo, etc.) protege a los animales contra la acción diabética de la aloxana (LAZAROW), del ACTH (CONN) e incluso de la pancreatoclectomía total (HOUSSEY).

Es posible que ulteriores estudios en este sentido lleven a importantes descubrimientos relacionados con la profilaxis y el tratamiento de la diabetes humana. Por el momento, podemos decir que BASTENIE, KOWALEWSKI y RUTMAN en Bélgica, han observado que la administración de una mezcla de metionina, colina o inositol a quince diabéticos por vía oral mejoró el metabolismo hidrocarbonado, disminuyó la hiperglucemia y la glucosuria y aminó los requerimientos de insulina.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Tratamiento con vapores de alcohol y oxígeno del edema pulmonar.— Las medidas usuales para combatir el edema pulmonar fracasan y aun son perjudiciales en algunos casos. GOLMAN y LUISADA (*Ann. Int. Med.*, 37, 1,221, 1952) han ensayado el empleo de sustancias que eviten la producción de espuma y, entre ellas, la inhalación de vapores de alcohol etílico y oxígeno sería la norma de más fácil aplicación. El sistema de humedecer corrientemente el oxígeno es sustituido por un recipiente con alcohol; cuando se emplea un catéter nasal, el alcohol será de 95°; si se utiliza una mascarilla, la concentración del alcohol no será mayor de 30-40°. En un conjunto de 40 ataques de edema agudo de pulmón, en el curso de diversas cardiopatías, los autores han observado en general unos resultados excelentes, a veces incluso dramáticos. En 14 enfermos se empleó sólo la citada inhalación y en 12 se logró una respuesta excelente, generalmente en

el término de una hora. En otros 23 ataques se emplearon las inhalaciones después del fracaso de otros métodos clásicos y en 15 de ellos se consiguió una marcada mejoría. En conjunto, murieron sólo siete enfermos de los 35 tratados en los citados 40 ataques y cinco de ellos murieron sin presentar ya edema pulmonar. Los resultados fueron peores en los casos de edema subagudo; de los 10 casos tratados, siete mejoraron en grado variable, pero después fallecieron seis. De los 50 ataques tratados, la tolerancia del método fué perfecta en 47 y la absorción de alcohol a la sangre es poco intensa. El método propuesto sería el de elección en los casos acompañados de shock, en lesiones del sistema nervioso central y en el embarazo.

Mostazas nitrogenadas en las nefrosis.— Cada día se amplían más los posibles campos de aplicación de las mostazas nitrogenadas. KELLEY y