

## INSULINOTERAPIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE (\*).

B. RODRÍGUEZ-ARIAS.

Instituto Neurológico Municipal de Barcelona.

Director: Profesor Doctor B. RODRÍGUEZ-ARIAS.

Desde que SAKEL, en 1935, dió a conocer su famoso "coma insulínico" hasta la gama actual de "choques" producidos por fármacos de marcadamente directa acción neurovegetativa, esta nueva terapéutica—con mecanismos asaz dispares—ha interesado progresivamente a los neurólogos.

Y, sin embargo, en la mayoría de las obras de texto consagradas a las "enfermedades del sistema nervioso" se echan de menos, todavía, las indicaciones relativas a ese tipo de tratamiento. Cuando, por muchas razones, no deberían quedar reducidas sus virtudes curativas a los dominios—a veces un tanto imprecisos—de la Psiquiatría.

La insulina, el cardiazol, el mismo electroshock, y con mayor motivo la acetilcolina y las anfetaminas, ejercen sus efectos sobre las estructuras más nobles de la economía—si descontamos la psicoterapia—de una manera objetiva y susceptible, así, de ser registrada e interpretada por fisiólogos, farmacólogos y clínicos con aficiones fisiopatológicas.

Es más, los incidentes y complicaciones—leves o graves—de esta clase de choques necesitan un enfoque somático y en numerosas coyunturas estrictamente neurológico para ser valorados. Los comas, las crisis epilépticas y la hiperactividad inducida—pongamos por caso—encarnan alteraciones harto familiares en nuestras manos. Las mismas variaciones de las constantes en sangre y en orina (físicas, químicas y citológicas) y los síndromes humorales del "líquor" merecen, ante nosotros también, una especial atención.

En 1943-44—cuando el mundo se hallaba aún en guerra—emprendimos un singular estudio patogénico-terapéutico al utilizar los electroshocks para revelar, antes y después de la convulsión no espontánea, cuál era el estado del hemograma, de la glucemia, de la uremia, de la calcemia, de la potasemia y del coeficiente serina-globulina. La gran complejidad de lo que hacíamos y proyectábamos nos llevó a silenciar o dejar inéditos, de momento, los resultados obtenidos, que pronto, no obstante, nos decidieron a publicar.

Pero a los efectos puramente clínicos, hemos venido haciendo hincapié año tras año sobre las brillantes remisiones—claro está que sintomáticas—alcanzadas, a partir de entonces, en las crisis gástricas de la tabes, en las neuralgias

genuinas del trigémino, en las jaquecas y en los paroxismos óculogiro de los parkinsonianos. Dichas remisiones las vinculábamos, en épocas anteriores, a las inyecciones de cardiazol (dosis convulsivante).

Al tener que tratar—en circunstancias malas, de postguerra civil—a los afectados de latirismo, decidimos recurrir como medida coadyuvante a los "subchoques insulínicos". En el IV Congreso Neurológico Internacional (París, septiembre de 1949) comunicamos nuestra aportación sobre las características de una epidemia de latirismo en España y citamos el ensayo hecho con la insulina. Pretendíamos, desgraciadamente, influir de una manera demasiado energética una neuropatía fruto de una lesión irreversible y fracasamos.

En esa misma temporada tuvimos que hacer frente a un brote epidémico de encéfalomieltitis diseminada aguda espontánea, con inclusión de algunos pacientes en los que el diagnóstico diferencial entre dicho proceso desmielinizante—en el fondo criptogenético—y otro más discutido, cual la esclerosis múltiple, no siempre podía resolverse. Y en seguida nos inclinamos a aplicar a ambas neuroinfecciones idéntica cura. Nos animaron sobremanera las mejorías espectaculares.

Ahora, transcurrido un decenio, reanudamos las tentativas de insulinoterapia en la poliesclerosis y en ciertos parkinsonianos (en aquellos que demandaban con empeño un método de activación biológica).

De otra parte, nos ha sido factible atender y explorar a comatosos hipoglucémicos graves, fallecidos luego y objeto "post-mortem" de consecuentes investigaciones de índole histopatológica.

Mientras, la Escuela del profesor JIMÉNEZ DÍAZ atribuía un origen vírico al latirismo desarrollado en tierras españolas y autores alemanes aconsejaban la prescripción de insulina a los poliomielíticos agudos para contrarrestar el edema entre otras cosas.

Todo lo cual nos ha empujado a detallar la técnica, las indicaciones y los resultados impulsados de la insulinoterapia en la esclerosis en placas.

### TÉCNICA.

Por la mañana en ayunas, y poco después de despertarse, se da al enfermo la inyección de insulina. No debe abandonar la cama. Y de acuerdo con la pauta que se establece, variarán las dosis del fármaco. En algunos casos—sin norma fija—administraremos, además, veinticuatro horas antes, anfetamina, y con unos momentos de anterioridad, aneurina o cardiazol (acción tónica).

A renglón seguido, importa vigilar el estado del pulso, de la respiración, de la temperatura y del conjunto de fenómenos vasomotores y se-

(\*) Comunicación discutida en la II Reunión Bimensual de la Sociedad Española de Neurología, Madrid, 29-30 de junio de 1952.

cretorios, nerviosos (reflectividad y espasmos) y psíquicos (sopor e inquietud) que ofrezca, uno tras otro o eventualmente, el sujeto, y preguntar acerca de la sensación de cansancio, malestar, hambre y sed.

De una a tres horas más tarde, según los días (dosis crecientes y fenómenos comprobados), convendrá yugular la sintomatología inducida mediante la toma de infusiones azucaradas (por ejemplo, de té, con 100 gramos) o de éstas y una inyección intravenosa de 10-20-30 cm<sup>3</sup> de suero glucosado hipertónico al 40 ó 50 por 100.

Puede permitirse al paciente que se asee y se duche acto continuo, que duerma un rato pronto o que coma lo que le apetezca, casi siempre con mucho gusto.

Cabe autorizar a los tratados para que, mediada la tarde, salgan a la calle y se distraigan.

*Pauta para la dosificación.*—La cantidad inicial oscila, en líneas generales, entre 5 y 15 unidades. Progresiva y sucesivamente se añadirán a diario de 5 a 10 unidades más hasta alcanzar un límite máximo de 40, 50 ó 60; a lo sumo, 80 unidades.

*Número total de inyecciones.*—Cotidianamente, en días alternos y con el oportuno descanso semanal de los domingos, la suma de subchoques fluctuará entre 15, 20 y 25.

*Vigilancia de los signos y síntomas inducidos.*—Cuando se tiende a agrupar a los sometidos a la cura y se cuenta con la colaboración de una enfermera idónea, el neurólogo acertará a combinar cualquier tarea clínica con la supervisión de la insulinoterapia. Como útiles, bastan habitualmente una gráfica ("ad hoc" o sencilla), un termómetro, un martillo de reflejos, un alfiler, un fotóforo, un esfigmomanómetro y varias jeringuillas.

*Modo de evitar el precoma y el coma y de establecer la pertinencia de yugular el subchocque.*—Hemos de prestar gran atención, de una parte, a la taquicardia, a la rubicundez facial, a la sudoración, al cansancio y a la inquietud, y de otra parte, a la obnubilación, a los movimientos involuntarios y a los trastornos reflejos. Si los primeros rebasan un nivel apreciable y se mantienen y los segundos dibujan la silueta o aparecen bruscamente, procederá ingerir azúcar al punto. Y si no alarman ni los unos ni los otros, pendientes del reloj entonces, se dará azúcar también al cabo de tres horas.

Excepcionalmente se observan las llamadas recaídas fáciles al restaurarse la somnolencia o sopor anormales o los síntomas vasomotores y secretorios. De beber sin pérdida de tiempo una naranjada o de comer con dulces en los postres, se corrigen bien.

*Complicaciones e incidentes de los choques.*—En nuestra casuística de subchoques no hemos advertido desórdenes o accidentes de ninguna clase. Lo cierto es que con normas técnicas hasta escrupulosas no son posibles. Afirmaríamos lo contrario de referirnos a los comas o cho-

ques. Todo lo que perturba, por sencilla contingencia, la normal uniformidad y placidez del método, hay que achacarlo a los vaivenes propios de la intensidad y del curso evolutivo, inestables, del síndrome hipoglucémico. Este, adelantado o retardado en su horario, latente o frondoso e inquietante, merece cuidados sostenidos que obligan a fijar cuál sea la adaptación o la sensibilización a la insulina y a incrementar o rebajar, prudentemente, el número de unidades al margen de una rigidez excesiva en la pauta de dosis.

En última instancia, cabe propinar unas inyecciones de cardiazol o de lobelina.

*Hambre y sed "post-chóquicos".*—Para que no preocupen a los enfermos y se sepan atajar cumplidamente el malestar y los desarreglos digestivos potenciales, habrá que señalar un régimen dietético peculiar.

*Otras precauciones.*—El celo asistencial deberá extenderse, sobre todo, a las funciones evacuatorias (frecuencia, cantidad y aspecto de las deyecciones y de la orina).

*Fenomenología experimental.*—No es condición común que se marquen diferencias de temperatura, aunque quepa que descienda ligeramente (alrededor de 36°) o bastante (34-35°) por excepción. El pulso propende a hacerse taquicárdico (90, 100 y 120 pulsaciones). Algunas inspiraciones profundas o cierto grado de taquipnea no resultan insólitas. La presión arterial, en cambio, y a los efectos prácticos, deja de ondular.

Del total de perturbaciones vegetativas, la rubicundez o rubefacción de la piel y mucosas (más evidente en la cara), la sialorrea, la sudoración (profusa casi siempre) y la destemplanza con opresión o ahogo precordial, dominan la escena. El resto de mínimas turbaciones circulatorias, respiratorias, digestivas y urinarias, carecen de firmeza y de alcance.

La midriasis, la miosis, la inestabilidad refleja de las pupilas y los impulsos estrábicos, resaltan como datos expresivos a menudo. Como también la atenuación de la reflectividad superficial y profunda y del tono muscular o bien el esbozo de un signo de Babinski. Los más dispares movimientos involuntarios (mioclónias, espasmos y actitudes distónicas, más que nada) se registran fácilmente. En general, desagradan a los dolientes las sensaciones de sofoco o de congestión, el cansancio o fatiga y el complejo depresivo sobrevenidos y el estado de inquietud indefinible.

De la claridad de conciencia y del sueño interesa saber si el medicamento les entretiene despiertos y lúcidos, o soñolientos y un tanto soporosos y obnubilados, tan sólo a cubierto de precomas o comas.

Sutiles crisis de excitación psicomotriz, con sollozos o gritos y determinadas gesticulaciones, apenas surgen.

Pero pronto, como por encanto, se borra el

cuadro aparatoso artificialmente suscitado al cesar (ingestión de azúcar) el paroxismo. Y un bienestar físico, con apetito voraz, deseo de descansar plácidamente y alegría, sustituye la estampa de malestar.

En circunstancias muy contadas asoma, diferida, una fase de erotismo.

#### INDICACIONES.

Nuestro plan de intentos curativos de índole biológica comprendió, precisamente, un pequeño grupo de ocho latíricos. Se trataba de unos míseros parapléjicos—en parte consolidados y en parte iniciales—víctimas de molestias variadas.

A la sazón también aplicamos el mismo método a cuatro encefalomielíticos diseminados agudos, a tres poliescleróticos y a dos parkinsonianos postencefalíticos, que se quejaban amargamente de algias y de parestesias o de un desasosiego excesivo.

Ulteriormente, aprovechamos la ocasión para medicar a cuatro poliescleróticos más, que no soportaban igualmente las parestesias.

Y en la etapa actual de los propósitos, nos ha satisfecho seleccionar a estos pacientes: a) Seis poliescleróticos, nuevamente. b) Dos parkinsonianos genuinos; y c) Tres deprimidos (psicógeno-afectivos).

La forma clínica de la esclerosis múltiple correspondía a lo más clásico: síndrome piramido-cerebeloso con claudicación, parestesias, gran malestar y "decursus morbi" desigual, gracias quizás a los fallos terapéuticos registrados. Y las parkinsonianas, en edades preinvolutiva y proyecta, respectivamente, presentaban más rigidez espástica que temblores en ambos lados y, además de la limitación dinámica de su persona, estaban muy delgadas y pedían la corrección de la pena y del insomnio pertinaz. En cuanto a los deprimidos, exentos de taras o de lesiones orgánicas, bien nutridos y con un horror invencible a los electro-shocks, anhelaban empero un procedimiento de acción rápida. Estos hubieran remitido, a la larga, por supuesto, de una manera espontánea.

El curso evolutivo final de todos los asistidos probó la certeza del diagnóstico clínico anticipado. El fallecimiento, imputado a sendas infecciones intercurrentes, de dos de las más débiles atendidas recientemente, no hace en realidad al caso.

Es más que fortuita la probabilidad de tener que repetir los subchoques al cabo de una temporada de meses para ver de consolidar resueltamente los beneficios obtenidos desde el principio.

#### RESULTADOS.

En nuestros latíricos floreció el apetito, se normalizó sustancialmente el equilibrio nutritivo,

terminaron algunas incomodidades (calambres, parestesias y dolores) y mejoraron las contracturas.

Los encefalomielíticos aumentaron de peso, perdieron la palidez de piel y mucosas, acrecentaron el poder motor, casi quedaron libres de dolores y de sensaciones parestésicas y remitieron francamente. Ahora bien, en ellos se dieron curaciones espontáneas, pero quizás menos rápidas y brillantes.

La inmensa mayoría de poliescleróticos confirmaron incontinenti y en el futuro que había prosperado — tornándose excelente — el estado general, que cejaba la depresión, que el alivio era positivo en cuanto a violencia y duración de las algias y de las parestesias, que andaban favorablemente (menos ataxia) y que se movían sin estorbos (menos temblor). La exploración neurológica no permitía, en fin de cuentas, apreciar modificaciones en lo motor y en lo sensitivo, aunque sí, quizás, en las funciones de coordinación y de equilibrio. Y la duplicación de los subchoques constituyó un segundo éxito en dos de los enfermos.

Todos los parkinsonianos percibieron cómo se suavizaba la situación angustiosa y de astenia y cómo posibilitaba útilmente la insulina la envoltura y el afán de caminar y de efectuar movimientos. El examen clínico reveló una mitigación del tono espástico y de los gestos estáticos. La más senecta de las paralizadas tuvo la desgracia de fracturarse el cuello del fémur poco después de elogiar la bondad del tratamiento.

Y en los deprimidos, verdadera colección testigo, desaparecieron gradualmente la tristeza y el quebrantamiento, el insomnio y la anorexia, al recobrarse.

#### COMENTARIOS.

Es de esperar que los críticos nos objeten acerca de la eficacia de los subchoques insulinicos. Probablemente, en individuos tan heterogéneos, la consideren fruto simplemente de la acción tónica, antidepresiva, de la insulina. No nos atrevemos a negarlo. Aunque si dejamos de lado la eutrofia y la euforia, es indudable que las algias y las parestesias, las sensaciones de escasticidad y de hipertono y la prestancia en los movimientos y en la marcha se subsanan y se preservan—con merma de la invalidez parcial y de los sufrimientos o de la congoja—bastante más que en otras eventualidades y con fármacos distintos. También acostumbra a perdurar principalísicamente, incluso en la reiteración terapéutica.

La ausencia de incidentes, de complicaciones y de peligros nos ha llevado a porfiar en las probaturas y a extender las hipotéticas ventajas a bastantes afecciones desmielinizantes (viricas o metabólicas).

Aguardamos los conceptos rectificativos.

ratificativos de los demás al tiempo que proseguimos la ruta comenzada. E ignoramos lo que nos deparará la suerte en adelante.

Puesto que la esclerosis en placas es factible que sea un proceso endógeno y exógeno (alérgico o tóxico), con grave repercusión en el equilibrio metabólico de los lípidos, la obra paliativa o curativa de los subchoques insulínicos se limitaría a estimular el funcionamiento de la glandula hepática y a proteger la mielina, como algunos extractos hepáticos vitaminados.

#### RESUMEN.

Se han practicado subchoques insulínicos—experimentados hace años en latíricos, encéfalomiélicos diversos y en parkinsonianos—a seis poliescleróticos propiamente dichos, a dos parkinsonianos involutivos y a tres deprimidos. Las dosis de insulina inyectadas produjeron tan sólo disturbios neurovegetativos, sin llegar al precoma y al coma, naturalmente. El efecto alcanzado consistió en una triple mejoría: somática general (apetito y excelente estado de nutrición), neurologica (algias, parestesias, espasticidad y ataxia) y psíquica (bienestar y euforia), que no tuvo demasiado fugaz. La persistencia de dicho efecto favorable pudo verse asegurada con la repetición del ensayo en otros pacientes.

Hay que dar tiempo, pues, a la confirmación de estos primeros resultados. Y no entendemos suficientemente el mecanismo farmacológico de los mismos.

#### BIBLIOGRAFIA

- RODRIGUEZ-ARIAS, B.—Prólogo de la Monografía "Contribución al estudio de la Terapéutica convulsionante por carbamol en las enfermedades mentales", de J. FONS BALMES. Salvat, edit. Barcelona, 1941.  
 LÓPEZ RAICHES, J. y RODRIGUEZ-ARIAS, B.—Sesiones del Cuerpo Facultativo del I. N. M., 13-III-41.  
 RODRIGUEZ-ARIAS, B.—Discusión de la Ponencia "Los nuevos tratamientos en Psiquiatría", de R. SARRÓ y L. VELA. Congreso Nacional de Neurología y Psiquiatría. Actas Esp. Neurol. y Psiquiatr., 3, 1/2, 1942.  
 RODRIGUEZ-ARIAS, A. (en colaboración con R. ALBERCA LORENTE).—Ponencia sobre "Tratamiento médico de los trastornos del sistema nervioso vegetativo". Jornadas Médicas Españolas, IV Reunión. Sevilla, abril-mayo de 1945. Libro de actas, tomo I, 1946.  
 RODRIGUEZ-ARIAS, B.—Med. Clin., 15, 5, 1950.  
 RODRIGUEZ-ARIAS, B.—"Sur l'importance, au point de vue neurologique, de l'électro-choc". XVe Réunion des Sociétés d'O. N. O. Barcelona y Palma de Mallorca, 25-29 de mayo de 1950.  
 RODRIGUEZ-ARIAS, B.—"Brote de encéfalomiélitis diseminada aguda espontánea". Conferencia pronunciada en la Clínica de Neurología de la Universidad de Utrecht, 17-IX-51.  
 RODRIGUEZ-ARIAS, B.—"Tratamiento de las infecciones agudas no supuradas de los centros nerviosos". Lección dada en la Escuela de Neurología del prof. L. BARRAQUER, del Hospital de San Pablo (12-XII-51).

#### SUMMARY

Insulin sub-shocks—whose effect was tested on lathyrism, on various types of encephalomyelitis and on parkinsonism some years ago—were induced in 6 cases of polysclerosis proper,

2 of involutional parkinsonism and 3 of depression. The doses of insulin gave rise to neurovegetative disturbances only. Coma and pre-coma were naturally avoided. The effects were marked by simple improvement in somatic (appetite and excellent state of nutrition), neurologic (pains, paraesthesia, spasticity and ataxia) and psychic conditions (sense of well-being and euphoria) lasting for a certain time. The persistence of these favourable effects was verified by repeating the experiment in other patients. These results have to be confirmed by future experiences. Their pharmacological mechanism is somewhat obscure.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei 6 Patienten mit echter Polysklerose, 2 Patienten mit Parkinson im Rückgang begriffen und 3 Patienten mit Depression nahm man Insulin-subshocks vor, so, wie wir sie bereits vor Jahren an anderen Kranken erprobt haben (bei Lathyrismus, verschiedenartiger Encephalomyelitis und Parkinson). Die injizierten Insulinmengen erzeugten lediglich neurovegetative Störungen, ohne dass es zum Praekoma oder sogar eigentlichem Koma kam. Die Wirkung bestand in einer Besserung: Allgemeine Somatik (Appetit und sehr guter Ernährungszustand), Neurologie (Schmerzen, Parästhesien, Spastizität und Ataxie) und Psychiatrie (Wohlbefinden und Euphorie) nicht nur von vorübergehender Art. Diese günstige Wirkung wurde bei anderen Patienten durch eine Wiederholung des Versuches noch gesichert. Zur Bestätigung dieser Resultate brauchen wir also noch etwas mehr Zeit, zumal wir den pharmakologischen Mechanismus nicht genügend erklären können.

#### RÉSUMÉ

Réalisation de sous-chocks insuliniques (expérimentés depuis des années chez des lathyriques, divers encéphalomyélites ou des parkinsoniens) chez 6 polysclérotiques proprement dits, 2 parkinsoniens involutifs et 3 déprimés. Les doses d'insuline injectées ne produirent que des troubles neurovégétatifs, sans arriver au précoma et, naturellement, au coma. Le résultat obtenu fut une simple amélioration, pas trop fugace: somatique générale (appétit et excellent état de nutrition), en neurologie (algies, parasthesies, spasticité, et ataxie) et psychique (bien-être et euphorie).

La persistance de cet effet favorable put être assurée par la répétition de la preuve chez d'autres malades. Il faut donc donner du temps à la confirmation de ces premiers résultats dont nous ne comprenons pas suffisamment le mécanisme pharmacologique.