

GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA N. DE MEDICINA

REGISTRADO COMO ARTICULO DE 2ª. CLASE EN LA ADMINISTRACION GENERAL
DE CORREOS CON FECHA 23 DE JUNIO DE 1934

TOMO LXVIII - FEBRERO DE 1938 - NUMERO 1

TRABAJOS ACADEMICOS

Los Compuestos Insolubles de Insulina en el Tratamiento de la Diabetes

Por el Dr. SALVADOR ZUBIRAN *

Hace 16 años fué descubierta la **hormona pancreática insulina**, por Banting y Best, de la Universidad de Toronto, y hasta ahora se había creído que no sería posible ya mejorar los enormes beneficios que este producto trajo a la terapéutica, los que pueden medirse fácilmente si se estudian las estadísticas y se compara la mortalidad por la diabetes, antes y después de la era insulínica. Joslin señala en reciente trabajo que el promedio de vida de los niños diabéticos de más de 10 años, era de un año y medio antes del uso de la insulina, asciende actualmente a 31.7 años; en los enfermos de más de 30 años el promedio que era de 4.2 años, es actualmente de 22.7; y en los enfermos de más de 50 años, de 8.7 antes de la insulina, asciende a 13.2 actualmente. No solamente se ha logrado prolongar la vida considerablemente, como lo demuestran estas cifras, sino se ha hecho ésta más agradable y cercana a la vida normal, al evitar la creciente desnutrición que impedía toda actividad y al suprimir a estos enfermos el tormento del hambre y la sed.

No obstante los halagadores éxitos alcanzados con la insulina, los investigadores continúan la tarea de buscar algo que procure un

* Trabajo de ingreso leído en la sesión del 24 de febrero de 1937.

mayor beneficio para el diabético, hasta ahora sólo se había logrado hacer un preparado más puro, ya que la insulina en 1925 tenía solamente 8 unidades por miligramo, y la que se prepara desde 1935 tiene 22 unidades de insulina por miligramo, bajando el precio a la décima parte, y hasta estas últimas fechas, se ha avanzado un paso más, que viene a demostrar que aún no se ha dicho la última palabra en el tratamiento de esta enfermedad. Los trabajos de los investigadores daneses Krarup, Hagedorn y Wodstrup realizados en el Steno Memorial Hospital de Copenhague, que cuenta con 22 camas dedicadas exclusivamente a la investigación sobre la diabetes, y los trabajos de Maxwell y Biscoff efectuados en el Santa Bárbara Cottage Hospital en California, llegan a la misma finalidad, por diferentes medios, preparando un compuesto insoluble de insulina, que, como se verá más tarde, subsana muchos de los inconvenientes de ésta y hace su uso más eficaz y prolongado.

La ministración de la insulina por vía subcutánea tanto en los animales como en el hombre, provoca un descenso brusco y creciente de la glicemia que alcanza su máximo de media a una hora después de la inyección; la duración y la magnitud de esta acción hipoglicémica está en relación con la dosis empleada y muy principalmente con la cantidad de glicógeno almacenado en el hígado, ya que al alcanzar ciertos límites, se despierta, por vía nerviosa, el mecanismo de la función glicogenolítica, como lo demuestran MacLeod Burn y Mc Cormic.

Cuando el abatimiento de la glicemia alcanza cifras menores de 0.08 miligramos por 100, aparece el cortejo sintomático de la hipoglicemia (hambre, sed, sudor, hipotonía, vértigo, temblor, diplopia, que puede llegar a producir convulsiones y coma). Estas manifestaciones que en algunos enfermos sólo se presentan con cifras muy bajas de glicemia, como en los casos citados por Joslin, en los que la glucosa sanguínea bajó a 0.03 por 100, sin que aparecieran manifestaciones de hipoglicemia, en otros, al contrario, con cifras de 0.08 y aun mayores, ya se había presentado el cuadro característico, lo que se debe, como ya fué dicho antes, a la mayor o menor reserva de glicógeno y al mecanismo de la glicogenolisis.

Otras modificaciones sanguíneas suceden al uso de la insulina, que no está dentro de la índole de este trabajo señalar.

En la diabetes, como consecuencia de la insuficiencia de la secre-

ción insular pancreática, se produce un aumento de la glucosa sanguínea, aumento que alcanza sus cifras máximas, media, a una hora, después de la ingestión de los alimentos hidrocarbonados.

La insulina, aplicada a enfermos con hiperglicemia diabética, es una medicación substitutiva que tiende a mantener la glucosa sanguínea dentro de sus límites normales, cosa difícil y aun imposible de lograr en las diabetes graves, ya que esta terapéutica es una muy pobre imitación de lo que la naturaleza realiza, puesto que la secreción insular pancreática se hace en forma continua, la que puede llamarse secreción basal, que evita las fluctuaciones de la glicemia, que no son provocadas por la ingestión de alimentos, sino de orden endógeno, como lo han demostrado Forsgen, Mölleström, Tillgren Yngolf y otros, y, por otra parte, llena en cualquier momento las demandas que requiere la ingestión de alimentos.

La acción de la insulina brusca y enérgica debida a su gran potencia, pero efímera y transitoria, ya que el máximo período en la que ejerce su acción sobre la glucosa sanguínea es de 4 a 8 horas, hace que se tengan grandes dificultades para el tratamiento de las diabetes graves y aun de las de mediana intensidad, para lograr mantener la glicemia dentro de cifras cercanas a lo normal; para ello es preciso recurrir a multiplicar las inyecciones, y es necesario en algunos casos aplicar más de 3 inyecciones diarias con los peligros inherentes a la aparición de las hipoglicemias, sobre todo, como sucede en México, cuando es necesario dejar el tratamiento en manos de los enfermos. En estas condiciones, como dice Aubertin, "se concibe cómo semejante tratamiento se convierte en verdadera esclavitud". Como en estos enfermos las reservas glicogénicas son siempre escasas, están expuestos a presentar crisis hipoglicémicas aun con dosis moderadas de insulina, que les acarrearán trastornos serios en el equilibrio ácido básico de la sangre y que impone forzosamente el uso de dosis pequeñas y numerosas que les resultan molestas, costosas, y en muchos casos imposibles de realizar por hombres de negocios, o por los que viajan, etc.

La hora en que debe aplicarse la insulina no es indiferente; sino que presenta modalidades especiales en cada caso. El descenso de la glicemia después de la inyección, debe coincidir con la elevación que se produce después de la ingestión de los alimentos; de allí que, habitualmente, se recomienda que la inyección preceda media hora a

la comida, con el fin de que la insulina contrarreste la hiperglicemia post-prandial; pero el estudio de la curva de la glucosa sanguínea demuestra que en muchos casos de grandes hiperglicemias, dada la corta duración de la acción de la insulina, es preferible poner la inyección una hora antes, y en otros, especialmente de noche, media hora después de la comida.

De lo anteriormente expuesto se desprende que la insulina que enriqueció la terapéutica, que prolonga la vida de los diabéticos y se las hace más placentera y agradable, no carece de inconvenientes serios, que esencialmente consisten en que, como es muy fácilmente soluble en el agua, su absorción se hace muy rápidamente y su acción demasiado potente da lugar a un descenso brusco de la glucosa sanguínea que impide usar dosis altas, porque estas grandes fluctuaciones son dañosas, especialmente para los viejos, los debilitados y los que padecen al mismo tiempo de cardiopatías. Por otra parte, como su efecto es efímero, poco prolongado, hace que sea muy lejana su semejanza con el proceso natural de secreción insular, que se trata de imitar multiplicando las dosis, lo que constituye para los enfermos una penosa esclavitud, a la que muchos no pueden someterse. No puedo menos de recordar a este propósito las frases de Joslin, que Krarup, a su vez, señala en su libro: "Qué agradecidos estarán todos cuando la insulina, o algo tan bueno como la insulina, pueda ser suministrada en tal forma que su acción se prolongue por doce horas, o más, en vez de 8 horas, y que no produzca ese descenso brusco de la glicemia, debido a su absorción rápida, sino que la absorción lenta sea la regla."

Estas atinadas frases encierran en pocas líneas las desventajas de la insulina y lanzan una invitación a los investigadores para tratar de corregirlas.

Buscar la forma de hacer la insulina menos potente y su acción más prolongada y uniforme, fué el problema planteado por Joslin; él mismo inicia las investigaciones en ese sentido, inyectando la insulina en el tejido grasoso, sin lograr con esto mejores resultados. Clausen realiza una serie de experiencias, más tarde repetidas en grande escala por Donath Tonne, Werner y Munguio, tratando de impedir la rápida absorción de la insulina, asociándola a substancias que retarden la absorción; los ensayos fueron hechos con adrenalina y con pituitrina, con dosis que no producen manifestaciones generales; si bien se logró retardar de esta manera la absorción momentánea, no se hizo

ésta uniforme, pues al cesar la acción constrictora se sucede una fase de hiperemia en la que la absorción se hace quizá más brusca.

Macleod desde 1923 señala que las insulinas impuras tienen una acción más prolongada que la insulina purificada fácilmente soluble en el agua. Se intenta entonces dificultar la absorción de la insulina mezclándola a diferentes sustancias para ponerla en forma de suspensión y emulsión. Burges, Campbell, Payne y Pulton inician estos ensayos en 1923, mezclando la insulina a 20% de goma arábiga; Jongh y Laquard añaden proteínas y goma arábiga; Leyton en Inglaterra en 1929 utiliza diferentes sustancias para preparar emulsiones con aceite de oliva, de ricino y lecitina; Suralli y Szallai usaron también la lecitina y, asimismo, lo hacen Skonge y Schumff. En estas diferentes pruebas se obtienen algunos resultados satisfactorios, pero con el inconveniente de hacer demasiado lenta la absorción con goma arábiga y aceites y muy dolorosa la inyección con la lecitina.

Umber y Störring refieren últimamente los ensayos efectuados substituyendo la insulina común por depósitos de insulina hechos con diferentes emulsiones preparadas por las fábricas Oppau, y de las que no da la composición. De estas emulsiones unas tardan en absorberse hasta tres y cuatro días para ser utilizadas en diabetes benignas y con las cuales no se obtuvieron resultados satisfactorios; usaron entonces depósitos cuya absorción tardaba de 12 a 24 horas, y al fin ensayaron un producto que llaman C. P. L., con el cual, aplicado a once enfermos, lograron disminuir el número de inyecciones, evitaron las grandes oscilaciones de la glicemia y disminuyeron las crisis hipoglicémicas.

Los autores daneses Hagedorn, Jensen Krarup y Wodstrup, después de intentar los diferentes métodos hasta entonces descritos, sin resultados enteramente satisfactorios, al descubrir con otros fines, que el ácido nucleico forma con la insulina un compuesto semejante al clorhidrato de insulina actualmente en uso, pensaron combinar ésta a un grupo básico que diera un compuesto insulínico, difícilmente soluble, con un PH. semejante al de los tejidos, a fin de que se liberara paulatinamente. La insulina, que en forma de clorhidrato es muy soluble en el agua, tiene un PH. de 3.2 en la que la insulina tiene función básica, si se combina con una base, obra como ácido. Era preciso buscar el grupo básico que formara una sal difícilmente soluble, con un PH. semejante al de los tejidos para evitar la interven

ción de los buffers sanguíneos capaces de devolver a la insulina su solubilidad. Con este fin se hicieron pruebas con diferentes sustancias: kyrin, histonas, globulinas y protaminas; sólo con estas últimas lograron los autores mencionados obtener una combinación difícilmente soluble.

Las protaminas son las albúminas más simples que se conocen, ya que no entran en su composición sino los cuatro elementos fundamentales; hasta ahora sólo se les ha aislado del esperma de los peces. Miesche encontró por primera vez en 1868 la protamina del salmón, a la que llamó salmina; posteriormente fueron descubiertas las protaminas de otros peces; Kossel en 1890 observó por primera vez la acción precipitante de estas sustancias sobre las albúminas. Se dividen en tres grupos, según su riqueza, en: lisina, arginina e histidina.

La combinación de la protamina con la insulina forma un insulinato de protamina, cuya solubilidad decrece a medida que el PH. se acerca a 7, volviendo a aumentar su solubilidad con un PH. más alto o más bajo. Antes de iniciar las pruebas clínicas con este producto; buscaron la solubilidad en agua y en suero humano con diferentes PH. y con diferentes protaminas; utilizaron la salmina, la clupeína y la scombrina, colocando las soluciones con PH. diferentes; de las combinaciones hechas con las tres protaminas citadas, se encontró que el insulinato de salmina era el que tenía menor solubilidad, en contrándose precipitado con un PH. de 7, por lo que fué escogido para hacer los primeros ensayos. Posteriormente se encontró que otra protamina daba aún menor solubilidad con el PH. de 7.2, la que en definitiva se escogió para la preparación del insulinato de protamina que actualmente se está usando y que ya se ha lanzado al comercio para el uso general. Esta protamina es obtenida de una variedad de trucha denominada *Salmo Iridius*. De las curvas de solubilidad obtenidas por ellos, se desprende que la diferencia en la solubilidad en todos los insulinos es tan pequeña que apenas permanece soluble al 1% y que prácticamente cualquier protamina puede emplearse para su preparación.

Para su aplicación se preparó por una parte el insulinato de protamina, y por otra, una solución buffer que al mezclarse da al producto un PH. de 7.2, precipitando el insulinato, el cual queda como una suspensión que es preciso agitar bien para inyectar como suspen-

sión uniforme. La cantidad de protamina es muy pequeña y no causa ningún daño ni hace dolorosa la inyección.

Los estudios de Krogg y Betcher, citados por Schnor en reciente publicación, demuestran claramente la lenta absorción del insulinato de protamina; estos trabajos fueron realizados en la cámara de Sandison Klark, en la que midieron el tiempo de absorción de la insulina ordinaria y del insulinato de protamina; pudieron comprobar que la insulina ordinaria se absorbe en $\frac{3}{4}$ de hora, en tanto que el insulinato de protamina es descubrible aun después de 5 horas. Esta lenta absorción se debe a que después de inyectado el producto se conserva precipitado y poco a poco se desintegra y disuelve.

Krarup fué el primero que utilizó este producto en sus pruebas clínicas, para lo cual siguió el siguiente método; hizo cuatro tomas de sangre a las siete, a las once, a las doce y media y a las veintidós horas; después de comparar las curvas de glicemia obtenidas con tomas de sangre cada dos horas, vino a confirmar que las hechas en la forma arriba descrita, no diferían en nada de las hechas cada dos horas. Dió a los enfermos una alimentación uniforme con 2,300 calorías, 100 gramos de hidratos de carbono y 70 gramos de proteínas. Trató de esta manera 41 enfermos de 5 a 70 años, 25 hombres y 16 mujeres, internados en el Steno Memorial Hospital, y después de tratar a los enfermos con insulina hasta controlar la diabetes, fué substituyendo ésta por el insulinato de protamina; en un primer lote de 16 enfermos con diabetes severa, aplica insulina en la mañana e insulinato de protamina en la noche; en otro lote de 4 enfermos aplica el insulinato de protamina mañana y noche; el examen de las curvas de la glicemia en los diferentes casos tratados le hace llegar a las siguientes conclusiones:

La duración del efecto de la insulina, que es de cuatro a ocho horas, se prolonga con el insulinato de protamina hasta doce y catorce horas; la eficiencia de la acción del insulinato es mayor, lo que permite en la mayor parte de los casos, reducir las dosis; los choques hipoglicémicos se observan con menor frecuencia, siendo importante notar que, a pesar de que en algunos enfermos la glicemia bajó lo mismo, o más, que con la insulina ordinaria, no hubo síntomas de hipoglicemia, lo que puede ser explicado porque éstos aparecen debido a la brusquedad en el abatimiento de la glicemia, la que si se hace más lenta es mejor tolerada; encuentra casos en que la glicemia se

abatió hasta 0.045% sin síntomas. En general la acción del insulinato de protamina más uniforme, permite una mejor utilización de los hidratos de carbono.

Además, los síntomas añadidos en la diabetes, como neuralgias, hepatomegalias, lasitud, etc., mejoran más y más rápidamente cuando se usa el insulinato de protamina.

A partir de estas investigaciones, durante el año de 1936 se han venido realizando un buen número de ensayos clínicos, por reconocidos autores en la materia, tanto en Estados Unidos y Canadá como en Europa, especialmente en Alemania, trabajos que no sólo confirman lo realizado por Hagedorn y sus colaboradores, sino que han venido añadiéndole algunas modificaciones que perfeccionan el procedimiento.

Rabinowitch, en el Canadá, ensaya por una parte el insulinato de protamina y la insulina cristalina; comparándolos con la insulina común, encuentra que la insulina cristalina y el insulinato de protamina obran en forma semejante en su acción más prolongada y uniforme.

Posteriormente añade zinc a la insulina, con lo cual obtiene también resultados semejantes; después añade zinc al insulinato de protamina y con este último preparado las curvas de la glicemia se hacen aún más uniformes y el control de la diabetes se logra con más eficacia. No cree el autor que el contenido de zinc que se inyecta pueda ser nocivo al acumularse en el organismo, y señala como cosa importante que el metabolismo del zinc no es bien conocido, pero algunas observaciones parecen sugerir que en ciertas circunstancias el zinc pudiera interferir la acción de la insulina comercial y aun de la insulina endógena. De esta manera pudiera explicarse la resistencia de algunos enfermos a la insulina, especialmente en las infecciones en las que se ha encontrado el zinc en cantidades apreciables en el páncreas.

Hugo Freuner y Sidney Adler, en el Harper Hospital de Detroit, ensayan en 15 enfermos y en dos adultos sanos, comparativamente, la insulina, el insulinato de protamina y la insulina cristalina, confirman los resultados obtenidos por los autores daneses, en lo que se refiere al insulinato de protamina, pues en sus enfermos logran reducir la dosis y substituir por una sola inyección de insulinato de protamina,

en aquellos casos en donde se requerían antes dos y aun tres inyecciones diarias.

Las curvas de las glicemias estudiadas por ellos muestran claramente el retardo en la absorción, la acción más prolongada y la disminución en las variaciones del nivel en la glucosa sanguínea.

En lo que se refiere a la insulina cristalina, encuentran que su acción es semejante al insulinato de protamina, pero que es más estable que ésta; tanto con un producto como con el otro, encuentran que en los casos severos es preferible utilizar la insulina comercial en la mañana y el insulinato de protamina en la noche.

Schonor, recientemente elogia los resultados que se obtuvieron con el insulinato de protamina, especialmente en las complicaciones quirúrgicas de la diabetes y muy especialmente en la gangrena. Señala también la conveniencia de que en los casos severos se utilice la insulina ordinaria en el día, y el insulinato en la noche.

En ninguno de los casos tratados por él observó accidentes tales como reacciones locales, estados anafilácticos o intolerancias para el insulinato.

Algunos otros especialistas como Howard Root, Priscilla White, Alexander Marble, Elmer Stotz, en Boston; Gordon Myers y Perking, en Detroit; Randall y Sprague, en Rochester; Richerts, en Chicago, ensayan también el insulinato de protamina, y a su vez confirman los resultados obtenidos por los iniciadores.

Joslin y sus colaboradores en el Deaconess Hospital de Boston usan el insulinato de protamina en más de cien enfermos de cuatro a setenta y seis años de edad, con diabetes recientes, hasta de días, y antiguas, hasta de 28 años. Concluye en sus observaciones, que durante el tratamiento ningún enfermo presentó acidosis o complicaciones de otra especie, y que, en los sesenta y seis enfermos que continuaron bajo ese tratamiento, ya sea con insulinato solo, o insulina de día e insulinato en la noche, viven con mucha más comodidad y seguridad ahora que antes, y con menos inconvenientes para ellos y sus familias, que han podido aumentar dentro de ciertos límites la cantidad de hidratos de carbono en su dieta, sin aumentar la glicosuria.

Al mismo tiempo que enormes ventajas, se señalan también algunos inconvenientes al uso de esta nueva insulina, que es preciso estudiar y que viene a demostrar, con toda evidencia, que el insulinato

de protamina se encuentra todavía en el período experimental y que aún es susceptible de perfeccionarse.

En primer lugar el compuesto ya precipitado no es estable indefinidamente, y hasta la fecha sólo se autoriza una duración de una semana; para hacer la precipitación al añadir la solución buffer, debe usarse jeringa estéril, seca y fría; antes de inyectarse debe agitarse la ampolleta para hacer la suspensión homogénea; se comprende bien que estas maniobras no siempre pueden ser bien hechas, sobre todo si se pretende dejar el producto en manos de los enfermos, de sus familias o de enfermeras mal preparadas.

La innovación de Rabinowitch, añadiendo zinc al insulinato de protamina, hace el producto más estable y disminuye, en parte, estos inconvenientes.

Por otra parte, todos los que han utilizado el insulinato están acordes en que los mejores resultados se obtienen combinando el uso de la insulina ordinaria y el insulinato, poniendo la primera en la mañana y el segundo en la noche. Serio inconveniente es también para el manejo de los enfermos no hospitalizados, como sucede en nuestro medio, lo cual, además, aumenta el costo del tratamiento. Su acción lenta y gradual no permite usarla en casos de acidosis y menos aún en el coma, en los que se requiere una acción rápida y dosis muy repetidas, de donde se desprende que la insulina nueva no podrá substituir totalmente a la antigua. Sin embargo, en estos últimos días aparece una publicación de Gordon y Myers, de Rochester, en la que se cita el caso de coma tratado por insulinato de protamina, asociada a la insulina con muy buenos resultados.

Muy atinadamente Joslin señala los peligros que el uso de este nuevo preparado puede tener, debido a que por su acción lenta y gradual, sus efectos completos no se hacen ostensibles sino hasta cinco o seis días después de iniciado el tratamiento, durante los cuales puede hasta apreciarse ligera desmejoría, lo que conduce a confiarse demasiado y verse tentado a aumentar las dosis hasta cifras peligrosas, que pueden producir hipoglicemias súbitas y persistentes.

Sobre lo mismo insiste F. Bertrand, de Copenhague, quien hace hincapié sobre el peligro de las crisis hipoglicémicas, que dice él, se estiman menos de lo que debería hacerse.

Scholderer, quien ha hecho ensayos con la insulindurant, elabo-

rada por los establecimientos Y. G. Farben Industrie, piensa que posiblemente puede existir el peligro de que estas nuevas insulinas que bajan de un modo duradero la glicemia, puedan inhibir los aumentos necesarios del azúcar sanguíneo cuando por exigencias de consumo de los músculos durante un trabajo muscular intenso, se haga necesaria la presencia de mayor cantidad de glucosa en la sangre, pudiendo esto quizá, ocasionar serios trastornos.

Estas consideraciones hacen a Joslin decir, en enero de este año, que no cree que se conozcan todavía los mejores métodos para aplicar este nuevo tratamiento y que, por lo tanto, no debe distribuirse para su uso por el médico general, hasta que no se hayan perfeccionado las técnicas de su preparación y se conozca realmente su acción.

Dice textualmente: "La confianza en la insulina no debe ser minada dando al médico general un producto cuya acción no es todavía bien entendida, aunque pueda ser mejor."

En resumen, el importante descubrimiento de Hagedorn y sus colaboradores ha recibido una entusiasta acogida por parte de los investigadores que lo han ensayado y marca una nueva etapa en el tratamiento de esta penosa enfermedad, que es designada por Joslin como "la era de Hagedorn"; "la protamina insulina—dice el mismo autor—ha nacido para perdurar y constituir una bendición para el diabético".

Las ventajas que presenta sobre la insulina ordinaria, consisten en:

Primero, la absorción más lenta y retardada prolonga su acción durante doce o catorce horas, en vez de cuatro a ocho horas, de la insulina ordinaria.

Segundo, la acción más gradual, menos brusca, evita las grandes oscilaciones de la glicemia, capaces de ocasionar trastornos del equilibrio ácido-básico de la sangre.

Tercero, al evitar las grandes fluctuaciones de la glucosa sanguínea permite una repartición mejor de los hidratos de carbono en el día, lo que a su vez se traduce en la posibilidad de aumentarlos en la alimentación.

Cuarto, disminuye la multiplicidad de las dosis y la cantidad de

insulina que se inyecta, lo que hace el tratamiento mucho más cómodo y menos costoso.

Quinto, las crisis bruceas de hipoglicemia se hacen menos frecuentes y se facilita, por lo tanto, el tratamiento de la diabetes infantil, la de los viejos, de los debilitados y la de los cardíacos.

Sexto, las complicaciones evolucionan más favorablemente, especialmente la hepatomegalia y las complicaciones quirúrgicas, como la gangrena.

Séptimo, finalmente, la nueva insulina hace posible un control más completo de la enfermedad y mejora las condiciones de salud general del diabético.

En 1934, Maxwell intentó modificar la respuesta fisiológica de los extractos pituitarios gonadotrópicos, precipitando éstos al combinarlos con diferentes precipitantes y absorbentes de las proteínas; las modificaciones observadas fueron atribuidas al retardo en la absorción, lo que se confirmó por la aplicación de dosis fraccionadas. De esta manera se logró aumentar la respuesta fisiológica del producto.

Como las características físicas y químicas de las proteínas de los extractos hipofisarios tienen, en algunos aspectos, parecido con el complejo insulina, pareció posible al autor, pudiera también retardarse la absorción de la insulina en los tejidos por el mismo procedimiento. Con este fin utiliza en 1935, en unión de Bischoff, la insulina precipitada por el cloruro básico de hierro, experimentándolo en conejos y ratas, encontrando que el uso de la insulina precipitada aumenta considerablemente su respuesta fisiológica y prolonga su acción más de ocho horas.

En 1936 los mismos autores realizan, con mejores resultados, la precipitación de un compuesto de insulina y ácido tánico, fijando previamente las condiciones en que se hace su precipitación.

El ácido tánico precipita la insulina en ambos lados del punto isoelectrico; cuando se encuentra en baja concentración electrolítica, el tanato de insulina forma una solución coloidal, la cual se pierde añadiendo cloruro de sodio y se forma un precipitado. Una serie de investigaciones llegan a la conclusión que con un PH. de 7.0 el tanato de insulina tiene su menor solubilidad. En estas condiciones preparan una solución de ácido tánico, la que añadida a la insulina comercial, forma un precipitado de tanato de insulina que tiene un PH.

de 7; ensayan este producto con numerosas ratas jóvenes de 100 a 200 gramos, y a un grupo de ellas les inyectan insulina comercial a razón de 2, 3, 4 y 6 unidades por kilo de peso. A otro grupo, en las mismas proporciones, les inyectan el tanato de insulina.

Los resultados de estas experiencias son claramente manifiestos e indican que la potencia de la insulina se aumenta en más del ciento por ciento, cuando se administra en forma de tanato; mientras que con dosis de tres a cuatro unidades por kilo, no se presentaron choques hipoglicémicos cuando se usó la insulina comercial; se presentaron éstos en proporción de 23 y 30 por ciento, respectivamente, cuando se utilizó el tanato.

Repiten los mismos ensayos en conejos, estudiando la curva de glicemia después de la inyección de tanato de insulina y de insulina comercial.

En un lote de conejos provocando hiperglicemia por inyección de glucosa previamente, y en otro lote, con 24 horas de ayuno.

De estas nuevas experiencias, concluyen que la acción de la insulina se prolonga por más de ocho horas y que se aumenta considerablemente la respuesta fisiológica de la hormona. Estas experiencias, que están en todo de acuerdo con las que llevaron a cabo los investigadores daneses, confirman sus puntos de vista en lo que a la insulina se refiere, y abren una nueva vía de investigación en la terapéutica, no sólo para la insulina, sino para todos aquellos casos en los que se necesita la lenta absorción de otras hormonas y que ha suscitado muy interesantes trabajos. El procedimiento tiende a generalizarse a otras sustancias y en Alemania, Walter y Hayek han utilizado esta nueva forma de terapéutica para las anestésicas locales, cuando se pretende que éstas tengan una larga duración, inyectando novocaína en forma de emulsiones a manera de que su acción sea lenta y gradual; lo mismo han hecho Klein y Grosse, con el eucodal y la morfina.

El tanato de insulina es utilizado para ensayos clínicos por el Dr. P. A. Gray, de California, quien lo aplica en trece enfermos con diabetes severas; en todos ellos el control de la enfermedad se hizo con más eficiencia, pudo reducir el número de inyecciones. La acción del tanato, comparado con la insulina comercial, resultó más efectivo,

reduce más la glicemia y hace la curva más uniforme; reduce, además, el número de unidades, hasta el 25%.

Señala el autor algunos pequeños inconvenientes al uso del tanato, por el hecho de que la inyección es, en algunos casos, dolorosa, y provoca, en otros, la formación de pequeños nódulos en el tejido celular.

El suscrito ha realizado, en pequeña escala, algunos ensayos clínicos y experimentales, que se asientan más adelante, los que no pueden tener la precisión que se deseara, dadas las grandes dificultades que se tienen cuando se trata de realizarlos con enfermos de la clientela civil no hospitalizados, en los que, como fácilmente se concibe, no es posible obtener exactitud en las dietas, ni se cuenta con la docilidad de los enfermos de hospital para permitir las tomas de sangre frecuentes; por lo tanto, estas observaciones carecen del rigor científico necesario, cuando se trata de estudiar trastornos del metabolismo.

Al iniciar estos ensayos, no fué posible adquirir el insulinato de protamina, por lo que se utilizó el complejo ácido tánico insulina, y sólo hasta hace algunos días que el Dr. Lehmann, de los Laboratorios "Hormona", logró aislar del esperma del *Epinephelus Movi*, pez semejante al Huachinango, una protamina con la que ha preparado el insulinato de protamina, se ha podido hacer un corto número de observaciones con él.

El complejo ácido tánico insulina, preparado por el mismo doctor Lehmann, se utilizó usando un frasco de ácido tánico que, al mezclarlo en partes iguales con la insulina comercial de 40 unidades por centímetro cúbico, produce un precipitado de color lechoso, que es preciso agitar enérgicamente para obtener una suspensión homogénea. La mezcla se hace en el momento de la inyección y en la jeringa misma, tomando primero la insulina y después el ácido tánico; esta mezcla da un PH. aproximado de 7.

El insulinato de protamina que, como fué dicho antes, está preparado con una protamina aislada del esperma del *Epinephelus Movi* y combinada con la insulina, se presenta como un líquido incoloro, transparente, igual a la insulina comercial, que se precipita al añadirle la solución buffer, dando un líquido de aspecto lechoso, enteramente semejante al del tanato de insulina. La solución buffer, que es un

fosfato de sodio, se preparó de tal manera que, al añadir un centímetro cúbico de esta solución a cuatro centímetros de insulinato de protamina, producto de la precipitación del insulinato de protamina, quedando la mezcla con un valor fisiológico equivalente a 40 unidades por centímetro cúbico de la insulina comercial.

A la ampolleta del insulinato de protamina se le deja un cupo suficiente para añadirle la solución buffer, lo cual debe ser hecho con jeringa estéril, fría y seca; una vez hecha la mezcla, puede utilizarse durante una semana.

PRUEBAS EXPERIMENTALES

Las pruebas experimentales se hicieron en colaboración con el Dr. Lehmann en 42 ratas del sexo masculino, de 100 a 260 gramos de peso, con un ayuno de 24 horas. A un primer lote de 10 ratas se le inyectó tres unidades por kilo de peso; solamente en dos de ellas, se observa el choque hipoglicémico que se inicia tres horas después, para adquirir toda su intensidad a las cuatro horas, y persiste en esa forma durante seis horas, lo que dió un 20% de choques hipoglicémicos con esa dosis.

En un segundo lote se inyectan 10 ratas con tres unidades por kilo de peso de tanato de insulina, y en nueve de las ratas se presenta el choque hipoglicémico, adquiriendo su mayor intensidad en siete de ellas, a las cuatro horas, y en las dos restantes a las cuatro horas y cuarenta y cinco minutos, persistiendo después de seis horas, lo que da un total de 90% de choques hipoglicémicos, con este preparado.

En un tercer ensayo se utilizan 6 ratas, a las que se inyectan seis unidades de insulina comercial por kilo de peso; todas presentan choques hipoglicémicos intensos.

En un cuarto lote se utilizan 6 ratas, a las que se inyecta una y media unidades por kilo de peso de insulinato de protamina; solamente se observa el choque hipoglicémico en dos de ellas, el cual se presenta tres horas después de la inyección, lo que da un 40% de reacciones con esas dosis.

Por último, se toman 12 ratas, a las que se inyecta tres unidades por kilo de peso de insulinato de protamina; aparece el choque hipo-

glicémico en 10 de los animales inyectados 4 horas después de la inyección, con lo que resulta un 85% de choques hipoglicémicos.

Estas observaciones, como se ve, confirman los resultados obtenidos por Maxwell y Bischoff en lo que se refiere al tanato de insulina que ellos utilizan, y muestran la semejanza de acción entre éste y el insulinato de protamina que, al prolongar su acción, se hace más eficaz y crece considerablemente la respuesta fisiológica a la insulina. La razón de este fenómeno no es claramente explicable, pues se ha dicho que en parte la insulina comercial es destruida parcialmente en los tejidos; quizá pudiera tener la siguiente explicación: la insulina comercial que abate bruscamente la glicemia, pone rápidamente en juego el mecanismo regulador de la glicogenolisis; en cambio, la acción lenta y gradual de la insulina precipitada, no da lugar a que con la rapidez que es necesaria, se despierte ese mecanismo regulador.

ENSAYO NUMERO 1

TRES UNIDADES POR KILO DE INSULINA

Rata Núm.	Peso Gms.	Inyección Hora						
			3.05	3.45	4.15	4.45	5.30	6.00
1	107	12.05	n	n	n	n	n	n
2	112	12.06	n	n	n	n	n	n
3	120	12.06	n	n	n	n	n	n
4	120	12.07	+	++	+++	+++	+++	+++
5	148	12.07	n	n	n	n	n	n
6	140	12.07	n	n	n	n	n	n
7	120	12.08	n	n	n	n	n	n
8	115	12.08	n	n	n	n	n	n
9	95	12.09	n	n	n	n	n	n
10	95	12.09	+	++	+++	+++	+++	+++

ENSAYO NUMERO 2

TRES UNIDADES POR KILO DE TANATO DE INSULINA

Rata Núm.	Peso Gms.	Inyección Hora						
			3 05	3 45	4 15	4 45	5 30	6 00
11	132	12 15	++	++	+++	+++	+++	+++
12	125	12 16	n	+	+++	+++	+++	+++
13	130	12 6	n	n	n	n	n	n
14	115	12 16	+	+	+++	+++	+++	+++
15	115	12 17	++	++	+++	+++	+++	+++
16	125	12 17	n	+	+++	+++	+++	+++
17	137	12 18	++	++	+++	+++	+++	+++
18	130	12 18	+	+	n	++	++	++
19	90	12 19	n	n	+++	+++	+++	+++
20	90	12 19	++	++	+++	+++	+++	+++

ENSAYO NUMERO 3

SEIS UNIDADES POR KILO DE INSULINA

Rata Núm.	Peso Gms.	Inyección Hora				
			11 35	11 55	12 25	3 10
21	115	9 35	+++	+++	+++	M
22	110	9 35	n	+	+++	M
23	140	9 36	n	+	+++	+++
24	147	9 36	+++	+++	+++	M
25	135	9 37	+++	+++	+++	M
26	147	9 38	+++	+++	+++	M

ENSAYO NUMERO 4

UNA Y MEDIA UNIDADES POR KILO DE INSULINATO DE PROTAMINA

Rata Núm.	Peso Gms.	Inyección Hora				
			11.35	11.35	12.35	3.10
27	115	9.40	n	n	n	n
28	118	9.40	n	n	n	n
29	145	9.42	n	n	++	M
30	147	9.43	+	++	+++	M
31	148	9.43	n	n	n	n
32	134	9.43	n	n	n	n

ENSAYO NUMERO 5

TRES UNIDADES POR KILO DE INSULINATO DE PROTAMINA

Rata Núm.	Peso Gms.	Inyección Hora					
			3.35	6.10	7.10	7.25	9.00 (Día 27-1)
33	212	3.30	n	n	—	—	n
34			n	n	—	—	M
35	260	3.31	n	n	++	+++	M
36	240	3.32	n	n	n	+++	M
37	225	3.33	n	n	++	+++	M
38	220	3.3	n	n	+++	+++	M
39	210	3.34	n	n	++	+++	M
40	205	3.34	n	n	n	+	M
41	200	3.35	n	n	+	+++	M
42	200	3.35	n	n	++	+++	M
43	195	3.36	n	n	+	+++	M
44	193	3.36	n	n	n	n	n

+ = Artificialmente acostada: se levanta a las 10.20 segundos.

++ = Artificialmente acostada: no se levanta.

+++ = Paralizada o con convulsiones.

RESULTADOS:

Insulina corriente	6	unidades por kilo = 100%
Insulina corriente	3	unidades por kilo = 20% +++
Tanato de insulina	3	unidades por kilo = 90% +++
Insulinato de protamina 3	unidades por kilo = 85% +++	
	1.5	unidades por kilo = 20% +++

ENSAYOS CLINICOS

Antes de iniciar la acción de la insulina precipitada, se procuró dominar el padecimiento con la insulina comercial. Se dió a los enfermos una dieta con 100 gramos de hidratos de carbono y 70 gramos de proteínas. Se escogieron 14 enfermos de los cuales 7 de ellos tenían diabetes severas que requieren 2 ó 3 inyecciones de insulina diaria. Los otros sólo necesitan una inyección por día. Una vez colocados los enfermos con aglicosuria, o cuando menos en los casos severos, con pequeñas cantidades de glucosa en la orina, se inicia el tratamiento por el tanato de insulina, y más tarde, en un número reducido de casos, por el insulinato de protamina. Se hicieron dosificaciones diarias de la glucosa en la orina, recogida en 3 tomas: orina de la noche, orina de la mañana y orina de la tarde.

Los enfermos estudiados tienen diabetes desde un año y medio hasta treinta años, y su edad oscila entre 24 y 73 años.

Caso número uno: Enfermo de 24 años, con diabetes desde hace seis; ha tenido tres ataques de acetonemia, y en uno de ellos llegó al coma; ha necesitado siempre tres inyecciones de insulina al día, de 20 unidades en la mañana, 12 a mediodía y 20 en la noche, a pesar de lo cual la glicemia en ayunas era de 300 miligramos; el aumento de la dosis de insulina arriba de las cifras citadas, provoca crisis hipoglicémicas. Se substituye la insulina por el tanato, y después de algunos ensayos llega a ponerse 26 unidades en la mañana y 26 en la noche y se encuentra actualmente aglicosúrico.

Caso número tres: Enferma de 74 años de edad; diabética desde hace treinta años, con arterioesclerosis avanzada; se inyecta dos veces al día 20 unidades, desde hace varios años, lo que la mantiene con 5 a 10 gramos por mil de glucosa en la orina y 200 miligramos por ciento de glicemia. Tiene, además, una diarrea desde hace un año, difícil de controlar. Al substituir la insulina por el tanato, se aplica una sola inyección de 25 unidades, pero esto aumenta un poco la glicosuria y provoca choques hipoglicémicos frecuentes. Se reduce a 22 unidades, lo que la mantiene con glicosuria, y de vez en cuando, crisis hipoglicémicas. Se ponen entonces dos inyecciones: una de 15 unidades en la mañana y otra de diez en la noche, y con esto se logra ponerla aglicosúrica; aumenta de peso, y como cosa importante de

notar, se mejora rápidamente de la diarrea, la que no vuelve a aparecer.

Caso número cuatro: Enferma de 50 años, diabética desde hace diez; desordenada en la alimentación. Se pone tres inyecciones de 16 unidades antes de cada comida, con lo cual casi siempre está aglicosúrica y con glicemia en ayunas de 179 miligramos por ciento. Con el tanato se pone 20 unidades en la mañana y 20 en la noche, con lo que permanece aglicosúrica y baja la glicemia a 156 miligramos por ciento.

Caso número ocho: Enfermo de 66 años de edad, diabético desde hace diez y ocho años, con infección y gangrena del pie derecho, que después de varias desbridaciones, viene evolucionando favorablemente. Se inyecta dos veces al día inyecciones de 20 unidades de insulina; se encuentra aglicosúrico y su glicemia era de 133 miligramos por ciento; con el tanato se pone sólo una inyección de 30 unidades, que lo mantiene aglicosúrico y con glicemia de 120 miligramos por ciento y la infección del pie evoluciona aún más favorablemente.

Caso número once: Señorita de 20 años, con diabetes desde hace cuatro años, que ha tenido numerosos ataques de acidosis que la han llevado al coma en dos ocasiones. Desordenada e inconstante en el tratamiento; se presenta a consulta en estado franco de acidosis por haber suspendido la insulina. Una vez dominado el cuadro de acidosis, siguió el tratamiento habitual en ella, de tres inyecciones diarias de 20-15 y 10 unidades. Mayores dosis provocan crisis hipoglicémicas; esto la mantiene con ligera glicosuria de 10-12 gramos por mil y 200 miligramos por ciento de glucosa sanguínea. Se cambia al tanato y se ponen dos inyecciones solamente, de 20 en la mañana y 18 en la noche, lo que la mantiene aglicosúrica y con glicemia de 170 miligramos por ciento.

Caso número doce: Enferma de 48 años de edad, con diabetes desde hace once años; ha tenido varios ataques de acidosis, llegando en uno de ellos al coma. Necesita tres inyecciones diarias de insulina de 20-20 y 15 unidades, lo que la mantiene con ligera glicosuria y glicemia de 250 miligramos por ciento. El aumento de la dosis de insulina, provoca fácilmente crisis hipoglicémicas. Se intentó poner dos inyecciones de 20 unidades de tanato al día, lo que aumentó la glicosuria; al aumentar la dosis se provocaron crisis hipoglicémicas. Se

pusieron entonces tres inyecciones diarias de 20-5-20 unidades, lo que redujo la glicosuria a 3.5 gramos por mil; aumentó de peso y se sintió mejor.

Los demás casos estudiados sólo necesitaban una inyección diaria de insulina.

Caso número dos: Enferma de 61 años, con diabetes benigna de año y medio; venía poniéndose una inyección de 15 unidades y tenía glicemia de 179 miligramos por ciento y ligera glicosuria. Con la misma dosis de tanato se puso aglicosúrica y con glicemia de 120 miligramos. Se pudo ir reduciendo la dosis progresivamente, hasta suprimir la inyección, y hasta la fecha sigue aglicosúrica.

Caso número cinco: Enfermo de 61 años, con diabetes benigna desde hace doce; glicosuria de 10 a 20 gramos por mil; se inicia el tratamiento con insulina por primera vez hace mes y medio, con 15 unidades diarias; se logra ponerlo aglicosúrico; se cambia entonces al tanato y se puede reducir progresivamente la dosis hasta suspender la inyección; permanece aglicosúrico y con glicemia de 140 miligramos por ciento.

Caso número seis: Enferma de 55 años de edad; diabética desde hace catorce años; muy desordenada en el tratamiento; se inyecta 15 unidades diarias, estando casi siempre con glicosuria de más de 20 gramos por mil. Con el tanato se logró ponerla aglicosúrica, con 12 unidades, lo que puede ser mejor explicado, porque siguió la dieta con más rigor, durante los días en que fué observada.

Caso número siete: Enferma de 48 años de edad, con diabetes benigna desde hace siete años. Necesitaba 20 unidades diarias de insulina para estar aglicosúrica; con el tanato se redujo a 15 unidades, permaneciendo aglicosúrica.

Caso número nueve: Enfermo de 34 años, con diabetes desde hace cinco; se inyectaba 20 unidades diarias de insulina y en temporadas necesitaba dos inyecciones diarias: una de 20 y otra de 10 unidades para estar aglicosúrico; con el tanato y mientras pudo ser observado, se usó inyección de 15 unidades diarias, lo que lo mantuvo aglicosúrico y con glicemia de 140 miligramos por ciento.

Caso número diez: Enferma de 52 años, con diabetes desde hace cuatro años; viene a consulta por primera vez con glicosuria de 50

gramos por mil y glicemia de 364 miligramos por ciento. Se trata solamente con tanato, poniendo dos inyecciones diarias de 20 unidades y 15. Tres días después está aglicosúrica, se reduce a una sola inyección de 20 unidades; se va reduciendo más la dosis hasta suprimir la inyección, y después de varios días se conserva la enferma aglicosúrica y con glicemia de 145 miligramos por ciento.

Caso número trece: Enferma de 58 años de edad, con diabetes benigna desde hace 10 años; se inyecta 20 unidades diarias para estar aglicosúrica; con el tanato se redujo la inyección a 18 unidades y se mantiene aglicosúrica.

Como es muy corto el tiempo en que he estado utilizando el insulinato de protamina en los casos 1, 3, 4, 8, 12 y 14, sería prematuro desprender de ellos alguna conclusión, pero mi impresión general, en comparación al tanato, es que es más fácil su manejo, menos dolorosa la inyección, y aun cuando su acción es muy semejante, quizá, a la larga, se muestre más eficaz.

En resumen: de estas observaciones se desprende que al substituir el tanato de insulina a la insulina comercial, es posible reducir el número de las inyecciones en la mayor parte de los casos; que pudo reducirse también la dosis, cuando menos en un veinte por ciento; que los enfermos se sienten mejor y aumentan de peso; que algunos de los síntomas que no se habían suprimido con largos tratamientos con insulina, mejoraron rápidamente con el tanato. Creo, por lo tanto, que esta nueva terapéutica substituye con grandes ventajas, en los casos en que está indicado utilizarla, a la antigua insulina, pero que seguramente no se ha puesto punto final a esta innovación que se encuentra, como ya se ha dicho antes, en el período experimental, susceptible de perfeccionarse y que quizá se logrará la preparación de diferentes tipos de insulina cuyo tiempo de absorción sea variable desde horas, hasta días, para ser aplicada en cada caso según la intensidad del padecimiento, acercándose cada vez más, de esta manera, al proceso natural de secreción insular.

En el momento actual, creo debe tenerse gran cuidado en su uso, ya que es peligroso aplicarla sin realizar una observación cuidadosa y frecuente de los enfermos, y que por lo tanto no debe dejarse la aplicación en sus propias manos.

Los inconvenientes de técnica que he podido apreciar, consisten

en que con el tanato es preciso tomar de dos ampolletas, lo que dificulta la medición de las dosis, y frecuentemente a los enfermos se les vacía la insulina dentro de la ampolleta de ácido tánico. Su aplicación es ligeramente más dolorosa que la insulina comercial.

El insulinato de protamina no tiene esos inconvenientes, pero sí los ya señalados de su poca estabilidad y los cuidados que es preciso tener al añadir a la ampolleta de insulinato de protamina la solución buffer.

Sólo me resta dar las gracias a los Laboratorios "Hormona", por haberme proporcionado tanto la insulina comercial como el tanato de insulina y el insulinato de protamina que ellos preparan, y por haberme facilitado sus laboratorios y la ayuda de su personal para las pruebas experimentales y análisis de sangre; muy especialmente mi agradecimiento al Dr. Lehmann, quien personalmente realizó esos trabajos.

CONCLUSIONES

I. El descubrimiento de Hagedorn y sus colaboradores, así como los trabajos de Maxwell y Bisehoff, constituyen un gran progreso en el tratamiento de la diabetes, y han abierto la vía de nuevas orientaciones en la terapéutica, tanto de esa enfermedad, como para la aplicación de otros medicamentos.

II. El uso del insulinato de protamina y de los otros compuestos insolubles de insulina, permiten mejor dominio de la enfermedad y evita molestias a los enfermos, pero no puede substituir a la insulina en todos los casos.

III. Su aplicación tiene algunos inconvenientes susceptibles de subsanarse en el futuro, cuando se perfeccione la técnica de su preparación.

IV. Su acción no es todavía perfectamente conocida, quedando algunas incógnitas que constituyen otros tantos peligros, muy especialmente en lo que se refiere a crisis hipoglucémicas, por lo que debe conceptuarse al producto como en período experimental y no dejarlo libremente en manos imprevistas.

BIBLIOGRAFIA

1. **Insulinato de protamina.**—Por C. C. Hagedorn, B. Norman y N. B. Krarup y J. Woodstrop. J. A. M. A. Vol. 106, pág. 177.
2. **Experiencia clínica con insulinato de protamina.**—Howard F. Root, Priscilla White, Alexander Marble y Elmer H. Stotz. Jour. A. M. A. Vol. 106, número 3, pág. 180.
3. **Insulinato de protamina.**—R. B. Kerr, C. H. Best, W. R. Campbell y A. A. Fletcher. Toronto. Canadian Public Health Journal. Vol. 27. Extractado en J. A. M. A. Vol. 106, pág. 194.
4. **Experiencias clínicas con insulinato de protamina-zinc y otras mezclas de zinc e insulina en la diabetes.**—Por I. M. Rabinowitch, J. S. Foster, A. F. Fowler y A. C. Corcoran. Canadian Medical Association Journal. Vol. 35, pág. 233. Extracto en el J. A. M. A. Vol. 107, pág. 1,734.
5. **Estudios clínicos con insulinato de protamina.**—B. Smith. California and Western Medicine. Vol. 45, pág. 144. Extracto en el J. A. M. A. Vol. 107, pág. 1,503.
6. **Observaciones clínicas con el compuesto insulina protamina.**—Randall G. Benjamin J. Blum, A. E. Osterberg, Edwin J. Kepler y Russell M. Wilder. Extracto en J. A. M. A. Vol. 106, pág. 1,701.
7. **El efecto de insulina ordinaria, insulina protamina e insulina cristalina sobre los niveles del azúcar sanguíneo.**—Hugo A. Freund y Sidney Adler. J. A. M. A. Vol. 107, pág. 573.
8. **Insulinato de protamina, Joslin.**—Root. J. A. M. A. Vol. 108, No 2, 1,037.
9. **Aumento de la respuesta fisiológica a la insulina.**—Maxwell, Bischoff. American Journal of Physiologic, vol. 112, págs. 172, 1,255.
10. **La Influencia de dosis divididas de extractos gonadotrópicos en las ratas.**—Am. Jour. of Phys. Vol. 114, pág. 453. 1936, Bischoff, Maxwell.
11. **Algunas propiedades físicas y fisiológicas del sistema insulina ácido tánico.**—Bischoff, Am. Jour. of Phys. Vol. 116, pág. 232. 1936.
12. **Investigación científica sobre la acción del insulinato de protamina, por Niels Krarup.** 1936.
13. **Los resultados del tratamiento de la diabetes con depósitos de insulina.**—Federico Umber y Storing, Klin Wochen, No 47, 1936.
14. **Insulinato de protamina.**—Joslin, New England, Med. Jour. Vol. 214, pág. 1,679. 1936. Extractado en The Year Book, 1936.
15. **Anestesia duradera de las articulaciones.**—Walter y Hayek, Zentralblatt fuer Chirurgie. No 9, pág. 499, 1936.
16. **Insulina vaginal.**—Lackenbacher, Wiener Medizinische Wochen. No 49. Extractado en M. M. W., No 1, pág. 36, 1937.

17. **Sobre el insulinato de protamina.**—Schaer. Aertzücher Verein Hazburg, mayo 12, 1936. Extractado en D. M. W., Nº 41, pág. 1,695, 1936.
18. **El preparado iocutan.**—D. Maler. Klinik Wochen, Nº 35, 1936. Extractado en M. M. W.
19. **Acción teórica y experimental de los durante.**—A. Grosse, El Tagung der Bayerischen Chirurgenverningung. 1936. Extractado en M. M. W., 1936, S. 1617.
20. **Acción de los durante.**—Extractado en D. M. W. 1936, S. 1617.
21. **Sobre el insulinato de protamina.**—Aldersberg, Sociedad Médica de Viena, abril de 1936, extractado en D. M. W., pág. 792, 1936.
22. **Ensayos sobre el insulinato de protamina.**—British Med. Jour. Lawrence y M. Archer. Nº 3,927, 1936, extractado en D. M. W., pág. 1,856, 1936.
23. **Depotinsulin.**—G. Katsch, H. Sholderer y K. Klatt. Zeit fur Klin. Med. Tomo 129, cuaderno 4, 1936, extractado en M. M. W., 1936, pág. 1,321.
24. **Problemas de la insulino-terapia.**—E. Grafe, M. M. W., 1936, pág. 1,255.
25. **Efectos comparativos del insulinato de protamina, insulina común, insulina cristalizada en el azúcar sanguíneo.**—Gordon Myers, Perkin. Extractado en el J. A. M. A. Vol. 108, pág. 503. 1937.
26. **Insulina con acción prolongada.**—Randall, Spragae, Rynearson. Extractado en J. A. M. A. Vol. 108. Pág. 503, 1937.
27. **El tratamiento de la diabetes con compuestos insolubles de insulina.**—A. Grey. Endocrinology, vol. 20, Nº 4, 1936.
28. **Insulinato de protamina en el tratamiento de la Diabetes.**—Acta Médica Escandinava. Vol. 89, 1936. Eggert, Moller, Agnate Meynert.
29. **Observaciones sobre el tratamiento de la diabetes con insulinato de protamina.**—Boweoc South. M. J. Vol. 29, pág. 701, 1936. Extractado en Endocrinology, vol. 21, pág. 164, 1937.
30. **Efectos de varias substancias sobre la acción de la insulina.**—Fischer, Scott, Jour. of Pharm. and Exper. Ther. Vol. 58, pág. 93, 1936. Extractado en Endocrinology, vol. 21, pág. 164, 1937.
31. **El tratamiento de la diabetes mellitus.**—Joslin, en 1928.
32. **Insulina.**—Campbell y Macelod. 1935.
33. **Funciones antidiabéticas del páncreas y la hormona antidiabética insulina.**—Banting y Macelod. 1928.
34. **La diabetes en la juventud y la niñez.**—Priscilla White. 1932.
35. **Algunos estudios experimentales sobre las variaciones de la glicemia.**—Tesis. Enriqueta Montes de Oca. 1929.

36. **Contribución al estudio de la fisiopatología del choque glucídico.**—Elvira F. Miranda.
37. **Corta comunicación sobre la experiencia con la protamina insulina (Leo-Retar) en la diabetes de los niños.**—Frey. Viena. Archivos de enfermedades de niños. Tomo 109, libro N° 4. Extracto del D. M. W. 1937, pág. 207.
38. **Experiencia clínica en el protaminato de insulina en las diabetes quirúrgicas.**—Por E. Schnohr. Copenhague. Acta quirúrgica escandinava. Estokolmo. Tomo 78, cuadernos 5-6. Extracto del D. M. W. 1937, pág. 117.

Despegamiento del Vítreo

Observación de un Caso Clínico

Por el Dr. ANTONIO TORRES ESTRADA *

Uno de los padecimientos más raros de la patología ocular es, sin duda, el despegamiento del vítreo, lesión que no existe como entidad nosológica aislada, sino que se presenta como una complicación de padecimientos ya existentes en las membranas internas del ojo, o del vítreo mismo.

Dicha lesión consiste en una retracción del vítreo que provoca una separación entre éste y la retina en forma de embudo o de paraguas a medio cerrar, muy semejante a la forma que adquiere el despegamiento total de la retina en los grados más avanzados. Este aspecto es debido a las adherencias que tiene el vítreo adelante hacia la ora serrata y atrás en una área circular adyacente al nervio óptico. El resto del cuerpo vítreo; está simplemente adosado a la retina formando un espacio virtual entre esta membrana y la hialoides. Los despegamientos formados en este espacio constituyen la variedad posterior de la lesión; pero también se han señalado casos en que por una desinserción de la porción anterior del vítreo, la separación entre éste y la retina puede verificarse hacia la parte anterior, lo que constituye la variedad anterior de la lesión.

La escasa literatura que existe sobre el particular se refiere principalmente a estudios de laboratorio efectuados en piezas anatomopatológicas, en las que al ser examinadas por motivos diversos se ha

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 28 de abril de 1937.