

tratamiento de la diabetes

Tiene por finalidad corregir el trastorno metabólico haciendo desaparecer los síntomas clínicos, normalizando la glucemia y suprimiendo la glucosuria; restablecer las condiciones nutritivas, colocando al paciente en una situación lo más normal posible.

No disponemos de un tratamiento curativo, pero, en muchos casos leves, se consigue con el tratamiento actual remisiones prolongadas y una recuperación casi completa de la funcionalidad insular.

El tratamiento se basa en los medios siguientes: 1º) régimen dietético; 2º) insulinas; 3º) drogas hipoglucemiantes orales, y 4º) ejercicios físicos adecuados.

Es imposible aplicar un tratamiento tipo en la diabetes. No hay, tal vez, otra afección en que se pueda decir con más exactitud "no hay enfermedades, sino enfermos". Cada diabético, cualquiera sea la forma clínica de su enfermedad, reacciona en forma particular, ya porque el dismetabolismo varía de un individuo a otro o porque la idiosincrasia y los factores neuropsíquicos influyen considerablemente en los resultados terapéuticos. El trastorno metabólico es cambiante para un mismo individuo y sensible a distintos agentes: ambientales, emocionales, físicos, endocrinos, etc. Esa variabilidad exige un control frecuente y permanente, especialmente en las formas clínicas del niño y del adolescente que, por su labilidad, están expuestas a modificaciones bruscas de la glucemia y a empujes de acidosis.

tratamiento dietético

Es el pilar fundamental de la terapia diabética. Debe ser aplicado en todos los casos y mantenido sin claudicaciones si se quiere obtener un buen control de la afección.

La dietoterapia debe tener en cuenta los principios **siguientes**:
Satisfacer las necesidades biológicas individuales.

Tener presente el momento evolutivo de la diabetes.

Adaptarse a la gravedad de la diabetes y la tolerancia hidrocarbonada.

Estar en relación con las complicaciones agudas.

Condicionarse a las afecciones que puedan sobrevenir en el curso de la diabetes y las complicaciones crónicas.

La dietoterapia ha pasado por distintas épocas. La primera indicación dietética conocida corresponde al inglés John Rollo, quien publicó, en 1796 (Joslin, 1959), los resultados de una dieta rica en proteínas y grasas animales con limitación de los glúcidos.

En la segunda mitad del siglo pasado, Bouchardat (1883) en Francia y Cantani en Italia (Joslin, 1959), dieron las bases del tratamiento actual, con dietas hipocalóricas y pobres en hidratos de carbono.

A comienzos del siglo, Naunyn (1906) introdujo dietas limitadas en prótidos, basándose en que éstos eran fuente endógena de glúcidos y favorecían la cetogénesis. Su dieta era pobre en glúcidos y prótidos y rica en grasas. Siguiendo esas ideas, Petren (1923) en Suecia, Joslin (1959) y Newburg y Marsh (1920) en Estados Unidos, preconizaron dietas con 15 a 20 g. diarios de prótidos y conteniendo 200 a 300 g. diarios de grasas. Allen, en 1914, estableció un régimen hipocalórico muy estricto, alternado con días de ayuno. Ese régimen disminuyó, según Joslin (1940), la mortalidad por coma diabético de 62 % a 40 %, pero colocaba a los pacientes en una situación lamentable de inanición y de subnutrición, que los incapacitaba para cualquier tarea. Más tarde Woodyatt, en 1921, introdujo dietas mejor balanceadas, teniendo en cuenta el valor cetógeno-anticetógeno de los alimentos.

El descubrimiento de la insulina modificó totalmente la situación de todos los diabéticos, especialmente los del tipo más grave: la diabetes con desnutrición (niños, jóvenes y adultos delgados). Ella permitió la utilización de dietas con mayor contenido en glúcidos y prótidos, consiguiéndose así mejorar la situación nutritiva y contemplar las necesidades biológicas.

En los años inmediatos al descubrimiento de la insulina, su escasez obligó a aplicarla solamente en los casos que tenían menor tolerancia hidrocarbonada, pero ya en 1926 Adlesberg y Porges publicaron resultados con regímenes de 100 a 200 g. de glúcidos, trabajo ampliado por Adlesberg en 1929.

Posteriormente Poulton y Rabinowitch, en 1930, señalaron la ventaja de regímenes hipocalóricos ricos en glúcidos y conteniendo de 300 a 400 g. diarios de ellos. Las dietas libres han tenido y tienen sus partidarios en el tratamiento de la diabetes del niño, como medio de evitar la repercusión depresiva que produce en el espíritu infantil una limitación estricta de los alimentos comunes. Esta conducta hace muy difícil mantener controlada la diabetes y obliga a cambios frecuentes en las dosis de insulina. Se ha señalado que las dietas libres favorecerían la producción de las complicaciones tardías degenerativas, las cuales, según Root, White y Marble (1952) se observan menos frecuentemente en los casos bien controlados.

El concepto, aceptado y aplicado actualmente por la inmensa mayoría de los diabetólogos, es la aplicación estricta de una dieta que contemple la situación fisiopatológica del paciente, así como su actividad y su situación económicosocial. El uso de la balanza, obligando a la pesada

diaria de los alimentos, fue preconizado por Escudero (1926). Permite cumplir las indicaciones cuantitativas de la dieta prescrita y un control estricto de la diabetes. Su utilización en forma permanente era necesaria en la época en que los regímenes eran más limitados en glúcidos y ligeras desviaciones se traducían por aumento de la glucosuria. Actualmente la balanza se aplica en la etapa inicial del tratamiento, hasta tanto el paciente reconoce la equivalencia entre el peso y las porciones de cada alimento o se acostumbra a utilizar medidas caseras.

El diabético se puede guiar apreciando con la vista las porciones de los alimentos comunes, en cualquier lugar donde se encuentre. Las diferencias en gramos tienen, en los regímenes actuales, poca importancia, y aunque se sobrepase ligeramente las cantidades de glúcidos indicados, ello no repercute mayormente en el control diabético.

indicación de la dieta

Ya dijimos que la dieta es individual y debe adaptarse a las necesidades biológicas de cada paciente. Estas varían con la edad, el sexo, el peso, la altura y la actividad u ocupación de los pacientes.

La tabla que transcribimos a continuación registra el peso ideal o normal y ha sido confeccionada por el Departamento de Estadísticas de la "Metropolitan Life Insurance Company", tomando en cuenta esos modernos conceptos (ver tabla de página siguiente).

Nos ocuparemos más adelante de la dieta del niño diabético.

Un adulto de peso normal necesita 30 calorías por kilo de peso si hace una vida sedentaria; 35 calorías con una actividad moderada y de 40 a 60 calorías con trabajos activos o pesados.

Si el individuo es obeso, el cálculo calórico se hará sobre la base del peso ideal y se indicará un régimen hipocalórico con 25 a 30 calorías por kilo de ese peso. Si el paciente tiene un peso inferior al normal, se tomará como base este último. En el sujeto de peso normal se indicará una dieta ligeramente hipocalórica. En la mujer las dietas suministrarán 100 ó 200 calorías menos que en el hombre. En los ancianos no obesos el valor calórico será de 25 calorías por kilo, ya que su actividad es más limitada. El valor calórico de un kilo de peso corporal, ganado o perdido, ha sido establecido por Benedict (Joslin, 1959) en 3.258 calorías. Eso significa que para que una persona aumente o disminuya un kilo de peso en cinco días su dieta debe ser aumentada o disminuida en 652 calorías diariamente.

La Asociación Americana de Diabetes ha fijado las siguientes normas para establecer el valor calórico de las dietas (Duncan, 1951):

Para conocer el requerimiento calórico basal se multiplica el peso ideal en kilos por 20; se agrega 100 a 200 calorías si el paciente es adulto, alto y del sexo masculino; se deduce 100 a 200 calorías si el paciente es anciano, bajo o mujer; si el paciente es obeso, se deducen 200 a 400 calorías.

Para una persona con poca actividad el valor calórico basal se aumentara en 30 % y, si tiene una actividad más intensa, el aumento será de 50 a 75 %.

Altura, con zapatos (en cm.)	Contextura fina o delgada (en kg.)	Contextura mediana (en kg.)	Contextura grande (en kg.)
Hombres			
157	52,6-56,7	56,2-60,3	59,4-64,4
160	54,0-58,1	57,6-61,7	60,3-65,3
163	55,3-59,9	59,0-63,5	62,1-67,6
165	57,2-61,7	60,8-65,3	64,0-69,4
168	58,5-63,0	62,1-66,7	65,8-71,2
170	60,3-64,9	64,0-68,5	67,6-73,5
173	61,7-66,7	65,8-70,8	69,4-75,3
175	63,5-68,5	67,6-72,6	71,2-77,1
178	65,3-70,3	69,4-74,4	73,0-79,4
180	67,1-72,1	71,2-76,2	74,8-81,6
183	68,9-74,4	73,0-78,5	76,7-83,9
185	71,2-76,7	75,3-80,7	78,9-86,2
188	73,9-79,4	77,6-83,5	81,2-88,9
190	76,2-81,6	79,8-85,7	83,5-91,6

Mujeres			
150	47,2-50,3	49,9-53,5	53,1-57,6
152	47,6-51,3	50,8-54,4	54,0-58,5
155	48,5-52,2	51,7-55,3	54,9-59,4
157	49,9-53,5	53,1-56,7	56,2-61,2
160	51,3-55,9	54,4-58,1	57,6-62,6
163	52,6-56,7	56,2-59,9	59,4-64,4
165	54,0-58,1	57,6-61,2	60,3-65,8
168	55,8-59,9	59,0-63,5	62,6-68,0
170	57,2-61,7	60,8-65,3	64,4-69,9
173	58,5-63,0	62,1-66,7	65,8-71,7
175	60,3-64,9	64,0-68,5	67,6-73,5
178	61,7-66,7	65,8-70,3	68,9-75,3
180	63,0-68,0	67,1-71,7	70,3-76,7

El peso está calculado llevando la persona ropas habituales.

La estatura está calculada con zapatos de taco de dos cm.

Los pesos están calculados para personas de 25 años. Por arriba de esta edad el peso no se modifica mucho.

La contextura se puede apreciar aun en personas obesas, midiendo el diámetro de regiones que no están recubiertas de pániculo adiposo: muñecas, tobillos, rodillas y codos.

El diámetro biacromial, el iliáico o bitrocantéreo, son más difíciles de medir, pues requieren el uso de pelvímetros.

Hombre adulto de 40 años, con trabajo sedentario, altura 1.70 m., peso 70 kg.:

$$\begin{array}{r}
 70 \text{ (peso ideal)} \times 20 = 1.400 \text{ calorías} \\
 \text{Corrección en más por edad y sexo } 200 \quad " \\
 \hline
 1.600 \text{ calorías} \\
 \text{Agregar } 30 \% \text{ por poca actividad } 480 \quad " \\
 \hline
 \text{Total } 2.080 \text{ calorías}
 \end{array}$$

A este paciente le indicaremos la dieta N° 2 (cuadro 12).

	Dieta N° 1 De 1.000 a 1.500 c.	Dieta N° 2 De 1.500 a 2.000 c.	Dieta N° 3 De 2.000 a 2.500 c.
Glúcidos, 40 %	100 a 150 g.	150 a 200 g.	200 a 250 g.
Prótidos, 20 %	50 a 75 g.	75 a 100 g.	100 a 125 g.
Lípidos, 40 %	44 a 66 g.	66 a 88 g.	88 a 110 g.

CUADRO 12. Repartición de glúcidos, prótidos lípidos en dietas de distinto valor calórico.

Mujer de 35 años de 1.60 m. de altura y 80 kg. de peso pero **con poca actividad:**

$$\begin{array}{r}
 56 \text{ (peso ideal)} \times 20 = 1.120 \text{ calorías} \\
 \text{Corrección en menos por sexo y edad } 100 \quad " \\
 \hline
 1.020 \text{ calorías} \\
 \text{Agregar } 30 \% \text{ por poca actividad } 300 \quad " \\
 \hline
 \text{Total } 1.320 \text{ calorías}
 \end{array}$$

A esta mujer le indicaremos la dieta basal (pág. 151), suprimiendo la merienda.

Una vez fijado el requerimiento calórico se hará la distribución del total de calorías entre glúcidos, prótidos y lípidos.

Se tendrá en cuenta los siguientes principios:

La cantidad mínima de glúcidos será de 150 g. diarios, tratando de aproximarse lo más posible al 50 % del valor calórico total (VCT). En los jóvenes y adultos que realicen trabajos físicos activos, se dará una dieta con 250 g. de glúcidos.

La cantidad de prótidos será como mínimo de 1 g. por kilo de peso y en calorías del 15 al 20 % del VCT. No hay inconveniente en aumentar esa cantidad en personas jóvenes, llegando a los 2 g. por kg. de peso.

El aporte de lípidos se reducirá en los obesos y en los ancianos, manteniéndolo en 1 g. por kilo de peso. En los demás casos no será mayor del 40 % del VCT. Se preferirán los aceites a las grasas animales.

Se utilizarán como fuentes de glúcidos a los alimentos menos concentrados en ellos y a los más ricos en vitaminas y sales minerales (vegetales verdes, hortalizas, frutas).

la dieta según el momento evolutivo de la diabetes

Si se trata de una diabetes inicial, en un adulto obeso, se le indicará una dieta hipocalórica con 150 g. de glúcidos, controlando su resultado con el examen de orina y de la glucemia. En general, con dicha dieta, los síntomas diabéticos y la hiperglucemia y glucosuria reaccionan rápidamente. En este caso se continuará con el mismo régimen, aunque la glucemia se mantenga un poco por arriba de la normal. Si no hay mejoría y se trata de una persona con poca actividad, se puede reducir el valor calórico total y la cantidad de glúcidos a 120 g. Si aún así persiste la glucosuria, se recurrirá a las drogas orales hipoglucemiantes.

Cuando se trata de un diabético delgado, se indicará una dieta con 150 g. de glúcidos y un valor calórico de acuerdo a las normas fijadas anteriormente. Obteniendo resultado satisfactorio con mejoría clínica y humoral, y se consigue un aumento de peso, se continuará con la misma dieta. En caso contrario se ensayarán los hipoglucemiantes orales; fracasando ellos, se recurrirá al tratamiento insulínico.

En las diabetes no iniciales, pero mal controladas, se aplicarán las mismas normas que en los casos de comienzo reciente.

Si los pacientes ya son tratados con hipoglucemiantes orales o con insulina, se continuará esta terapia, corrigiendo los errores que existan en la dieta. Por lo común se consigue, además de la mejoría clínica, poder reducir las dosis de insulina y mismo suprimirla, si se trata de pacientes obesos.

la dieta según la **gravedad** de la diabetes y la tolerancia hidr carbonada

En las diabetes con desnutrición o que presenten cetonuria no se hará una restricción inicial brusca o muy marcada de los glúcidos, porque esto puede desencadenar la acidosis. Se indicará una dieta con 180 ó 200 g. de glúcidos y normocalórica para el peso ideal (pág. 138), dando, al mismo tiempo, dos o tres dosis diarias de insulina soluble o una dosis suficiente de insulina modificada (NPH o lenta).

Las dosis dependerán de la glucosuria total diaria. Esta se controlará en forma fraccionada y se dosificará la glucemia, en lo posible diariamente, modificando las dosis de insulina de acuerdo a los resultados de esos exámenes.

La dieta definitiva se establecerá una vez que se consiga estabilizar la diabetes y el peso del paciente. Recién entonces se podrá conocer la tolerancia hidr carbonada, es decir, la cantidad de glúcidos que el paciente puede metabolizar con su propia insulina y establecer definitivamente la dosis de insulina que será necesaria para mantenerlo aglucosúrico y colocarlo en condiciones de reintegrarse a su vida habitual.

Solamente la evolución permite establecer la gravedad de una diabetes del adulto. Enfermos que presentan una elevada glucosuria y gran adelgazamiento, pueden mejorar rápidamente con dieta e insulina, recuperando una buena tolerancia por los glúcidos y llegando, después de unos días, a poder prescindir de la insulina.

En los adultos delgados puede también observarse esa recuperación de la actividad insular, bajo la acción del régimen dietético y de la insulina, aunque posteriormente la tolerancia hidrocabonada disminuya, aumentando el requerimiento insulínico, lo que traduce un nuevo desfallecimiento del órgano insular.

Esa misma remisión de la diabetes al comienzo del tratamiento es frecuente en la diabetes infantil, como veremos más adelante.

la dieta en las **complicaciones** agudas

Ella se modificará adaptándose al tipo de complicación: infecciosa, quirúrgica o metabólica. En todos los casos en que el paciente no pueda ingerir sus alimentos habituales, se tratará de suministrar la misma cantidad de glúcidos en forma de líquidos azucarados, jugos de fruta, leche y las proteínas sólidas serán reemplazadas por preparados ricos en proteínas solubles. Si no se puede utilizar la vía oral se administrarán sueros glucosados o glucofisiológico por vía intravenosa (un litro cada ocho horas).

Al hablar más adelante de las complicaciones agudas, nos ocuparemos de las dietas indicadas en cada caso.

la **dieta** en las complicaciones crónicas

Los trastornos funcionales u orgánicos asociados a la diabetes, que la complican tardíamente y en forma crónica, exigen modificaciones de la dieta e indicaciones especiales en cada caso. Hablaremos de esas dietas en particular en los capítulos correspondientes.

COMPOSICION DE LOS ALIMENTOS Y SU VALORACION. La prescripción dietética no debe ser genérica y cualitativa, sino que debe fijar la cantidad precisa de los distintos alimentos que integran la dieta diaria, su distribución en las diversas comidas durante el día y la manera de reemplazar unos alimentos por otros para variar el menú. Eso exige el conocimiento, por el paciente y sus familiares, de la composición de los alimentos comunes y sus equivalencias. Con esos elementos el diabético no estará condenado a consumir diariamente el mismo menú y, en cambio, podrá variarlo, satisfaciendo sus deseos y sus apetencias tanto dentro como fuera de su hogar.

Una dieta bien balanceada debe contener alimentos pertenecientes a los seis grupos siguientes: 1) leche o sucedáneos, 2) feculentos, 3) prótidos, 4) hortalizas, 5) frutas y 6) grasas o aceites.

Damos a continuación una lista de alimentos pertenecientes a esos seis grupos, con su composición cada 100 g. y su medida o porciones respectivas.

Alimentos	Porciones	Glúcidos %	Prótidos %	Lípidos %
Grupo Nº 1: Leche y sucedáneos				
Leche de vaca	100 c.c.	5	3	3,5
Leche de vaca descrem.		5	3,5	0,2
Leche de vaca Yoghurt		9,4	9,4	7,2
Leche condensada		55,8	8	8,1
Crema doble		2,2	1,7	44,2
Grupo Nº 2: Feculentos				
Pan blanco	2 pancitos	55	10	1
Pan integral	3 rebanadas	50	10	1
Galleta marina	3 unidades	75	12	1
Fideos secos	½ taza	75	15	1
Fideos cocidos	½ taza	15	3	—
Arroz seco	4 cucharadas colmadas	80	7	1
Arroz cocido	½ taza	15	9	—
Harina de trigo	7 cucharadas colmadas	76	10	1
Harina maíz cocida	½ taza	14	2	—
Porotos secos cocidos	½ taza	18	2	—
Sémola	5 cucharadas colmadas	73	11	1
Papas	1 chica	16	2	—
Grupo Nº 3: Alimentos ricos en prótidos				
Vaca cruda flaca	1 bife chico	—	20	10
Ave	porción mediana	—	18	15
Cordero	1 chuleta pequeña	—	15	25
Pescado	porción mediana	—	18	1 a 5
Cerdo	1 costilla	—	14	35
Fiambres (mortadela)	3 tajadas finas	—	18	20
Queso cuartirolo		—	30	28
Queso mozzarella		—	24	19
Requesón o ricotta		—	12	6
Queso petit suisse		—	14,1	14
Queso gruyere		—	23	16
Queso chubut		—	25	24
Queso parmesano		—	32	24
Huevos	2 unidades	—	12	11

Grupo N° 4: Hortalizas

Con 3 % de glúcidos: lechugas, escarolas, berros, acelgas, espinacas, coles, apio, tomates, pepinos, berenjenas, rábanos, radichns, coliflor, espárragos y zapallitos.

Con 7 % de glúcidos aproximadamente: alcahuciles, arvejas frescas, cebolla, chauchas, zanahorias, zapallo, habas, remolachas y nabos.

Con 20 % de glúcidos: porotos de manteca, papas y choclos.

Grupo N° 5: Frutas

Con 5 a 7 % de glúcidos: sandía, melón, limón, frutilla, pomelo y limas.

Con 10 % de glúcidos: durazno, naranja, pera, manzana reineta, ananá, damasco y ciruela.

Con 15 % de glúcidos: manzana deliciosa y uva.

Con 20 % de glúcidos o más: bananas, higos, kakí y dátiles.

Grupo N° 6: Grasas

Incluye el aceite y las grasas de cerdo o vacuno. Contienen prácticamente un 100 % de lípidos. La manteca contiene 88 % de grasa y es preferible utiizarln cuando se quiere aumentar las grasas de la dieta, por su riqueza en vitamina A.

Como vemos, 100 g. de carne de vaca equivalen prácticamente con las otras carnes, salvo en lo referente a la calidad de sus albúminas y a su riqueza en grasas.

Cien gramos de carne pueden reemplazarse por 80 g. de queso o por tres huevos.

La composición química que hemos asignado a los alimentos precedentes es la aceptada por la Asociación Americana de la Diabetes y la Asociación Americana de Dietética; tiene principalmente en cuenta la porción utilizable de glúcidos.

TABLAS ALIMENTICIAS. Para la estructuración de estas tablas hemos utilizado las cifras contenidas en el libro "Venciendo la diabetes", de los doctores Staffieri, Cardonnet y Lencioni y las tablas científicas "Documenta Geigy" (5ª ed.).

ALIMENTOS VEGETALES

(Contenido en 100 g. de cantidad comestible)

	Proteínas	Glúcidos	Lípidos	Calorías
Frutas				
Ananá	0,4	12,2	0,2	47
Cerezas	1,1	14,6	0,4	60
Ciruelas	0,7	12,9	0,2	56
coco	4,2	12,8	34,0	351
Damasco	0,9	12,9	0,2	51
Dátiles	2,2	75	0,6	314
Durazno	0,8	11,8	0,2	47
Frutilla	0,8	8,1	0,6	41
Granada	0,6	10,6	0,2	59
Higos	1,2	16,1	0,4	65
Kakí	0,8	18,1	0,4	79
Guinda	1	11	0,5	52
Limón	0,9	8,7	0,6	45
Mandarina	0,7	5,9	0	26
Manzana dulce	0,3	15,0	0,4	38
Melón	0,8	3,6	0,1	15
Membrillo	0,3	12,1	0,1	50
Naranja	0,9	11,3	0,2	45
Pera	0,5	15,5	0,4	61
Plátano (banana)	1,3	24,0	0,4	94
Pomelo "grape-fruit"	0,5	5,5	0	24
Sandía	0,5	6,9	0,2	31
Uva	0,8	16,7	0,4	74
Fruta seca				
Almendras	18,6	19,6	54,1	640
Avellanas	12,7	18	60,9	671
Maní tostado	30,6	18,2	46,1	641
Castañas frescas	3,4	45,6	1,9	213
Nueces	15	15,6	64,4	602
Hortalizas				
Achicoria	1,7	4,1	0,2	20
Aleahueil	3	11,8	0,2	51
Apio (hojas)	1,1	4,3	0,2	20
Berros	0,7	3,7	0,05	22

	Proteínas	Glúcidos	Lípidos	Calorías
Cebolla	1,4	9	0,2	40
Coliflor	2,4	4,9	0,2	31
Espárragos	2,1	4,1	0,2	21
Espinacas	2,2	3,9	0,3	22
Guisantes (arvejas)	6,7	17	0,4	80
Guisantes en lata	3,4	12,9	0,4	69
Judías (porotos) frescos	2,4	7,6	0,2	35
Judías (porotos) secos	22	62,1	1,5	350
Judías (porotos) en lata	6	19	0,4	102
Lentejas (secas)	25,7	59,2	1	357
Lechuga	1,2	2,9	0,2	15
Nabo	2	5,6	0,3	33
Papas	2	19,1	0,1	85
Pimientos	1,2	5,3	0,2	24
Remolacha	1,6	9,6	0,1	33
Repollo	1,6	5,7	0,1	25
Soya (granos)	34,9	12	18,1	351
Tomates	1	4	0,3	23
Zanahoria	1,1	9,1	0,2	40
Zapallo	0,8	3,5	0,1	15

Cereales

Arroz (entero)	7,5	77,7	1,7	356
Arroz limpio	8,2	79,3	0,46	363
Avena (copos)	13,0	67,8	7,5	385
Harina de trigo	10,8	75,5	1,1	370
Harina de maíz	8,3	78	1,2	356
Garbanzos enteros	15,5	58,3	5,1	341
Fariña	10,2	75,2	0,6	347
Tapioca	0,6	86,4	0,2	350
Sémola	11,7	72,8	0,9	346

Pastas

Fideos secos	13	73,9	1,4	360
Fideos cocidos	2,6	17	0,2	80,2
Fideos al huevo	14,3	70,6	5	385
Pan blanco	8,5	52	2	260
Pan de Graham	8,9	52,1	1,8	266
Galleta marina	12,8	75,9	1,1	365
Grisines	12,5	72,6	0,2	342
Pan de gluten	25,1	28,9	3,8	250
Pan de maíz	9,1	52,8	2,9	263
Pan de centeno	8,7	47,9	0,6	332

ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

	Proteínas	Glúcidos	Lípidos	Colesterol	Calorías
Leche de vaca	3,30	4,59	4	0,11	71
Huevos (2)	12,8	0,7	11,5	0,46	158
Manteca	0,6	0,4	84	0,28	716
Queso quartirolo	18,9	0	22,1	0,14	164
Queso Gruyère	28,6	0	29,4	0,14	379
Carnes					
Carne de cerdo:					
Chuletas	14,6	0	32	0,10	346
Jamón cocido flaco . . .	30	0	6	0,10	174
Jamón semigraso	17,1	0	18	0,9	270
Carnero	18	0	17,5	0,07	230
Carne de vaca:					
Cuadril	15,5	0	31	0,15	341
Pulpa flaca	19,7	0	8	0,10	153
Costilla flaca	19	0	14	0,10	202
Sesos	10	0	8,3	2,36	115
Cocida	20,3	0	9	0	162
Asada plancha	25	0	5	0	145
Aves					
Gallina	16,4	0	31,5	0	349
Pollo	20	0	11	0,09	179
Embutidos					
Morcilla	14,8	0	34,6	—	371
Queso de cerdo	15	0	20,3	—	243
Salchichón	23,9	0	36,8	—	427
Salchichas de Viena . .	15,2	0	14,1	—	201
Pescados					
Atún cocido	27,7	0	11,8	—	217
Brótola	17,8	0	0,6	—	76
Corvina	21,4	0	0,5	—	90,1
Lenguado	14,9	0	0,5	—	64,1
Merluza	18,2	0	0,5	—	57,3
Pejerrey	18,6	0	1	—	83,2
Pescado cocido	21	0	2	—	102

BEBIDAS				
	Proteínas	Glúcidos	Alcohol	Calorías
Caña	—	—	40 %	250
Cerveza	0,6	4	4,4	50
Coca-Cola	0	11,3	—	45
Limonada	0	12	—	48
oporto	0,3	14	15	163
Ron	—	—	43,9	312
Sidra	—	1	5,2	41
Vino común seco	—	0,5	10	72
Ohampagne seco	—	1	11	81
Champagne dulce	—	10	11	111
Cognac	—	—	34	238
Whiskey	—	—	34	238

repartición de los alimentos en la dieta diaria

Los alimentos serán distribuidos en dos comidas principales, con un valor calórico cada una del 35 al 40 % del valor calórico total y un desayuno y una merienda con 10 ó 15 % del total de calorías.

Si el diabético no toma merienda en la tarde se darán 20 % de calorías en el desayuno y dos comidas con un valor calórico del 40 % cada una. En toda indicación dietética incluiremos 300 c.c. de leche y 200 a 300 g. de frutas con 10 % de glúcidos; 200 a 300 g. de vegetales del grupo C o sus equivalentes; 100 g. de pan; 30 ó 40 g. de fideos o equivalentes (para sopa). El resto de los glúcidos lo completaremos con las hortalizas del grupo B, ya que las del grupo A pueden ser utilizadas libremente por su escaso contenido en glúcidos. No utilizamos alimentos especiales para diabéticos, prefiriendo el pan, las galletas o las pastas comunes, lo que abarata el régimen y permite al diabético consumir los mismos alimentos de la mesa familiar.

Los alimentos protéidos serán las carnes, de preferencia las rojas. Ellas serán pesadas crudas, sin grasa y sin hueso.

Los huevos y el queso pueden completar la cantidad de protéidos permitidos en la dieta.

Para calcular las grasas, sumaremos las contenidas en la leche, la carne, el queso y los huevos, agregando el resto permitido en forma de aceite o manteca.

En las preparaciones culinarias se prescindirá de los platos complicados, en los cuales entren varios alimentos no equivalentes, por ejemplo: guisos de papas y arvejas; o porotos y arroz, etc. Se dará preferencia a los alimentos menos ricos en feculentos (vegetales del grupo B o C), ya que ellos tienen un mayor volumen y contribuyen mejor a saciar el apetito. Los excesos en glúcidos son menores con esos alimentos si se consumen

porciones mayores que las indicadas. Aconsejamos el uso de galletas o grisines en lugar del pan, porque tienen un tamaño y un peso poco variable y no necesitan ser pesados diariamente.

El diabético no puede comer libremente alimentos ricos en proteína porque ellos son una fuente endógena de glúcidos en el 58 % de su contenido protídico. Se puede, sin embargo, ser un poco tolerante y permitir un exceso de 50 g. de carne o equivalentes en cada comida.

Cuando se usan insulinas de acción prolongada, el exceso de proteínas puede evitar las hipoglucemias interprandiales, ya que la neoglucogenia, a expensas de esas proteínas, se realiza lejos de las horas de ingestión. De ahí que se aconseja, para prevenir la hipoglucemia nocturna, la ingestión de alimentos conteniendo glúcidos o prótidos de absorción más retardada.

El azúcar y los dulces serán totalmente suprimidos de la dieta, así como el consumo de bebidas azucaradas (refrescos o licores).

El sabor dulce puede ser obtenido con edulcorantes sintéticos (sacarina o ciclamato, que se venden bajo distintos nombres comerciales, etc.) tanto como para las bebidas y preparación de postres y helados. Existen bebidas refrescantes sin azúcar, lo mismo que compotas, mermeladas y chocolates preparados con sorbitol.

PREPARACION DEL MENU. El menú puede variarse sustituyendo los alimentos por los equivalentes que figuran en las listas o en las tablas que damos en otro lugar. Es así que el pan puede ser reemplazado por galletas de distinto tipo o galletitas saladas. La carne de vacuno por aves, pescado, cerdo, fiambres o embutidos, etc. La papa por arroz, fideos, harina de maíz, raviolos, capelettis, canelones, etc. Las verduras verdes pueden cambiarse entre ellas sin limitación, alternando las crudas con las cocidas.

El diabético puede, prácticamente, participar de la mesa familiar sin necesidad de utilizar preparaciones especiales. En su dieta están permitidos todos los condimentos y gustos aromáticos, pudiendo usarse las distintas salsas para aderezar las pastas, verduras y carnes. Las salsas blancas (velouté o bechamel) no aumentan casi los glúcidos de la dieta, por la pequeña cantidad de harina que entra en su preparación. Las carnes pueden consumirse asadas, a la plancha, a la parrilla, hervidas, fritas, guisadas o mezcladas en forma de pasteles o budines con las verduras, el huevo, la papa o el arroz; los bifés, con harina o a la milanesa, las croquetas, las albóndigas; son preparaciones culinarias -que permiten variar el menú y adaptarlo a los gustos del paciente.

Lo mismo podemos decir de la preparación de las verduras, que pueden ser consumidas crudas o cocidas, saltadas, guisadas o en tortilla.

Como postre se utilizará las frutas de estación, teniendo en cuenta su equivalencia en hidratos de carbono; se comerán crudas y también en compota, al horno, licuadas o en helados. También pueden prepararse postres con leche y huevo: flan, cremas, etc., endulzados con ciclamato.

PESO DE LOS ALIMENTOS. El uso de la balanza es indispensable, como ya dijimos, al iniciar el tratamiento, hasta que el diabético se acostumbra a valorar los alimentos comunes por su volumen (caso de una fruta o de la papa) o valiéndose de medidas domésticas (cucharas de sopa o de té, tazas, vasos). Damos a continuación la equivalencia en volumen y en gramos.

1 cuchara de té	equivale a	5 C.C.
1 cuchara de postre	" "	10 C.C.
1 cuchara de sopa	" "	15 C.C.
1 taza de café con leche . .	" "	200 a 250 C.C.
1 taza de té	" "	110 C.C.
1 vaso común	" "	200 C.C.
1 plato de sopa	" "	250 C.C.

Pesa 5 g.: 1 cucharada de té colmada de azúcar.

Pesan 10 g.: 1 cucharada soperá colmada de avena arrollada, harina de garbanzos, queso rallado o una cucharada de aceite.

Pesan 15 g.: 1 cucharada rasa soperá de sémola, arroz o pastines crudos o una cuchara colmada de harina de trigo, de arroz, de chuño, de lentejas, arvejas o de azúcar en polvo.

Pesan 20 g.: una cucharada soperá colmada de harina de maíz, lentejas o arvejas enteras.

Pesa 30 g.: una cucharada soperá colmada de arroz cocido.

Pesa 50 g.: una cucharada soperá colmada de puré de papas.

El arroz y los fideos aumentan tres veces de peso al ser cocidos, por el agua que absorben, equivaliendo, por ejemplo, 100 g. de arroz crudo a 300 g. de arroz cocido.

Las frutas se deben pesar peladas, lo mismo que la papa.

Las carnes pueden ser pesadas crudas o cocidas, recordando que con los distintos tipos de cocción varía el tenor en proteínas, que puede aumentar en un 15 al 30 %; es así que 150 g. de carne cruda equivalen a 100 g. de carne asada.

Para las aves flacas se descontará el 25 % en cualquier forma que se cocinen. Ejemplos: 100 g. de ave flaca cruda equivalen a 75 g. cocida; si es con huesos: 200 g. crudos equivalen a 80 g. cocidos sin hueso.

El pescado disminuye su peso en un 15 % cocido y en un 65 % si es con esqueleto. Ejemplo: 100 g. de pescado crudo, sin esqueleto, equivalen a 85 g. cocido; 200 g. en crudo, con esqueleto, equivalen a 70 g. cocidos, sin esqueleto.

Los vegetales se pesarán después de limpios y despojados de las partes no comestibles; 100 g. de vegetales crudos equivalen a un plato mediano, o a un plato chico de verduras cocidas y también a 100 g. de verduras cocidas.

Las papas no pierden nada de su peso si son hervidas, en cambio pierden un 30 % si son fritas. Ejemplo: 100 g. de papas crudas equivalen a 70 g. de fritas.

TABLA DE EQUIVALENTES.

Alimentos que equivalen a 20 g. de glúcidos aproximadamente.

Azúcar	20 g.
Pan blanco	40 g.
Galleta marina	30 g.
Boniatos	80 g.
Papas	100 g.
Choclos	100 g.
Arroz cocido (½ taza)	100 g.
Fideos cocidos	100 g.

Rabioles cocidos (20 unidades)	150 g.
Polenta	150 g.
Canelones (2 unidades)	200 g.
Hortalizas grupo B	200 g.
Habas, arvejas, porotos frescos (1/2 taza)	100 g.
Banana (1 fruta mediana)	100 g.
Frutas al 20 %	100 g.
Frutas al 10 %	200 g.
Frutas al 5 %	400 g.

Alimentos que contienen 20 g. de prótidos.

Carne magra	100 g.
Ave	100 g.
Cerdo (magro)	130 g.
Pescado	130 g.
Huevos	3 g.
Leche	750 g.
Queso Gruyere	80 g.
Queso quartiolo	100 g.
Queso ricotta	100 g.
Salame	100 g.
Salchicha	100 g.
Lentejas o arvejas secas	100 g.
Porotos secos	80 g.
Maní tostado	100 g.

Alimentos que contienen 20 g. de grasas.

Aceite	20 g.
Manteca	25 g.
Salsa mayonesa	25 g.
Crema doble	20 g.
Crema simple	100 g.

dietas basales

Quando se inicia el tratamiento, tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios, se indica un régimen o dieta de prueba con un contenido calórico inferior al que se utilizará después definitivamente. Esta dieta tiene por objeto limitar los glúcidos que el paciente ingería hasta ese momento y poder llegar a determinar la tolerancia hidrocabonada y, en consecuencia, discernir si la diabetes podrá ser tratada sólo con dieta o si será necesario agregar un tratamiento con drogas hipoglucemiantes o con insulina.

La dieta basal también se aplica en los casos de diabetes no recientes, pero que están mal controladas y requieren un reajuste dietético.

Damos a continuación una dieta de prueba que utilizamos en nuestra Policlínica, en diabéticos adultos sin cetonuria: Valor calórico: 1.600 calorías. Hidratos de carbono: 175 g. 45 % del valor calórico. Prótidos: 70 g. 17 % del valor calórico. Lípidos: 70 g. 40 % del valor calórico.

Desayuno.

	Leche (1 taza)	250 g.
(1)	Pan (½ pan chico)	20 g.
	Manteca (1 cucharadita)	5 g.
	Té o café.	

Almuerzo.

	Caldo (1 plato hondo)	250 g.
(2)	Sémola (1 cucharada rasa)	15 g.
(3)	Papas (1 papa mediana)	100 g.
(4)	Carne (cruda) (1 churrasco mediano) ...	150 g.
(5)	Verduras grupo A (1 plato mediano) ...	100 g.
(6)	Verduras grupo B (1 plato chico)	100 g.
	Huevo	1
	Aceite (1 cuchara sopera)	15 g.
(7)	Naranja (1 naranja mediana)	150 g.

Merienda.

Igual al desayuno.

Cena.

	Caldo	250 g.
(2)	Sémola	15 g.
(3)	Papas	100 g.
(5)	Verduras grupa A	100 g.
(6)	Verduras grupo B	100 g.
	Huevo	1
	Aceite	15 g.
(7)	Naranja	150 g.

Equivalentes.

(1)	Galleta marina (½ galleta)	15 g.
	Pan negro (1 rebanada gruesa)	25 g.
(2)	Arroz (1 cucharada rasa)	15 g.
	Pastines (1 cucharada rasa)	15 g.
(3)	Arroz o fideos cocidos (½ taza)	100 g.
(4)	Pollo sin hueso (1 porción mediana) ...	150 g.
	Pescado sin espinas (1 porción mediana)	170 g.
	Carne de cerdo flaca (1 porción mediana)	200 g.
(5)	Acelga, lechuga, espinaca, berro, escarola, coliflor, alcahucil, apio, repollo, tomate, za- pallito, radicha, radicheta.	
(6)	Chauchas, cebolla, zapallo, arvejas, poro- rotos, habas; todas crudas,	
(7)	Manzana reineta	180 g.
	Durazno	150 g.
	Pera	150 g.
	Cereza	110 g.
	Banana	75 g.
	Frutilla	225 g.
	Pomelo	200 g.
	Melón	300 g.
	Sandía	260 g.

Condimentos que pueden usarse libremente. Sal, ajo, perejil, tomillo, orégano, laurel, especias (canela, azafrán), vinagre.

Bebidas que pueden usarse libremente. Agua mineral, café, té, mate, refrescos con edulcorantes.

Observaciones. Los números entre paréntesis indican los alimentos equivalentes. La taza tomada como medida es de 250 c.c.

Tomando como base esta dieta se puede obtener una ración de 2.000 calorías y 220 g. de hidrato de carbono, aumentando todas las porciones en un 25 %.

tratamiento insulínico

La introducción de la insulina en la terapia de la diabetes constituyó una de las conquistas más trascendentes de la medicina en el siglo actual. Hemos señalado la repercusión demográfica en cuanto a la sobrevivencia de los diabéticos, pero el verdadero alcance del descubrimiento de la insulina se aprecia en la transformación operada en las condiciones nutritivas y biológicas de los diabéticos, que permiten que el niño que padece esa afección tenga un crecimiento y un desarrollo normal; que el joven y el adulto puedan realizar tareas normales y que la mujer tenga hijos sanos.

La insulina previene y evita la más temible complicación aguda de la diabetes: la acidosis y el coma diabético.

TIPOS DE INSULINA. Disponemos actualmente de tres tipos de insulina: soluble o de acción rápida, de acción retardada, de acción intermedia.

insulina soluble

Disponemos de dos clases de estas insulinas de acción rápida: una amorfa y otra cristalina. Esta última ofrece, por su pureza, mayor garantía de actividad y tolerancia que la insulina amorfa. Ambas son soluciones ácidas con un pH 3,0, transparentes, inyectables por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.

La insulina no debe ser utilizada por vía digestiva, pues es inactivada por las enzimas proteolíticas de los jugos digestivos.

La insulina es titulada en unidades de acuerdo a un padrón internacional que establece que un miligramo de cristales de insulina debe contener 25 unidades. Esa concentración puede variar ligeramente entre 24 y 26 unidades por miligramo.

El efecto de las insulinas solubles tiene una duración de seis a ocho horas, que varía con las dosis y vías de aplicación. Ese efecto es de comienzo inmediato. Drury y Greeley (1939) demostraron que la duración de la acción hipoglucemiante es proporcional al logaritmo de la dosis. Teóricamente, si una unidad tiene un efecto útil de cuatro horas, 10 U. durarán ocho horas, y 100 U., doce horas. Es preferible recurrir por eso

a dosis pequeñas repetidas a intervalos de cuatro a seis horas. Por comenzar su efecto inmediatamente después de la inyección, este tipo de insulina debe ser aplicado antes de las comidas o ser seguido de la ingestión de líquidos conteniendo hidratos de carbono.

insulina de acción retardada

La brevedad de la acción de las insulinas solubles indujo a los investigadores a preparar una insulina cuya reabsorción desde el lugar de la inyección se hiciera lentamente, prolongando así su duración y evitando el empleo de dosis repetidas durante el día. Hagedorn y colaboradores (1936) prepararon en Dinamarca, en 1936, una suspensión de protamina e insulina. La protamina es una proteína simple obtenida del esperma del salmón que, agregada a la insulina, forma una suspensión lechosa, de absorción retardada.

Posteriormente Scott y Fischer (1936) comprobaron que el zinc prolongaba la duración del efecto de esa suspensión

La PZI, en uso desde 1938, contiene 1,25 mg. de protamina y 0,2 mg. de zinc por 100 U., con un pH de 7,2.

El efecto de esta insulina comienza a las dos horas de la inyección y alcanza su acción máxima entre la octava y vigésima hora después de inyectada. Con dosis de 40 o más unidades el efecto se prolonga más de 24 horas. La PZI tiene una acción acumulativa en los días subsiguientes, por lo cual los resultados definitivos y la dosis de mantenimiento recién pueden ser conocidos a los cuatro o cinco días de iniciado el tratamiento. Esta insulina se inyecta antes del desayuno. Ella no controla totalmente los empujes hiperglucémicos postprandiales, por lo cual es conveniente repartir los glúcidos de la ración en cuatro a seis tomas en el día, dejando una de ellas para la hora de acostarse en previsión de posibles caídas hipoglucémicas durante la noche. Un método recomendable es repartir los glúcidos en la siguiente forma: desayuno, 10 %; almuerzo, 25 %; merienda, 15 %; cena, 40 % y 10 % al acostarse. Cuando no se consigue reducir la hiperglucemia y la glucosuria después del desayuno o del almuerzo, se puede recurrir a dosis de 10 a 15 U. de insulina soluble antes de esas comidas.

El examen fraccionado de la orina permite llegar con mayor seguridad a la determinación de la dosis más conveniente y a establecer las modificaciones necesarias en la distribución de los glúcidos. El examen fraccionado de la orina debe hacerse recogiendo por separado la orina desde el desayuno hasta el almuerzo, desde éste hasta la cena y después de la cena hasta el desayuno del día siguiente. Se dosifica la glucosa en cada una de esas muestras o se investiga con el reactivo de Benedict.

mezclas de insulina soluble y de PZI

Para evitar la aplicación de dosis simultáneas, separadas, de ambos tipos de insulina en los casos necesarios, Lawrence (1939) sugirió el uso de mezclas de ambas insulinas hechas en el momento de la inyección. Al realizar esta mezcla la protamina retarda la acción de una parte de la insulina soluble. Una mezcla de dos partes de insulina soluble con una parte de PZI tiene un efecto útil de 50 % de acción rápida y 50 % de acción retardada. Una mezcla de dos y una parte, respectivamente, tiene 66 % de acción rápida y 33 % de acción retardada; en cambio, una mezcla de tres partes de PZI y una parte de insulina tiene una acción retardada de un 90 % y sólo 10 % de acción inmediata.

Las mezclas de dos y una parte han sido las más empleadas y bien manejadas constituyen un procedimiento muy útil para el tratamiento de ciertas diabetes del niño o del joven, de difícil control. Ellas se adaptan a cualquier tipo de diabetes, pues variando las proporciones de las cantidades mezcladas se aumenta o disminuye el efecto rápido o retardado. Las mezclas exigen cuidados especiales en la técnica de su realización, ya que debe cargarse primero en la jeringa la insulina soluble y luego la retardada y debe tenerse gran precisión al aspirar ambas insulinas.

insulinas de acción intermedia

Hay varias clases de estas insulinas: globina, histona, NPH, insulina Surfen e insulinas semilenta y lenta. **Globina e histona insulina.** Tratando de mantener la acción rápida de una parte de la insulina se utilizaron otras proteínas simples que, junto con la insulina, dan suspensiones de acción intermedia. Las más empleadas son la histona y la globina. En Alemania se utiliza otro producto llamado Surfen, que retarda el efecto de la insulina, sin dar carácter lechoso al preparado.

La histona es obtenida del timo de cordero. La insulina histona tiene un 25 % de insulina libre, por lo cual su acción comienza poco después de la inyección y su efecto se prolonga de doce a dieciocho horas.

Reiner, Searle y Lang (1939) obtuvieron la globina insulina utilizando una proteína derivada de la hemoglobina. Es una solución acuosa, clara, que contiene 3 mg. de globina y 0,24 mg. de cloruro de zinc por 100 U. con un pH de 3,7. A semejanza de las mezclas de dos en uno de insulina y protamina, este preparado tiene 50 % de acción inmediata y 50 % de acción retardada. Inyectada antes del desayuno, su actividad máxima coincide con la comida del mediodía y sus horas inmediatas, disminuyendo después su efecto útil. Las diabetes de mediana intensidad son bien reguladas con una dosis única de globina insulina. Ella evita las reacciones hipoglucémicas nocturnas frecuentes con PZI. Los carbohidratos de la dieta deben ser distribuidos de modo de evitar la hiperglucemia nocturna.

insulina NPH

Los trabajos realizados por el Comité de Insulina de Toronto, con la cooperación de Hagedorn y sus colaboradores de Dinamarca, dieron por resultado la obtención de una suspensión de cristales de insulina conteniendo 0,50 mg. de protamina y 0,2 mg. de zinc por 100 U. Este preparado fue denominado NPH, sigla que deriva de N: neutra, P: protamina y H: Hagedorn. Fue puesta a la venta en 1949 y desde entonces ha tenido una difusión creciente, llegando a ser el tipo de insulina de mayor aplicación clínica (Peck y colaboradores, 1952; Rocca, 1951). Por tener una acción intermedia su efecto comienza poco después de ser inyectada y va en aumento progresivo, teniendo su período de máxima actividad entre la cuarta y la duodécima o décimoquinta hora de ser inyectada, según la dosis aplicada. Con dosis de 20 U. la duración de su efecto útil es de unas catorce horas; con 40 U. de dieciocho a veinte horas y con 60 U. puede sobrepasar las veinticuatro horas.

La NPH debe inyectarse unas cuatro horas antes del almuerzo, tomando el desayuno treinta minutos después de la inyección. Con dosis mayores de 40 U. se observan con frecuencia signos hipoglucémicos antes del al-

muerzo, por **10** cual, en esos casos, conviene intercalar una pequeña colación entre el desayuno y el almuerzo. La hipoglucemia puede producirse o volverse a observar antes de la cena o en la madrugada. La distribución más conveniente de los glúcidos, utilizando esta insulina, es la siguiente: 15 % en el desayuno, 40 % en el almuerzo, 10 % en la merienda, 25 % en la cena y 10 % antes de acostarse. Esta última colación se dará en los casos en que se aplican dosis mayores de 50 U. Con la insulina NPH se obtiene un control excelente de la diabetes en los casos en que el requerimiento insulínico oscila entre 30 y 80 U. diarias. Ella produce los mismos resultados en todos los tipos de diabetes, tanto en el niño como en el adulto. Las dosis medianas de 30 a 40 U, se adaptan a nuestro hábito de hacer la comida principal a mediodía, reemplazando la cena por una comida ligera. En los casos en que no se consigue un control satisfactorio, por persistir una glucosuria elevada, debe hacerse un estudio fraccionado de la orina, dosificando, si es posible, al mismo tiempo la glucemia en distintos momentos del nictómetro. Se puede apreciar así el modo de actuar la insulina y el momento en que la glucemia y la glucosuria se acentúan. Se comprueba de este modo la existencia de tres tipos de respuesta a una misma dosis de insulina NPH. El tipo A tiene un perfil cóncavo con descenso diurno y aumento nocturno de la glucemia. La glucosuria disminuye o no existe durante el día, pero aparece durante la noche. En el tipo B hay un buen control de la glucemia y la glucosuria es escasa o no existe en los distintos momentos del nictómetro.

En el tipo C la acción de la insulina es insuficiente durante el día y puede provocar en cambio hipoglucemia durante la noche o en la madrugada. La glucosuria se observa antes del almuerzo o en horas de la tarde. En el tipo A se puede corregir la curva glucémica aumentando los glúcidos en el desayuno y en el almuerzo y disminuyéndolos en la cena o dando un refuerzo de insulina NPH de 15 a 20 U. antes de la cena.

La dosis matinal no debe exceder en esos casos de 50' U. para evitar la hipoglucemia diurna. En el tipo B se pueden producir pequeñas glucosurias y elevaciones discretas de la glucemia después de las comidas principales, pero ellas pueden corregirse disminuyendo los glúcidos en esas comidas. El tipo C es más raro y exige un refuerzo de insulina común junto con la inyección matinal o antes del almuerzo.

suspensiones de insulina con zinc

Los investigadores daneses del Laboratorio Novo han preparado otro grupo de tres tipos de insulinas, procurando una mejor respuesta en los diversos casos de diabetes que se observan en clínica.

Los trabajos de Hallas Möller (1952) y sus colaboradores están basados en la observación de que el zinc prolonga la acción de la insulina cristalina sin el agregado de agentes modificadores como la protamina, globina, Surfén, etc., siempre que se utilice iones acetato en lugar del fosfato como sustancia tampón. Si los cristales de insulina-zinc son suspendidos en una solución con acetato, ellos son estables a un pH entre 4,3 y 8, mientras que si se utiliza el fosfato, al ser inyectada la insulina, el zinc precipita como fosfato de zinc y los cristales de insulina se disuelven de inmediato, desapareciendo así el efecto retardado. La duración del efecto de estas suspensiones de insulina depende del tamaño de los cris-

tales de insulina-zinc. Los autores daneses utilizan una suspensión de cristales con 2 mg. de zinc cada mil unidades, la cual tiene un efecto hipoglucémico de treinta o más horas de duración. Es la llamada insulina ultralenta. Otra suspensión contiene partículas más pequeñas de insulina cristalina, en estado amorfo, con la misma cantidad de zinc y su efecto dura de doce a catorce horas, comenzando inmediatamente después de inyectada. Es la insulina semilenta. Ambas preparaciones son estables al pH del organismo y pueden ser mezcladas en proporciones variables para obtener efectos de distinta duración. Una mezcla de 70 % de insulina ultralenta y 30 % de semilenta constituye la insulina "lenta", que tiene un efecto hipoglucemiante de veinticuatro horas de duración. A igualdad de dosis puede reemplazar a la NPH en aquellos tipos de diabetes con perfil glucémico de tipo C, por poseer un efecto un poco más prolongado que ella, combatiendo mejor la hiperglucemia nocturna en esos casos. Puede reemplazar a la PZI, poseyendo sobre ésta la ventaja de una acción inicial más rápida y marcada. El hecho que no tenga protamina en su composición, evita los trastornos alérgicos que esa proteína provoca en algunos diabéticos (Stowers, J. M. y Nabarrió, J. N. D., 1955). Otra ventaja de estas suspensiones es que la duración de su efecto puede ser adaptada a los distintos tipos de diabetes, añadiendo a la insulina lenta pequeñas cantidades de semilenta, cuando se quiere aumentar su acción inicial o de ultralenta, si se quiere obtener un efecto más prolongado. Desde luego que en los pacientes bien controlados con PZI o con NPH no se justifica el cambio por las suspensiones de zinc-insulina. En nuestro país la insulina lenta no ha podido desplazar a la NPH, pese a sus aparentes ventajas.

INDICACIONES Y APLICACION DEL TRATAMIENTO INSULINICO.

Las insulinas de acción rápida pueden ser necesarias en todos los diabéticos, pero solamente en forma transitoria en las emergencias o circunstancias que diremos más adelante. Su aplicación permanente no se justifica, ya que disponemos de los otros tipos de insulina de mayor duración, que permiten un buen control de la diabetes con una sola inyección diaria. Hay, sin embargo, casos excepcionales que obligan a utilizar las insulinas solubles en forma habitual.

Las insulinas de acción retardada o intermedia deben ser aplicadas en aquellas diabetes que no pueden ser controladas con el régimen dietético o con éste y con hipoglucemiantes orales. El uso de la insulina es indispensable en menos del 30 % de los diabéticos, siempre que se aplique estrictamente el régimen dietético de acuerdo a los principios enunciados en el capítulo correspondiente.

INSULINAS SOLUBLES. Deben ser aplicadas: En la acidosis diabética. En la iniciación del tratamiento en las diabetes severas. En las diabetes descompensadas por: a) estados infecciosos, b) afecciones quirúrgicas. En el postoperatorio de intervenciones graves. En el embarazo de la mujer diabética.

La acidosis diabética es la indicación más urgente e indispensable de la insulina soluble; sus resultados son espectacularmente dramáticos, ya que con ella se salva en pocas horas la vida del paciente. Las dosis y el ritmo horario son indicados en el capítulo en que se estudia esa complicación. Las indicaciones en las otras emergencias agudas o transitorias las daremos también en los capítulos correspondientes. En las diabetes graves del adulto o del joven, con cetonuria y desnutrición, la

insulina soluble permite llegar rápidamente a la estabilización de la diabetes. Se indicará un régimen dietético de prueba, de acuerdo a las normas dadas anteriormente. Al mismo tiempo se aplicarán 10 a 15 U. de insulina antes del desayuno y 15 ó 20 U. antes del almuerzo o la cena, controlando la glucosa en la orina antes de cada inyección. La glucosuria dará la pauta para las dosis de insulina que deben ser aplicadas en los días siguientes. Se aumentarán o disminuirán dichas dosis hasta conseguir reducir la glucosuria. Se controlará entonces la glucemia y, una vez obtenida la estabilización de la diabetes, se pasará a la insulina NPH o PZI.

Fuera de las emergencias agudas no se justifica el uso de las insulinas solubles en el tratamiento habitual de la diabetes. Es un grave error tratar la diabetes con una sola dosis diaria de insulina soluble, ya que por su corta duración se expone al enfermo a un mal control de su afección durante el resto del nictémetro. En casos poco frecuentes, en los cuales no se consigue mantener un control de la diabetes con una dosis de insulina de acción retardada o intermedia, puede ser necesario la aplicación de dosis complementarias de insulina soluble antes de una o de ambas comidas principales.

INSULINAS DE ACCION RETARDADA O INTERMEDIA. Hasta el advenimiento de los hipoglucemiantes orales, los diabéticos tratados con insulina excedían del 50 % del total de los mismos, aunque no todos la necesitaban en forma indispensable. Muchos son individuos obesos que, por no hacer un régimen hipocalórico correcto, necesitaban insulina para compensar su diabetes. Un porcentaje importante ha sustituido la insulina por las sulfadrogas, pero en aquéllos con diabetes de larga duración, o que han recibido insulina durante muchos años, la terapia oral no da resultados favorables. Dividimos los diabéticos tratados con insulina en tres grupos.

Grupo 1. Está constituido por aquellos diabéticos que tienen una producción endógena de insulina muy limitada y una tolerancia hidrocarbonada incompatible con una actividad normal.

Este grupo constituye el 20 % del total de los diabéticos y en él se involucran los casos con comienzo en la infancia, en la pubertad y en la adolescencia, los diabéticos adultos delgados con desnutrición y tendencia a la cetoacidosis. Todos estos casos tienen sensibilidad insulínica marcada y el requerimiento insulínico es, en general, alto. En estos pacientes, si se ha iniciado el tratamiento con insulina soluble se reemplazará ésta por insulina de acción intermedia (NPH o lenta), inyectando 80 % de la dosis diaria con la cual se consiguió la estabilización de la diabetes. En los días siguientes se controlará la glucosuria con el reactivo de Benedict antes del desayuno, almuerzo y cena. Se aumentará 5 U. la dosis aplicada si se comprueba una reacción positiva mediana o intensa en todas las muestras y se continuará aumentando la dosis en la misma proporción cada dos o tres días, hasta obtener la aglucosuria en todas o, por lo menos, en dos de las muestras. Si hay persistencia de glucosuria intensa en la primera muestra e hiperglucemia en ayunas, se disminuirán los glúcidos de la cena o se dará una dosis complementaria, antes de esta última, de la misma insulina. Si la reacción positiva corresponde a la segunda muestra se pueden añadir 10 U. de insulina soluble a la dosis de NPH dada antes del desayuno. Si es la tercera muestra la que presenta un resultado positivo, se disminuirán los glúcidos del almuerzo o se suprimirá la merienda. Si se comienza el tratamiento

con insulina NPH la dosis inicial dependerá de la glucosa eliminada en las 24 horas después de aplicar estrictamente el régimen de prueba durante varios días.

Se medirá entonces la orina de las 24 horas, dosificando en ella la glucosa e investigando, al mismo tiempo, la glucemia. Se dará una unidad de insulina por cada dos gramos de glucosa eliminada; controlando diariamente y en forma fraccionada la glucosuria, se apreciará si se debe aumentar o disminuir la dosis de insulina. También se puede iniciar el tratamiento con una dosis mediana de 30 ó 40 U., la cual será aumentada o disminuida según el resultado del control de la orina y de la glucemia. Es probable que después de unos días de tratamiento aumente la tolerancia por los glúcidos y disminuya el requerimiento de insulina; se reducirá entonces la dosis diaria en 5 o en 10 U., tratando de mantener al paciente libre de fenómenos hipoglucémicos. Si el diabético no ha recuperado el peso normal es preferible continuar con la misma dosis de insulina y aumentar los glúcidos de la ración. En ningún caso se debe modificar simultáneamente ambos medios terapéuticos: el régimen y la dosis de insulina, porque entonces no se puede obtener un buen equilibrio metabólico. Se admite que el diabético está bien controlado si ha obtenido un peso normal y se mantiene con una glucosuria total diaria de menos de 20 g. y con una glucemia que no exceda en ningún momento de 1,80 g. Es conveniente realizar dosificaciones de la glucemia dos horas después de las comidas principales, además de la dosificación en ayunas, para conocer con mayor exactitud el control obtenido con la dosis de insulina aplicada.

Los diabéticos de este grupo no deben suprimir bruscamente el uso de la insulina, pues sus reservas de insulina endógena son prácticamente nulas. Tienen por ello una marcada tendencia a la cetonuria y a la cetoacidosis y su diabetes se descompensa fácilmente por el abandono de la insulina, infecciones, preocupaciones, emociones y cualquier otro factor de tensión, o por desarreglos alimentarios.

Diabetes inestables ("Brittle diabetes"). Dentro de este grupo y especialmente en la diabetes juvenil, se encuentran estos casos caracterizados por la variabilidad de la glucemia cuando son tratados con una dosis única de PZI o NPH. Tanto los empujes hiperglucémicos, como las caídas hipoglucémicas, pueden sobrevenir bruscamente en distintos momentos del día. Para evitar esos incidentes se preconiza, en estos casos, aplicar una dosis matinal del 50 % de la dosis diaria de la insulina retardada o de acción intermedia y el otro 50 % en dosis fraccionadas de insulina soluble, antes de las comidas principales. Las biguanidas asociadas a la PZI o a la NPH han dado buen resultado en estos casos, evitando los descensos bruscos de la glucemia provocados por dosis altas de aquellas insulinas. El uso de los glucocorticoides, actuando por un mecanismo no bien conocido, ha contribuido a equilibrar algunos de estos pacientes, tan difíciles de tratar.

El grupo 2 está integrado por adultos de tipo asténico, de peso normal o subnormal, con limitada tolerancia por los glúcidos y por sujetos con discreto aumento de peso, pero que realizan tareas que requieren un régimen calórico más elevado.

En estos pacientes el régimen dietético mantiene una glucosuria moderada con hiperglucemia de más de 2 g. en ayunas. Las drogas hipoglucemiantes no permiten obtener un buen control de la diabetes. El requerimiento insulínico se determina como en el grupo anterior, basándose en la glucosa eliminada en las veinticuatro horas después de haber

aplicado un régimen de prueba con un aporte suficiente en glúcidos y de valor calórico compatible con la situación y las condiciones del paciente. Si el requerimiento insulínico no es mayor de 30 U. se puede utilizar la PZI porque ella cubre las necesidades básicas de insulina durante las veinticuatro horas. Haciendo una buena distribución de los glúcidos se puede evitar una elevación exagerada de la glucemia prandial y la glucosuria consecutiva. Si la glucemia en ayunas es poco elevada, pero persiste una glucosuria diurna de más de 20 g. se recurre a la NPH o lenta, como ya se explicó anteriormente. En general estos diabéticos se compensan con menos de 50 U. diarias. Tienen la misma reactividad insulínica que los del grupo anterior y hacen también empujes de cetoacidosis, si se interrumpe el tratamiento insulínico.

El **grupo 3** estaría constituido por los diabéticos adultos, obesos, con comienzo de la diabetes en la madurez, que no hacen régimen dietético estricto, lo que les mantiene la diabetes mal controlada, así como su obesidad. El tratamiento dietético aisladamente y las drogas hipoglucemiantes, fracasan por falta de cooperación en la realización del tratamiento. Constituyen un alto porcentaje de la clientela de las policlínicas y consultorios privados. La diabetes está generalmente descompensada y los exámenes acusan cifras elevadas de glucemia y glucosuria. El médico indica tratamiento insulínico, sabiendo que podría prescindirse de la insulina, ante el temor de que el paciente sufra los peligros de una diabetes mal controlada. Este grupo de diabéticos tiene, en general, una buena tolerancia por los glúcidos y una sensibilidad disminuída para la insulina exógena. Falta (1940) los clasificó como diabéticos con reactividad insulínica disminuída y atribuyó esa característica a la influencia predominante de los factores contrarreguladores. Las pruebas con insulina intravenosa permiten reconocer el grado de sensibilidad insulínica. Radoslav propuso, en 1924, una prueba de reactividad inyectando insulina por vía subcutánea y determinando la glucemia a intervalos regulares. Posteriormente se utilizó la vía intravenosa, dando un décimo de unidad por kilo de peso y dosificando la glucemia cada quince minutos durante dos horas. En los casos sensibles a la insulina el descenso de la glucemia alcanza su nivel más bajo entre los quince y treinta minutos, disminuyendo la cifra inicial más de un 30 %. Si la sensibilidad a la insulina está disminuída, el descenso de la glucemia es poco marcado y se produce a los sesenta minutos o más tardíamente.

En los casos menos sensibles a la insulina la glucemia se mantiene casi inalterable durante la prueba.

En un alto porcentaje de diabéticos pertenecientes al tipo más común (obesos, mujeres en la edad crítica, hombres después de la cincuentena) la gráfica obtenida revela una reactividad moderada o disminuída. Ellos no hacen nunca hipoglucemia durante la prueba, pues el desnivel. no es muy acentuado, llegando a su mínimo entre los sesenta y ciento veinte minutos. Como test clínico estas pruebas permiten comprobar el comportamiento de los diabéticos frente a la insulina y diferenciar **los** casos, en que el elevado requerimiento insulínico es por un déficit insular grave, de aquéllos otros en que se debe a factores extrapancreáticos. No todos los diabéticos con reactividad disminuída necesitan tratamiento insulínico. En los casos moderados, especialmente en los obesos, puede obtenerse la aglucosuria con la dieta basal sin necesidad de insulina, aunque la glucemia en ayunas se mantenga elevada. La prueba insulínica está sujeta a las mismas objeciones que la prueba de tolerancia a

la glucosa. Al inyectar insulina se pone en juego el mecanismo gluco-rregulador, pero en sentido inverso a lo que sucede con la prueba de tolerancia a la glucosa. El hígado moviliza sus reservas de glucógeno para contrarrestar la acción de la insulina.

La respuesta de la insulina en los diabéticos puede estar alterada por los mismos factores que en los no diabéticos: hiponutrición, ejercicios físicos, convalecencia de las enfermedades infecciosas, afecciones endocrinas, etc., que aumentan la sensibilidad a la insulina.

En cambio, la sensibilidad insulínica está disminuida en la obesidad de tipo pletórico y en las endocrinopatías con hiperfunción de la hipófisis o de la suprarrenal.

En la diabetes a comienzo en la madurez, los factores que disminuyen la sensibilidad a la insulina exógena actúan también sobre la insulina endógena, y explican porqué, aunque la producción del páncreas insular no esté muy disminuída, existe un déficit de insulina disponible por los tejidos.

Sin embargo, la mayoría de estos pacientes conservan una moderada tolerancia a la glucosa, lo que les permite mantenerse aglucosúricos con un régimen hipocalórico sin necesidad de insulina. Es frecuente la observación de diabéticos obesos de larga evolución que, por haber pasado un prolongado período sin un tratamiento correcto, acaban por necesitar la aplicación de insulina. Muchos de ellos se inyectan de 60 a 80 U. diarias de insulina NPH o lenta y aún con esa dosis mantienen glucosurias e hiperglucemias elevadas.

Insistiendo en el tratamiento dietético e insulínico se consigue poder disminuir, después de un tiempo, las dosis de insulina y compensar la diabetes aun sin ella.

CAMBIOS DE TIPO DE INSULINA. Si se ha iniciado el tratamiento con insulina cristalina, la dosis total de ésta se puede reemplazar por una dosis 20 % menor de insulina de acción retardada o intermedia, aumentando después, si es necesario, la dosis de estas últimas, tal como lo indicamos anteriormente.

La situación contraria puede plantearse fuera de los casos de acidosis diabética, en otras emergencias que puedan descompensar la diabetes o que obliguen a indicaciones dietéticas especiales.

En el pre y postoperatorio, durante enfermedades infecciosas, en las afecciones agudas abdominales con repercusión gastrointestinal, etc., el uso de la insulina soluble en dosis repetidas ofrece mayores garantías en cuanto a un buen control de la diabetes y a la prevención de la hipoglucemia.

Según la tolerancia digestiva y glucídica se determinará el ritmo y las dosis en que se aplicará la insulina, orientándose con los exámenes fraccionados de la orina.

El cambio de insulina de acción retardada por otra de acción intermedia o viceversa, puede realizarse sin mayores inconvenientes. Es posible que obligue a modificar la distribución de glúcidos de la dieta, adaptándola a la distinta modalidad en el comienzo y la duración del efecto de esas insulinas.

No es raro observar diferencia en los resultados al realizar cambios en la clase o, a veces, en la marca de insulina, con aumento o disminución del requerimiento de esta hormona.

Esas diferencias se deben a factores tisulares que influyen en la reabsorción de la insulina. La sustitución de una insulina por otra de dis-

tinta concentración. es una causa frecuente, sea de descompensación de la diabetes, sea de producción de accidentes hipoglucémicos, según que se cambie una insulina de mayor concentración (80 U. c.c.) por otra menos concentrada (40 U. c.c.) o que se realice el cambio contrario dando, al aplicarla, el mismo volumen de la inyección.

factores que actúan sobre la insulina

FIJADORES DE LA INSULINA. La utilización de insulina marcada con iodo radioactivo 131 ha permitido estudiar el destino de esa hormona en los tejidos. En los sujetos normales y en los diabéticos que no habían sido tratados con insulina, la desaparición se hace en condiciones similares. En cambio, en los diabéticos que han recibido insulina por lo menos durante tres meses, la duración de la insulina marcada es más prolongada. Lo mismo se comprobó en pacientes esquizofrénicos que recibieron tratamiento prolongado con coma insulínico.

El estudio cromatográfico o electroforético realizado por Berson y Yalow (1959) en el plasma de esos pacientes, permitió comprobar que la insulina marcada se une a las globulinas en los sujetos tratados previamente y permanece libre en los demás casos. En esos trazados la insulina I^{131} se desplaza y aparece unida con las beta y gammaglobulina. Esta fijación constituye un complejo insulina-anticuerpo que preserva a esta hormona de su destrucción por la insulina y otras enzimas proteolíticas, aumentando su sobrevida. La insulina fijada a las globulinas no es utilizada por los tejidos hasta que no queda liberada de esa unión. Este proceso no inactiva la insulina, sino que solamente retarda su destrucción y su utilización en el organismo.

La capacidad de fijación de la insulina por las globulinas no excede de 10 U. por litro de plasma en la diabetes común, pero puede llegar hasta 500 U. en casos de insulinoresistencia. Cuando la cantidad de insulina inyectada excede la capacidad de fijación, el exceso es utilizado libremente. La capacidad indicada de fijación de la insulina es muy superior a la insulina que se encuentra normalmente en la sangre circulante.

El proceso de fijación y disociación de la insulina con las globulinas se produce en parte rápidamente, 20 a 30 % por minuto; en parte más lentamente, a un ritmo de 20 a 30 % por hora. La fijación de una parte de la insulina inyectada puede producir una aparente 'insensibilidad a la insulina y por otro lado la disociación tardía puede explicar ciertas hipoglucemias muy alejadas del momento de la aplicación de la insulina común.

Referiremos brevemente la observación de una paciente que recibía 30 U. de insulina NPH en días alternos desde hacía unos meses. Al día siguiente de una inyección fue internada en horas de la tarde con una hipoglucemia y en estado de obnubilación marcada; tenía en ese momento una glucemia de 0,70 g. Se le hizo tratamiento con un litro de suero glucosado isotónico. Al día siguiente la enferma hizo una nueva crisis hipoglucémica, con una glucemia de 0,65 g. que requirió también la aplicación de suero glucosado; la glucemia se mantuvo normal a las veinticuatro horas, pese a recibir una cantidad abundante de glúcidos. En los días siguientes la diabetes se acentuó considerablemente, teniendo que recurrirse a tres inyecciones diarias de insulina para obtener su compensación.

Se ha planteado la interrogante de si los anticuerpos fijadores de insulina se formarían también con la insulina endógena. Datos experimentales parecían demostrar (Arquila y Stavytsky, 1956) que dichos anticuerpos se forman solamente con insulinas exógenas, aunque sean provenientes de animales de la misma especie, lo que sugería que en el proceso de extracción de insulina se producen modificaciones moleculares que la hacen diferir de la de origen endógeno y que podrían explicar las propiedades antigénicas de la insulina cristalizada (Derot y col., 1960). Sin embargo, los trabajos de Gundersen (1962) y Antoniades (1961), a los cuales hemos hecho referencia, sugieren que la insulina endógena se encuentra en la sangre, en parte libre y en parte unida a una proteína básica.

En los sujetos normales en ayunas la mayor parte de la insulina estaría en forma combinada, y se disociaría fácilmente con el aumento de la glucosa sanguínea.

En el diabético la disociación es más difícil y tardía.

La insulina combinada con la proteína es inactiva "in vitro" en el músculo diafragma, mientras que conserva su actividad en el tejido adiposo del epidídimo de la rata, porque tiene la propiedad de liberar la insulina.

ANTIINSULINICOS E INHIBIDORES DE LA INSULINA. El capítulo de los antagonistas de la insulina no está aún bien aclarado; la insulina es destruida en un plazo relativamente breve por enzimas proteolíticas que disocian su molécula. Una de ellas, la insulinasasa, fue aislada por Mirsky y col. (1949). Se encuentra en mayor cantidad en el hígado, pero ha sido señalada en distintos órganos y tejidos. Ella actúa a nivel de los sulfhidrilos que unen las dos cadenas de ácidos aminados de la molécula de insulina, separándolas.

Los inhibidores de la insulina son sustancias que impiden que ella desenvuelva su acción, sin destruirla. Ellos pueden actuar directa o indirectamente. Un inhibidor directo es el reconocido por Vallance Owen y col. (1958), del cual nos ocupamos en el capítulo III, él existe en el plasma normal y en el de los diabéticos.

En la acidosis diabética, Field (1956) comprobó la aparición de un inhibidor de la insulina unido a la globulina alfa₂, el cual impediría la acción de la insulina a nivel de las células. Su formación depende de la presencia de la hormona somatotrófica y de los esteroides corticoadrenales. Taylor, Vargas y Randle (1960) han conseguido aislar un inhibidor indirecto en la fracción alfa₂ de las globulinas del plasma de sujetos normales y en acromegálicos. Ese factor, cuya producción depende también de la hormona de crecimiento, reduce el consumo de glucosa "in vitro", tanto en el diafragma de la rata como en el tejido adiposo del epidídimo. Actúa en ausencia de insulina o disminuye la acción de esta hormona. Es un competidor más que un verdadero inhibidor de la insulina. Si se confirma la presencia del inhibidor alfa₂ en el plasma de los diabéticos en cantidades superiores a las normales, constituiría un nuevo mecanismo patogénico que podría explicar la producción de la diabetes en aquellos casos en que exista un aumento de la actividad hipofisaria (diabetes puberal, del embarazo, acromegálica y del climaterio).

RESISTENCIA A LA INSULINA. El requerimiento insulínico aumenta en circunstancias variadas, como las infecciones, la acidosis, los traumatismos quirúrgicos y en general por todas las causas stressantes. Entre éstas, las emociones, las preocupaciones y los disgustos, constituyen motivos muy frecuentes de descompensación o acentuación del trastorno

diabético, pudiendo conducir a la cetoacidosis. Ese trastorno se corrige al desaparecer la causa y el requerimiento insulínico vuelve a su nivel anterior. Es excepcional que en esas condiciones, salvo en la acidosis, se necesiten más de 150 U. diarias de insulina.

Debemos distinguir entre disminución de la sensibilidad a la insulina y la insulinoresistencia. Lo primero se puede comprobar, como ya señalamos anteriormente, en afecciones endocrinas con aumento de los factores hiperglucemiantes o antiinsulínicos, así como en la diabetes climatérica.

Se habla de resistencia a la insulina cuando se necesita más de 200 U. diarias, en forma prolongada, para compensar la diabetes.

En casos de insulinoresistencia se ha comprobado la existencia de anticuerpos en el plasma; cuando se inyecta el suero de esos pacientes en conejos se impide en ellos la acción hipoglucemiante de la insulina. Estos anticuerpos antiinsulínicos residen en las albúminas séricas y su actividad depende también de la hipófisis.

Se admite que esos anticuerpos tienen carácter específico para las insulinas de determinada especie, ya que la resistencia a la insulina bovina puede ser vencida con insulina de cerdo o viceversa. Por otra parte, los anticuerpos contra las insulinas exógenas no parecen inhibir la insulina endógena. No se conoce la causa del desarrollo de la insulinoresistencia, fenómeno que se observa raramente. Si la insulina exógena tuviera poder antigénico, la resistencia a la insulina se observaría mucho más frecuentemente. El comienzo brusco y la duración transitoria de la mayoría de las insulinoresistencias indica que hay alguna otra causa de esa resistencia, que la simple reacción inmunológica.

Se ha señalado una concentración elevada de insulina circulante coexistiendo con marcada resistencia insulínica.

El tratamiento con ACTH o cortisona mejora, en algunos casos, la insulinoresistencia, favoreciendo la disociación del complejo insulina-anticuerpos o impidiendo la formación de estos últimos.

En el caso que relatamos, al hablar de nefropatía en diabéticos, el paciente hizo una insulinoresistencia, con persistencia de poliuria, hiperglucemia y elevada glucosuria, pese a recibir de 220 a 280 U. diarias de diversos tipos de insulina. Esa situación, que se prolongó unas tres semanas, cedió posteriormente con 15 mg. de prednisona diarios.

manejo y aplicación de la **insulina**

La aplicación correcta de la insulina exige ciertos conocimientos básicos sobre la acción de las diversas insulinas, el manejo de la jeringa, sitio donde inyectarla y las reacciones hipoglucémicas que puede provocar.

La insulina es un producto activo que requiere una cuidadosa dosificación. Se debe educar al paciente para que sea él mismo el que se inyecte la insulina, disponiendo para ello de los elementos necesarios: jeringa y agujas. Además, para controlar el tratamiento, dominará el manejo de los reactivos para el examen cualitativo urinario.

ACCION DE LAS DIVERSAS INSULINAS. Debe evitarse la confusión de las insulinas solubles de acción inmediata, con las insulinas de acción prolongada, error que puede ser de graves consecuencias. El aspecto lechoso de estas últimas no favorece a la confusión, pero ese aspecto des-

aparece con el reposo, pues la suspensión se sedimenta en el fondo del frasco. Antes de usar esas insulinas el frasco debe ser agitado suavemente para conseguir una emulsión uniforme.

No debe inyectarse la insulina retardada PZI o las de acción intermedia NPH o lenta, antes del almuerzo o de la cena, cosa que algunos médicos indican, olvidando su manera de actuar.

Los preparados comerciales tienen dos tipos de concentración: 40 U. por c.c. y 80 U. por c.c. Es conveniente utilizar el primer tipo cuando la dosis aplicada no excede de 40 U. Si se indica dosis mayores es preferible aplicar las insulinas con 80 U. por c.c. El uso indistinto o el cambio de un tipo por otro puede conducir a errores, sea duplicando la dosis habitual o, al contrario, reduciéndola a la mitad, si la persona que la usa no está advertida o no pone atención en el cambio. El que inyecta la insulina, antes de cargar la jeringa, comprobará previamente: la clase de insulina contenida en el frasco y la concentración en unidades.

LA JERINGA. La insulina debe ser aplicada con una jeringa para insulina graduada en unidades. La Federación Internacional de la Diabetes ha aceptado para uso general una jeringa de 1 c.c. con doble graduación: una para insulinas de 40 U. por c.c. y otra de 80 U. por c.c. Deben tener un émbolo azul para facilitar la medición y la jeringa debe indicar claramente las unidades y el volumen.

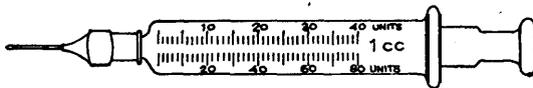


FIGURA 20. Jeringa para insulina con doble graduación.

El médico indicará la cantidad de insulina en unidades y a continuación el volumen correspondiente para cada tipo de insulina; ej.: 40 U. son igual a 1 c.c. de insulina de 40 U. por c.c. ó 0,5 c.c. de insulina de 80 U. por c.c. La aguja para inyectar insulina debe ser corta y de calibre fino. Una buena precaución es disponer de otra aguja más gruesa para extraer la insulina del frasco. La jeringa y la aguja se hervirán durante diez minutos antes de cada inyección, salvo que se conserven en alcohol y que se utilicen exclusivamente para la insulina. Para cargar la insulina, se inyecta previamente en el frasco la misma cantidad de aire que el volumen de insulina a extraer, luego se invierte el frasco y se aspira lentamente la insulina en la jeringa.

LA INYECCION. La insulina se inyecta en el tejido adiposo subcutáneo; no debe aplicarse por vía intramuscular, salvo la insulina soluble en casos especiales. La vía intravenosa no se utilizará nunca para la PZI o las de acción intermedia.

El sitio de la inyección debe ser cambiado a diario para evitar los trastornos locales que provocan las insulinas modificadas.

Las zonas más apropiadas, para los diabéticos que se inyectan ellos mismos, son las regiones externas proximales de los muslos y brazos, y las regiones laterales del abdomen.

REACCIONES HIPOGLUCEMICAS. La insulina puede producir un descenso de la glucemia por debajo de los niveles normales, el cual se manifiesta por un complejo sintomático que constituye el **síndrome hipoglucémico**.

Causas que provocan o favorecen la hipoglucemia. Exceso de insulina, falta de glucosa o de alimentos, ejercicios exagerados.

Una dosis alta de insulina soluble o el aumento brusco de las insulinas modificadas, puede ocasionar el descenso rápido de la glucemia al poco tiempo de la inyección en el primer caso, o un descenso tardío, capaz de producirse muchas horas después de la inyección, en el segundo caso. El exceso insulínico puede ser causado por inadvertencia, sea al cargar la jeringa o, como ya dijimos anteriormente, por cambiar el tipo de insulina por una de mayor concentración.

En los pacientes que han comenzado el tratamiento PZI o NPH, la diabetes evoluciona favorablemente, aumentando la tolerancia hidrocabonada. Si no se controla la glucosuria en forma fraccionada, la dosis aplicada puede ser excesiva en algún momento, antes de las comidas o durante la noche, provocando hipoglucemia. Si el paciente está aglucosúrico y normoglucémico se disminuirá la dosis diaria en 5 ó 10 U. Después de un accidente hipoglucémico no debe suprimirse totalmente la aplicación de la insulina, sino reducir la dosis en la forma indicada. El médico no debe olvidar que si un paciente llega a la aglucosuria, esa situación se debe a la acción de la insulina y que la diabetes se descompensará si se interrumpe el tratamiento. Esta afirmación, al parecer demasiado simplista, se encuentra justificada frente a errores semejantes que hemos visto realizar.

Si la insulina NPH se aplica con más de cuatro horas de anticipación a la comida del mediodía, puede producirse hipoglucemia en las últimas horas de la mañana. En este caso debe intercalarse una pequeña merienda entre el desayuno y el almuerzo.

Alimentación insuficiente. El diabético que se inyecta insulina debe ingerir alimentos regularmente, a las horas y las cantidades indicadas. El retraso en el almuerzo, en la cena, la supresión de una de estas comidas o de los glúcidos indicados, puede determinar la aparición de una hipoglucemia en las horas de la tarde o en la noche.

Si hay algún trastorno digestivo que impida la alimentación habitual, ésta se reemplazará por otros alimentos adecuados que tengan un contenido equivalente en glúcidos: líquidos azucarados, jugos de fruta, compotas, leche, etc. En esos casos, si el enfermo está aglucosúrico, se puede disminuir la dosis habitual de insulina o sustituirla, momentáneamente, por dosis pequeñas fraccionadas de insulina soluble.

Ejercicios o trabajo excesivo. Un trabajo o un ejercicio no acostumbrado o demasiado prolongado, no precedido por la ingestión de glúcidos, puede producir descensos bruscos de la glucemia, aumentando el efecto de la insulina exógena. El ejercicio ahorra insulina por un mecanismo aún no bien conocido.

síndrome hipoglucémico

Su intensidad varía desde las formas leves y fugaces hasta la grave, persistente, y a veces mortal, del coma hipoglucémico. No hay relación estricta entre el descenso del nivel glucémico y el cuadro clínico. En el niño recién nacido se ven glucemias de 0,20 g. sin trastornos; en cambio, en diabéticos ancianos o en casos de larga evolución, se pueden observar signos hipoglucémicos con glucemias superiores a la normal en casos donde existe un umbral renal elevado, con hiperglucemia habitual, en los cuales la insulina provoca descensos bruscos de la glucemia. En los casos de coma la glucemia suele

llegar a cifras inferiores a 0,30 g., aunque se pueden ver accidentes comatosos mortales sin que la glucemia descienda de 0,80 g. Saldún y Scolpini en niños que estaban mal controlados durante mucho tiempo, comprobaron signos hipoglucémicos severos al descender bruscamente la glucemia con insulina cristalina sin llegar a niveles normales.

SINTOMATOLOGIA. El síndrome hipoglucémico está constituido por tres órdenes de signos principales: generales, neurológicos y psíquicos. **Los signos generales** están vinculados a la disminución del tono muscular y a la excitación del simpático. Ellos son: sensación de debilidad muscular y pesadez de las piernas y brazos; trastornos vasomotores con sensación de calor y producción de exudación copiosa, primero en la cara y después generalizada.

Signos neurológicos. La excitación neuromuscular es precoz y se traduce por temblor en las manos, en los labios y dificultad para escribir o realizar tareas que exijan movimientos precisos. El trismus dificultando la deglución es un signo precoz de gran importancia.

Los otros signos neurológicos son muy variados, afectando la corteza y los sistemas piramidal y extrapiramidal. No hay ninguna otra afección que tenga una tal riqueza sintomática como la hipoglucemia y ella puede simular los cuadros neurológicos más variados. En el niño son comunes las convulsiones y en el adulto, la epilepsia jacksoniana.

Es difícil diferenciar, en muchos casos, si se ignora el antecedente del tratamiento insulínico, las crisis comiciales de las hipoglucemias.

Los reflejos tendinosos pueden estar abolidos, conservados y, más raramente, aumentados. El signo de Babinski positivo es de gran valor diagnóstico frente al coma diabético.

Los signos extrapiramidales están constituidos por movimientos coreiformes o atetósicos y rigidez muscular. Los trastornos de tipo cerebeloso pueden hacer confundir al paciente con un ebrio.

En casos severos hay trastornos encefálicos motores: hemiplejías, monoplejías o parálisis de los pares craneanos, de los cuales el más común es el de los motores oculares, dando diplopía.

Los síntomas psíquicos son importantes y preceden a los signos generales. Se traducen por cambios de carácter bruscos, irritabilidad transitoria, enojos injustificados, irregularidades, gestos o actitudes bizarras. La amnesia puede ser muy marcada, dando la impresión de las fugas o ausencias epilépticas. En otros casos, el paciente procede en sus actos como un autómatas, sin tener conciencia de los mismos y quedando luego con una amnesia completa. Este tipo de trastorno se ve, sobre todo, en diabéticos tratados con insulina durante muchos años y que tuvieron con frecuencia accidentes hipoglucémicos.

COMIENZO DE LA HIPOGLUCEMIA. Es señalado a menudo por signos prodrómicos: palidez de la cara, ligera obnubilación mental, enturbiamiento de la vista, hormigueo de los labios, los cuales dan tiempo al paciente para tomar algún alimento o líquido azucarado. En otros casos los accidentes sobrevienen bruscamente, sin que el paciente se dé cuenta de su estado. Si conserva aún cierta lucidez, contestando las preguntas y siguiendo la conversación en forma aparentemente normal, se niega obstinadamente a la ingestión de bebidas azucaradas, no queriendo reconocer la hipoglucemia. En casos menos frecuentes la entrada en coma se produce bruscamente, siendo en este caso más difícil, si se ignoran los antecedentes, diagnosticar la naturaleza del coma.

Los diversos tipos de insulina utilizados en clínica producen reacciones hipoglucémicas diferentes. La insulina cristalina provoca hipoglucemias a comienzo brusco, mientras que la PZI y las insulinas de acción intermedia ocasionan, en general, descensos progresivos de la glucemia. Si la hipoglucemia se produce en horas de la noche, ella despierta en algunos casos al paciente, pero lo más frecuente es que el enfermo puede ser encontrado inconsciente a la mañana siguiente por sus familiares. Con las insulinas de acción prolongada el accidente hipoglucémico puede repetirse dentro de las veinticuatro horas, ya que ellas continúan reabsorbiéndose lentamente. El coma hipoglucémico puede ser confundido con el coma acidótico. La existencia de glucosa en la orina no excluye la posibilidad de una hipoglucemia, pues la vejiga no se vacía totalmente y la orina puede contener glucosa de horas anteriores. Sólo el examen de sangre confirma o excluye la efectividad de la hipoglucemia. La ausencia de cetonuria permite eliminar la acidosis como causa del coma.

CONSECUENCIAS DE LA HIPOGLUCEMIA. La gravedad del coma depende de la duración del estado hipoglucémico, la cual favorece la producción de lesiones irreversibles. El coma puede persistir varios días, después de corregida la hipoglucemia, produciéndose la muerte por las lesiones de la base del cerebro o del bulbo.

Esas lesiones han sido estudiadas experimentalmente en conejos, gatos y perros. Se ha comprobado la deshidratación de las células cerebrales y su necrosis. Se admite que la anoxia pueda ser el factor más importante del shock insulínico. Se ha estudiado el efecto de repetidas crisis hipoglucémicas sobre el cerebro y la posibilidad de que ellas provoquen manifestaciones o ataques epilépticos.

El estudio electroencefalográfico ha revelado, en casos que han sufrido frecuentes hipoglucemias, la existencia de alteraciones disríticas. Según Root (Joslin, 1959, pág. 503) en niños, con comienzo de diabetes antes de los cinco años de edad, la frecuencia de la epilepsia ha sido del 10 %. El mismo autor (Root, 1961) señala que en diabéticos de larga evolución, tratados con insulina, los accidentes hipoglucémicos pueden ser precedidos de un período de amnesia, de duración variable, durante el cual el paciente actúa y responde sin darse cuenta de sus actos o dichos. Esta contingencia es particularmente peligrosa en personas que conducen auto o manejan máquinas, por la posibilidad de ocasionar graves accidentes.

TRATAMIENTO DE LOS ACCIDENTES HIPOGLUCEMICOS. En el comienzo de la crisis la ingestión de líquidos azucarados, de jugos de fruta, de tres o cuatro terrones de azúcar, de una o dos bananas, etc., son suficientes para hacer desaparecer los signos y corregir la hipoglucemia. El trismus dificulta con frecuencia la ingestión. En muchos casos es extraordinaria la rapidez con que se produce la mejoría, mucho antes del tiempo necesario para que los alimentos ingeridos sean digeridos. Probablemente interviene un mecanismo reflejo, que libera las reservas de glucógeno.

En otros casos, y especialmente si la hipoglucemia es severa o prolongada, se puede observar el fenómeno inverso: el retraso o la falta de absorción de la glucosa ingerida. Aunque el paciente ingiera azúcar en polvo o disuelta en forma repetida y abundante, no se consigue la mejoría del cuadro clínico y hay que recurrir al suero glucosado para sa-

carlo de la hipoglucemia. El suero glucosado hipertónico al 20 ó 30 %, en dosis de 40 a 50 C.C. por vía intravenosa, produce una reacción casi inmediata con recuperación espectacular de la conciencia. Si no se puede utilizar la vía intravenosa se inyectarán 500 C.C. de suero glucosado isotónico subcutáneo asociados a 1 C.C. de adrenalina. La inyección de 2 mg. de glucagón, por vía intramuscular o subcutánea puede hacer desaparecer rápidamente el trastorno metabólico (Whitehouse, 1959).

PREVENCION DE LA HIPOGLUCEMIA. La frecuencia de la hipoglucemia ha aumentado a medida que la diabetes ha sido mejor controlada con un régimen estrictamente aplicado y con el uso de las insulinas modificadas. En los últimos años los accidentes hipoglucémicos son un motivo de ingreso de los diabéticos a nuestros hospitales, mucho más común que la acidosis diabética. Los pacientes deben ser instruidos para que sepan evitar las causas que conducen a la hipoglucemia; deben conocer los signos iniciales y el modo de combatirlos. El paciente que permanece fuera de su domicilio durante muchas horas debe llevar azúcar, caramelos o chokolatines, para utilizar de inmediato en cuanto noten los pródromos de la hipoglucemia. Los familiares y las personas que trabajan junto con el diabético deben saber reconocer y tratar este trastorno.

Se ha difundido en todos los países el uso de una tarjeta de identificación para diabéticos, en la cual figura con letras destacadas la frase "yo soy diabético", junto con los datos personales, dosis de insulina y auxilios que debe recibir de inmediato. En los países escandinavos se utiliza una insignia especial a los mismos fines.

TRASTORNOS NO METABOLICOS PROVOCADOS POR LA INSULINA.

Trastornos locales. La repetición de la inyección en un mismo punto puede provocar una induración dolorosa local que desaparece en veinticuatro o cuarenta y ocho horas. La reacción local más común es de tipo urticariante y aparece precozmente, traduciéndose por un enrojecimiento y prurito. Su frecuencia aumentó con el uso de las insulinas modificadas. Esas reacciones son de corta duración y traducen la susceptibilidad del paciente a las proteínas de la insulina, a la protamina o a las sustancias químicas conservadoras del producto. Ellas no justifican la interrupción del tratamiento, porque habitualmente no se siguen produciendo. En caso contrario se puede cambiar de tipo de insulina o por insulina de otra marca.

Lipodistrofias con atrofia o hipertrofia del tejido adiposo se observan con relativa frecuencia y producen sea una depresión en los brazos o en los muslos, sea una saliente lipomatosa correspondiendo a los lugares donde se ha inyectado en forma repetida la insulina. No se conoce el mecanismo de este trastorno; puede ser evitado si se tiene la precaución de cambiar diariamente el lugar de la inyección.

Trastornos generales. La insulina puede producir trastornos de tipo alérgico, dando reacciones urticarianas locales o generales. Estos fenómenos son poco frecuentes y, si persisten, se puede recurrir a cambios de insulina o a procedimientos de desensibilización.

Se ha preconizado el calentamiento de la insulina sometiéndola a temperatura próxima a la de ebullición.

Las pausas frecuentes en la aplicación de la insulina, conducta que siguen erróneamente muchos pacientes, pueden favorecer la aparición de una alergia insulínica.

EFFECTO SOMOGYI. La hipoglucemia insulínica, además de los trastornos que ocasiona por su acción sobre los centros nerviosos, provoca un desequilibrio endocrino, estimulando el mecanismo contrarregulador del eje hipofisoadrenal.

Esa perturbación puede repercutir en el estado metabólico descompensando la diabetes, con aumento de la glucemia y de la glucosuria.

Si se recurre a mayores dosis de insulina para corregir la acentuación de la diabetes se producen nuevos episodios hipoglucémicos y esta situación llega a constituir un círculo vicioso, con requerimiento cada vez mayor de insulina.

Ese proceso fue descrito y estudiado por Somogyi (1959-1960) y se conoce como "efecto Somogyi".

Este autor atribuye a esa causa la inestabilidad de muchas diabetes del adulto en las cuales hipoglucemias leves, aun asintomáticas, provocan reacciones hiperglucémicas secundarias, actuando como causas tensionales y liberando los antagonistas hormonales de la insulina.

Evitando las caídas hipoglucémicas, sea por una mejor distribución de los glúcidos, sea cambiando el tipo de insulina o asociando a ésta los hipoglucemiantes orales, se puede estabilizar la diabetes y controlarla con menores dosis diarias de insulina.

INFLUENCIA DEL EJERCICIO. El ejercicio integra la trilogía terapéutica de Joslin: dieta, insulina y ejercicio.

Es un hecho bien comprobado que la actividad muscular aumenta el consumo de glucosa en el diabético, provocando un descenso de la glucemia. Eso significa un ahorro de insulina endógena y una disminución del requerimiento de insulina exógena en algunos casos.

En los niños diabéticos y en los casos de diabetes inestables, el ejercicio, realizado en forma de juegos o deportes, debe ser precedido por la ingestión de glúcidos para evitar descensos bruscos de la glucemia. Ese efecto hipoglucemiante era atribuido exclusivamente a un aumento de la glucólisis y, por tanto, de la utilización de la glucosa en la producción de energía sin intervención de la insulina. Este hecho estaba en contradicción con los trabajos de Levine (1959) y sus colaboradores, que demostraron que el pasaje o el sistema de transporte de la glucosa a través de las membranas celulares del músculo dependía de la insulina. Si el ejercicio o el trabajo aumenta el consumo de glucosa en el diabético, eso indica que el músculo dispone de esa glucosa y que ella ha entrado en él sin necesidad de la insulina.

Los mismos investigadores comprobaron que el trabajo muscular facilitaba el pasaje de la glucosa, de la sangre al músculo, sin intervención de la insulina y han encontrado, en esas condiciones, un aumento de la glucosa libre dentro de las células.

Larsson y col. (1962), que ha estudiado el efecto del ejercicio en un campo de vacaciones de invierno en Suecia, para diabéticos adolescentes, comprobó que se pudo aumentar en 50 % el valor calórico de la dieta, manteniendo las mismas dosis de insulina. Pese a eso, las reacciones urinarias negativas aumentaron en 100 %.

La acción favorable del ejercicio se pone en evidencia aun en las diabetes mal controladas, siempre que no exista cetonuria.

Los casos con desnutrición y tendencia a la acidosis pueden agravarse con el trabajo muscular intenso y deben ser sometidos a reposo, hasta mejorar su situación metabólica.

tratamiento con hipoglucemiantes orales

Poco después del descubrimiento de la insulina, se inició la búsqueda de productos hipoglucemiantes perorales. Ya en 1918 Watanabe había señalado el efecto hipoglucemiante de una guanidina, pero fue en 1926 que Frank introdujo la Sintalina A (decametildiguanida) como droga antidiabética oral. Los efectos tóxicos sobre el hígado y el riñón, provocados por esa droga, obligaron a abandonar su aplicación clínica. Se ensayaron después otras sustancias, algunas de origen vegetal y otras puramente químicas, con resultados aleatorios o poco efectivos.

En 1942, Jambon, de Montpellier, experimentando la acción antiinfecciosa de una sulfamida, paraaminobenzol-sulfamido-isopropiltiodiazol (R. 2254), comprobó accidentes hipoglucémicos graves en algunos pacientes. Ese producto y otros similares fueron estudiados experimentalmente, desde 1942 a 1954 por Loubatières, quien comprobó su acción hipoglucemiante, así como modificaciones de las células B insulares que indicaban su acción estimulante sobre ellas. Lamentablemente los ensayos clínicos fueron muy limitados, por temor a accidentes y no tuvieron trascendencia.

En 1954, Franke y Fuchs (1955), en Alemania, ensayando el efecto antiinfeccioso de otro sulfamido, el BZ 55, observaron también que producía trastornos hipoglucémicos intensos. Los trabajos experimentales y farmacológicos de Achelis y Hardebeck (1955) y los resultados clínicos de Bertram (1955) confirmaron la eficacia como agente antidiabético de ese producto llamado carbutamida. Poco tiempo después se ensayó el D. 860 (tolbutamida) de los Laboratorios Hoechst, con excelentes resultados. Posteriormente han sido preparadas otras drogas de acción similar, aunque de diferente actividad. Ellas se pueden dividir en dos grandes grupos: las arilsulfonilureas y los derivados guanidínicos. Un tercer grupo está constituido por derivados del ácido mesoxálico.

ARILSULFONILUREAS. Reciben este nombre por su estructura química. La porción aril está constituida por un núcleo bencénico unido a un radical amílico en la carbutamida, y metílico en la lactolbutamida, variando en los otros preparados. El núcleo sulfonilurea está unido al benceno y a una cadena lateral.

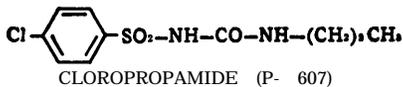
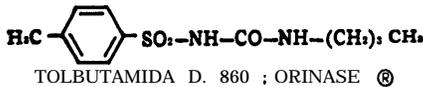
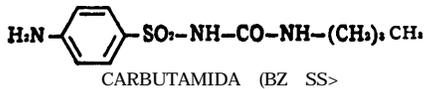


FIGURA 21. Estructura química de las arilsulfonilureas.

Los productos que han sido aplicados en clínica son los siguientes (el nombre comercial entre paréntesis): glibutiazol (Glipasol), carbutamida (Invenol), tolbutamida (Rastinón, Orinase, Artosin), cloropropamida (Diabinese), ciclohexiltoluensulfonurea (Diaboral).

APLICACION CLINICA.

La carbutamida es de absorción rápida. La dosis inicial es de 3 g. (seis comprimidos) y se administra en tres dosis de 1 g. después del desayuno, almuerzo y cena. Con ella se obtiene una concentración sanguínea de 10 a 20 mg. %, que se mantiene más de veinticuatro horas, por ser lenta la eliminación renal. En los días siguientes se reducen las dosis a 0,5 g. por día (5, 4, 3, 2 comprimidos). La dosis de mantenimiento es de dos a tres comprimidos diarios y, en los casos más favorables, de un solo comprimido. Es un producto bien tolerado, no produciendo trastornos digestivos. Tiene poder bacteriostático, pese a lo cual su uso prolongado no repercute en la flora intestinal.

La tolbutamida (D. 860) carece de acción bacteriostática y sus propiedades farmacológicas son, a igualdad de dosis, similares a las de la carbutamida. Es insoluble en agua y se disuelve en medio alcalino, por lo cual su absorción en el organismo comienza en el medio intestinal. La dosis tóxica es cien veces mayor que la terapéutica, lo que le confiere una gran inocuidad. La dosis inicial es la misma que la de la carbutamida y su dosis de mantenimiento es generalmente de 1 g. diario. Se elimina más rápidamente que la carbutamida, por lo cual resulta menos activa, siendo conveniente dividir la dosis diaria en dos tomas.

El **glibutiazol** (2259 RP) fue utilizado por Loubatières en trabajos experimentales y aplicado en clínica en Francia desde 1957, en las mismas dosis que los anteriores, con los cuales tiene una acción similar.

El K. 386 o Diaboral ha sido utilizado especialmente en Francia e Italia. Carece de efectos tóxicos y su rápida eliminación obliga a darlo en varias tomas diarias.

La acetohexamida (Dimelor) se aplica en las mismas dosis dando los mismos resultados que las anteriores.

Efectos secundarios. Todas estas sulfamidas son atóxicas, no metabolizándose en el organismo, pero pueden provocar trastornos cutáneos de tipo alérgico: erupciones pruriginosas, dermatitis descamativas, eczematides, etc.; cefaleas y, más raramente, mareos y trastornos digestivos. Esos trastornos son más comunes con la carbutamida y se han observado en el 3 al 5 % de los casos. Con esta droga se comprobaron muy raramente leucopenias y, excepcionalmente, agranulocitosis y hepatitis, por lo cual dejó de usarse en los Estados Unidos, aunque sigue siendo usada en muchos otros países, incluso el nuestro.

Con el Glipasol, Davies y col. (1959) observaron varios casos de ictericia con hepatitis.

La tolbutamida es el hipoglucemiante mejor tolerado y el que produce menos efectos secundarios, según el consenso unánime de todos los diabéticos. Las reacciones cutáneas con ese producto se observan en el 1 a 2 % de los casos y no se han registrado efectos tóxicos secundarios.

La cloropropamida. Se absorbe rápidamente, pero su eliminación urinaria es lenta y tarda varios días en realizarse totalmente. La dosis inicial es de 500 mg. (dos comprimidos). Si al cabo de tres a siete días, en que se alcanza el nivel sanguíneo máximo, el efecto de la droga no es satisfactorio, se aumenta la dosis diaria a tres comprimidos, y si éstos no son suficientes se llega a cuatro, dosis que, en general, no debe ser sobrepasada. La dosis de mantenimiento es de 250 a 500 mg. La mayor actividad de esta droga está en relación con el retraso en su eliminación, por lo cual se aplica en una sola dosis diaria, dada después del desayuno. Si se observan trastornos gástricos, la dosis diaria puede ser fraccionada. La cloropropamida tiene un margen de tolerancia más limitado que la

tolbutamida. Sus efectos secundarios se manifiestan generalmente y con frecuencia, con dosis superiores a 1 g. diario. Ellos consisten en náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, mareos y, más raramente, trastornos cutáneos. La frecuencia con que se producen limita la aplicación de esta droga, pese a su mayor actividad. Se han señalado con ella hipoglucemias severas en los períodos interprandiales o durante la noche. La intolerancia al alcohol es más frecuente y marcada que con las otras sulfadrogas. Las reacciones que se observan con la ingestión de alcohol en las personas tratadas con cloropropamida, y a veces con las otras drogas, consisten en congestión cutánea cefálica, cefalea y vómitos.

indicaciones

Tal como lo señalaron desde un principio los clínicos alemanes, las sulfadrogas son eficaces como antidiabéticos en el 70 a 80 % de los siguientes casos: pacientes adultos obesos; en pacientes de más de 40 años con diabetes reciente o de menos de diez años de antigüedad, en casos no tratados con insulina o con menos de cinco años de tratamiento y en casos tratados con menos de 40 U. de insulina diarias.

Las sulfas son generalmente ineficaces en: las diabetes del niño y del adolescente; las diabetes del adulto, delgado, con desnutrición; la diabetes con requerimiento superior a 60 U. diarias de insulina; las diabetes con más de diez años de evolución.

Sin embargo, los sulfamidados pueden resultar ineficaces en casos que entran en las categorías señaladas primeramente.

Cuando fracasa la tolbutamida es conveniente ensayar la carbutamida o la cloropropamida. Los fracasos secundarios o tardíos no siempre son atribuibles a las drogas y, con frecuencia, se deben al abandono del régimen dietético.

Los hipoglucemiantes aumentan la tolerancia por los glúcidos y de ahí la mejoría de los síntomas diabéticos que se observa con ellos. Sin embargo, y tal como sucede con la insulina, el régimen dietético es indispensable para el éxito terapéutico.

APLICACION DE LAS DROGAS EN ENFERMOS TRATADOS CON INSULINA. La sustitución de la insulina por los hipoglucemiantes orales exige precauciones especiales. Si la dosis de insulina diaria es de 20 U. se puede suspender su aplicación e iniciar el tratamiento en la forma ya indicada.

En los casos en que se aplica de 30 a 40 U., se reducirá el primer día la dosis de insulina a 20 U., administrando la dosis inicial de la droga en la forma ya indicada. Si se utilizan dosis superiores a 40 U. se reducirán éstas al 50 %. En los días siguientes el paciente controlará diariamente la glucosa urinaria con reactivo de Benedict o Clinitest, antes de inyectarse la insulina.

Si hay aglucosuria se reducirá a la mitad la dosis de insulina aplicada el día anterior; si la reacción es positiva débil (color verde), se repite la misma dosis del día anterior; cuando la reacción es positiva intensa (color ladrillo), se aumente la dosis en 10 U. investigando la cetonuria.

Si la glucosuria y la cetonuria persisten positivas se suspende la droga y se inyecta la dosis habitual de insulina, dando aviso al médico tratante. En los casos favorables se investigará la glucemia cada dos o tres días, hasta tanto se obtenga el resultado definitivo o sea la supresión total de la insulina o su reducción.

El resultado es muy bueno si se consigue reemplazar totalmente dosis de insulina hasta de 40 U. o el 50 % de dosis mayores de 60 U.

En los adultos obesos tratados con insulina, su sustitución por las sulfadrogas se realiza sin inconvenientes. En cambio, hay que ser prudente cuando se ensaya estas drogas en diabéticos no obesos, con antecedentes de cetoacidosis o con cetonurias frecuentes.

TRASTORNOS HIPOGLUCEMICOS pueden ser observados en los primeros días cuando se usan simultáneamente drogas e insulina. Utilizando únicamente drogas en dosis de mantenimiento es raro observar hiperglucemias severas.

Referiremos una observación que consideramos excepcional.

Casuística.

Se trata de una paciente de 72 años, con una diabetes, de doce años de evolución, controlada desde hacía dos años con un comprimido diario de tolbutamida. Esta paciente fue internada para ser sometida a una intervención abdominal. El día de su ingreso tuvo una glucemia de 1,05 g. sin glucosuria. Por error recibió dos comprimidos de Rastinón que le provocaron durante la noche un coma hipoglucémico, teniendo en ese momento una glucemia de 0,40 g. Se continuó con un comprimido y las glucemias en los días siguientes fueron de 0,75 g. y de 0,52 g. en ayunas, acusando la enferma signos hipoglucémicos poco intensos. Suspendida la droga, la enferma tuvo al día siguiente una glucemia de 1,45 g. Después de intervenida, la glucemia aumentó a 2,07 g., por lo cual se le hizo tratamiento con 30 U. de insulina en tres dosis. Pese a ellas la glucemia aumentó a 3,34 g., por lo cual se le administraron 45 U. diarias de insulina y la glucemia descendió a 2,48 g. Se decidió entonces reiniciar el tratamiento con un comprimido de Rastinón suspendiendo la insulina. La glucemia, al día siguiente, descendió a 0,80 g. y se mantuvo después en cifras normales sin glucosuria.

METODOS DE SELECCION DE LOS PACIENTES. Algunos clínicos han preconizado métodos de selección de los pacientes suprimiendo la insulina y dando, en ayunas, una dosis de 3 g. de tolbutamida. Dosificar después la glucemia cada hora, durante seis horas. Si durante esa prueba el descenso glucémico es superior al 20 % de la cifra inicial, se interpreta eso como buena sensibilidad a la droga. Este resultado no siempre coincide con el obtenido en la aplicación terapéutica ulterior, tanto en los casos favorables como en los que han dado una prueba negativa. Resulta más seguro, dada su simplicidad, ensayar la droga en todos los casos.

Utilizando la carbutamida hemos hecho tratamiento intermitente en los casos más favorables, pudiendo suspender la droga por períodos de quince días a tres meses, sin observar agravación de la diabetes. Esa conducta se puede seguir en pacientes que colaboran, realizándose un control diario de la orina. En contra del tratamiento discontinuo se argumenta que puede favorecer los trastornos alérgicos, provocando la sensibilidad a estas drogas.

La dosis de mantenimiento permanece incambiada en la mayor parte de los casos después de varios años de tratamiento, lo que indica que no hay acostumbamiento y que, por otra parte, no se agrava la situación metabólica, lo que sucedería si estas drogas tuvieran una acción desfavorable sobre el páncreas.

ACCION METABOLICA DE LA ARILSULFONILUREA. Como lo señalara primeramente Loubatières, existe suficiente evidencia de que estas drogas estimulan las células beta de los islotes. Se ha comprobado el aumento de tamaño de los islotes, así como el aumento del número de células beta y de sus granulaciones. El aumento de la liberación de la insulina se ha comprobado dosificándola en la vena pancreática, aunque no se pudo demostrar dicho aumento en la sangre periférica. Esto puede atribuirse a que el hígado retiene una parte de la insulina segregada por el páncreas. El mejoramiento de los síntomas clínicos y humorales obtenido con estas drogas debe corresponder, sin duda, a un aumento de la insulina disponible por los tejidos.

Algunos trabajos parecen demostrar que la acción periférica de estas drogas difiere del efecto producido por la insulina, pues ellas no aumentan la diferencia en las glucemias arteriovenosas ni el glucógeno muscular. Hay, sin embargo, mucha discordancia sobre este problema entre distintos investigadores. Otra hipótesis emitida es que ellas pudieran liberar a la insulina de la acción de las enzimas proteolíticas que la destruyen, tal como la insulina (Mirsky y col., 1956). No se ha comprobado que ellas interfieran con la acción del glucagón, ni con las enzimas glucogenolíticas del hígado.

En los primeros estudios sobre estas drogas Holt y col. (1955) les había atribuido la producción de alteraciones de las células alfa, deduciendo de ahí que su acción metabólica era debida a la disminución en la producción del glucagón. Estos hechos no fueron confirmados.

En animales con diabetes aloxánica parcial, Loubatières (1958) comprobó mejoría y curaciones de esa diabetes, en relación con la regeneración y neoformación de células beta.

Recientemente, Yabo; D'Anne, L. y Foglia, V. C. (1961, 1962 en prensa), en ratas prediabéticas (con extirpación del 95 % del páncreas) observaron que el tratamiento prolongado con dosis de 100 mg. de sulfamidados provocaba curvas de tolerancia a la glucosa de tipo diabético o aparición de la diabetes.

En los animales pancreatectomizados o con diabetes aloxánica total, dosis altas de estas drogas disminuyen el requerimiento de insulina exógena, la cual parece ser potencializada por ellas (Houssay y Migliorini, 1956).

Las sulfadrogas provocan una hipoglucemia mortal en los animales sin suprarrenal (Houssay y Penkoe, 1956), mientras que dicha hipoglucemia es mucho menos marcada en los animales sin hipofisis, pese a que, como se sabe, ellos son muy sensibles a la acción de la insulina. Este hecho está en contradicción con la presunta liberación de insulina provocada por estas drogas.

La clínica confirma los datos experimentales de que estas sustancias necesitan la presencia de insulina endógena para actuar. Loubatières comprobó que la presencia de cierta cantidad de tejido insular funcioante es indispensable para obtener efecto hipoglucemiante con estos preparados. Ese efecto no se produce en los animales sin páncreas o con diabetes aloxánica grave. Ese hecho explica porqué estas drogas son activas solamente en aquellos pacientes que conservan cierta actividad insular, como sucede en los diabéticos obesos y, en general, en los casos de comienzo en la madurez.

Ellas son ineficaces en las diabetes del niño, de la adolescencia o de los adultos con desnutrición, en cuyos casos se ha comprobado que la producción de insulina por el páncreas está muy disminuía. Aquí se han

obtenido resultados favorables transitorios al comienzo de la diabetes, en cuyo momento el páncreas puede ser todavía estimulado. Pasada esa etapa parecería que, aun en los casos benignos con poco requerimiento insulínico, el tejido insular no fuera capaz de reaccionar frente al estímulo de estos productos, tal vez por estar aún bajo el influjo de agentes diabetógenos que han agotado su capacidad.

Damos en la página siguiente la clasificación de los resultados obtenidos en 413 casos tratados en nuestra Policlínica.

DERIVADOS GUANIDINICOS. Como ya dijimos, la sintalina A, introducida por Frank en 1926, tuvo que ser abandonada en clínica por sus efectos tóxicos. Estudios posteriores, relacionados con la acción de esa sustancia sobre las células alfa, orientaron a los investigadores a vincular el efecto hipoglucemiante de las biguanidas con la destrucción de esas células y la consiguiente disminución en la producción del glucagón (Davis, 1952; Holt y col., 1955). Se comprobó, después, que la sintalina producía también hipoglucemia en los animales sin páncreas, o con diabetes aloxánica total (Creutzfeldt, 1955). En 1957 Unger y col. publicaron resultados experimentales con una biguanida que fue aplicada por Pomeranze (1957) en los diabéticos. Desde entonces se han multiplicado los ensayos clínicos en el tratamiento de la diabetes, así como los trabajos para investigar el mecanismo de acción de estas drogas (Williams y col., 1958; Bergen, 1960). Los productos utilizados son diversas biguanidas; fenetil, butil, amil, isoamil y dimetilbiguanidas. La más empleada en clínica es el DBI o fenformil cuya fórmula dimos más adelante. Esta última es dos veces más potente que la butilguanida y veinte más que la dimetilguanida utilizada en Francia.

APLICACION CLINICA. El DBI se expende en comprimidos de 25 mg., los cuales se administran en dos o tres dosis diarias, después de las comidas. Se aconseja iniciar el tratamiento con dos comprimidos diarios y aumentar cada dos o tres días un comprimido hasta llegar a la dosis diaria máxima de 150 a 200 mg., según los resultados clínicos y de laboratorio controlados diariamente. Los resultados más favorables se obtienen después de la segunda semana en los diabéticos adultos obesos o en adultos con diabetes reciente.

En los diabéticos tratados con menos de 40 U. diarias de insulina se consiguen también resultados favorables, siempre que dicho tratamiento no tenga una duración mayor de cinco años. La supresión de la insulina debe hacerse en forma gradual, dando dos comprimidos de biguanida y reduciendo en un 25 % la dosis de insulina. Se controla la orina diariamente y cada dos o tres días se agrega un comprimido, disminuyendo la insulina en otro 25 % si el resultado es favorable. Se prosigue así hasta el reemplazo total de la insulina.

La diabetes moderada del adulto puede ser estabilizada con dosis de 100 a 150 mg. diarios de biguanidas y, en los casos más favorables, la dosis de mantenimiento llega a ser de 25 a 50 mg.

DIABETES JUVENIL. Las biguanidas han demostrado tener actividad en este tipo de diabetes. Si se trata de diabetes de comienzo reciente y con un requerimiento insulínico de menos de 20 U. diarias, se ha conseguido, en algunos casos, poder suprimir la insulina durante varios meses (Krall, 1958).

Primer grupo: Recibían insulina

Buenos	142	64,8 %
Regulares	16	7,3 %
Malos	61	27,9 %
Total	219	

Segundo grupo: No recibían insulina

Buenos	148	78 %
Regulares	17	8 %
Malos	29	14 %
Total	194	

Casos tratados con insulina: 219

Insulina	Buenos	Regulares	Malos
Hasta 20 U.	51	6	8
Hasta 40 U.	71	7	34
Más de 40 U.	20	3	19

Duración del tratamiento insulínico

	Buenos	Regulares	Malos
Hasta 5 años	95	8	30
Entre 5 y 10 años	38	4	20
Más de 10 años	9	4	11
Total	142	16	61
	65 %	7 %	28 %

Resultados en función de la edad

	Buenos	Regulares	Malos
Menos de 20 años			4
De 20 a 40 años	14	2	12
Más de 40 años	276	31	74
Total de casos: 413	290	33	90

El tratamiento se inicia con dos comprimidos, sin disminuir la dosis de insulina o, si ésta es de más de 30 U., reduciéndola en un 10 %. Se investiga la glucosa y acetona en la orina diariamente y se va aumentando un comprimido dos veces por semana, reduciendo tres o cuatro unidades de insulina cada vez. Si se comprueba un aumento brusco de la glucosuria, se aumenta nuevamente la insulina. En algunos casos se ha observado la aparición de cetonuria, sin aumento de la glucosuria y con glucemias normales, lo que traduce una situación similar a la cetosis del ayuno. Aumentando la ingestión de glúcidos en dichos casos se puede hacer desaparecer la cetonuria. En general no se consigue reemplazar totalmente la dosis de insulina y, en los casos más favorables, se obtiene una reducción del 50 %, aunque ella no es definitiva.

DIABETES INESTABLE ("Brittle diabetes"). Son los casos más difíciles de controlar con insulina, pues pasan fácilmente una o más veces en el día de la hiperglucemia a niveles glucémicos peligrosamente bajos. Para evitar la hipoglucemia, la insulina debe darse en dosis más pequeñas repartidas durante el día. Ese tipo de diabetes es, a menudo, bien controlado con el uso simultáneo de una dosis de insulina modificada y biguanidas. Las dosis de ambos agentes deben ser determinadas con gran precaución.

EFFECTOS SECUNDARIOS. No han sido señalados accidentes tóxicos, ni trastornos funcionales hepáticos, renales o hemáticos, en los pacientes tratados con biguanidas. Tampoco se han observado manifestaciones eruptivas. En cambio son muy frecuentes los trastornos gastrointestinales (oscilan entre el 20 y 40 % de los casos). Ellos consisten en anorexia, náuseas, vómitos, diarrea o constipación. Su intensidad y frecuencia es mayor cuando el tratamiento se inicia con una dosis de 100 mg. (cuatro comprimidos) o cuando se sobrepasa de 150 mg. diarios en el curso del tratamiento. La incidencia de esos trastornos es menor cuando se comienza con dosis pequeñas.

ACCION METABOLICA DE LAS BIGUANIDAS. La acción hipoglucemiante del DBI fue comprobada primeramente por Ungar y col. (1957) en ratas, cobayos, conejos y monos. Esos autores comprobaron que las biguanidas son diez veces menos tóxicas que la sintalina, la cual produce lesiones renales y hepáticas que no se observan con dosis equivalentes de las primeras. Wolk y Lazarus (1960) no observaron lesiones o alteraciones histoquímicas en el páncreas, hígado, riñón o músculos de conejos tratados con DBI y sólo con dosis elevadas se comprobó vacuolización tubular renal. Sterne y Duval (1959) comprobaron acción hipoglucemiante con esta droga en el conejo con diabetes aloxánica y otros' autores comprobaron lo mismo en animales sin páncreas. Los animales sin hipófisis son más sensibles a esta acción hipoglucemiante. En contraste con el mayor efecto de las arilsulfonilureas, en los sujetos no diabéticos, las biguanidas no tienen acción hipoglucemiante en los individuos normales. Fajans y col. (1960), administrando dosis hasta de 400 mg. diarios, no observaron descenso de la glucemia en personas normales, aun en casos tratados durante doce días; tampoco se produjo hipoglucemia en personas que estaban sometidas a régimen de hambre. Estos hechos contrastan con los resultados obtenidos en la experimentación animal.

En cuanto al efecto metabólico esos autores comprobaron: las biguanidas no cambian la sensibilidad a la insulina intravenosa y, por tanto, no potencializan tampoco la insulina exógena ni la endógena; no modifica la respuesta al glucagón, cuya acción hiperglucemiante no es inhibida por ella, por tanto, no interfiere en los procesos enzimáticos glucogenolíticos; no modifica el balance nitrogenado, por lo cual no parece influir en la neoglucemia hepática; no actúa sobre el eje hipófisis-suprarrenal, pues no altera la eliminación urinaria de 17-glucocetosteroides.

Todo induce a pensar que las biguanidas actúan por acción periférica. Se admite que su efecto hipoglucemiante está vinculado a la estimulación del proceso de glucólisis anaerobia. Habría entonces un mayor consumo de glucosa, con menor consumo de oxígeno (efecto Pasteur). Un hecho a favor de esta hipótesis lo constituye el aumento que provocan estas sustancias de los ácidos láctico y pirúvico en el plasma. No se ha comprobado que haya realmente mayor producción de esos ácidos como sucede durante el ejercicio muscular, durante el cual hay también una activación de la glucólisis anaerobia con descenso de la glucemia. Tampoco se ha probado que influyan en los procesos oxidativos del ciclo de Krebs.

La interrogante que se plantea es ¿dónde se emplea la glucosa que desaparece de la sangre por acción de las biguanidas, ya que no se ha probado que haya una mayor utilización periférica de la misma?

En cuanto a los efectos secundarios localizados tan selectivamente en el tracto gastrointestinal, Wick y col. (1960), estudiando la distribución en el organismo del DBI marcado con C_{14} inyectado a las ratas, comprobaron que se concentra rápidamente en el hígado y en el jugo gástrico. Ese hecho podría explicar la frecuencia con que se producen esos trastornos gastrointestinales y sugiere que el máximo efecto metabólico se produzca en el hígado y no en el músculo.

DERIVADOS DEL ACIDO MESOXALICO. Los investigadores japoneses Kobayashi, Ohashi y Takenshi (1958), y Sakagushi y Takeda (1956), han estado experimentando desde 1951 la acción hipoglucemiante del ácido mesoxálico. La fórmula química de este ácido es $(OH)^2-C-(COOH)^2$ y tiene una acción, sobre la glucemia, similar a la de los sulfamidados. Las experiencias realizadas en perros, conejos y ratas por esos investigadores, han mostrado que estos productos tienen una acción estimulante sobre los islotes, aumentando la secreción de insulina y provocando una hipertrofia de esos islotes con aumento del número de células beta.

Esas drogas no actúan en los animales sin páncreas, pero mejoran la diabetes aloxánica no muy intensa.

No se ha comprobado que tengan acción tóxica y solamente con dosis elevadas, aplicadas durante varios meses, se observaron alteraciones degenerativas de los islotes, en los animales tratados.

Las dosis recomendadas por los autores japoneses son de 0,30 a 0,90 g. por día. Esas dosis mejoran la diabetes moderada del adulto.

El mesoxán (mesoxalato de calcio) puede ser asociado a la insulina en las diabetes severas del adulto o de los jóvenes.

En Francia, los Dres. Derot, Pignard y Rathéry, en 1957, han hecho ensayos experimentales y clínicos, confirmando la inocuidad del producto y han obtenido buen resultado en seis de los diez pacientes tratados con esta droga. No parece que los resultados clínicos sean superiores a los obtenidos con los otros hipoglucemiantes perorales.

Es interesante señalar el parentesco del ácido mesoxálico con el aloxano, ya que éste se disocia por hidrólisis en urea y ácido mesoxálico.

	Tolbutamidn	Biguanidas
Resultados positivos	Diabetes de la madurez.	Activa en diabetes juvenil e infantil.
Dosis terapéutica inicial	3 g.	50 mg.
Dosis máx. de mantenimiento	2 g.	200 mg.
Efectos secundarios	2 a 3%.	25 a 40 %.
" " 		Gastrointestinales.
Acciones metabólicas	Más activa en sujetos normales.	Inactiva en sujetos normales.
	Estimula células beta.	No tiene acción sobre el páncreas.
	Inactiva en ausencia de insulina endógena.	Activa en ausencia de insulina.
	No se conoce su acción periférica.	Aumenta los ácidos láctico y pirúvico.
	No tiene acción cetogénica.	Favorece la cetogénesis.
Toxicidad	Nula.	Acción nefrotóxica.

CUADRO 13. Estudio comparativo entre las aril-sulfonil-ureas y las biguanidas.

resumen

Los hipoglucemiantes orales tienen su principal aplicación en la diabetes a comienzo en la madurez, que constituye casi el 80 % de la totalidad de los casos de diabetes.

Las arilsulfonilureas no son eficaces en la diabetes infantil, en la juvenil o de crecimiento, en los adultos delgados y en algunos diabéticos asténicos u obesos.

La cloropropamida es más activa y se utiliza en dosis más pequeñas que la carbutamida, tolbutamida o similares, pero tiene un margen terapéutico más limitado por producir trastornos secundarios si se sobrepasa la dosis de 1 g. diario.

Las biguanidas tienen acción hipoglucemiante en todos los tipos de diabetes en su comienzo, pero no se ha conseguido reemplazar con ellas a la insulina exógena en la diabetes infantil o juvenil, ya evolucionadas. En los casos más favorables se ha podido sustituir la insulina durante

unos meses o reducir las dosis en 25 a 50 % en la mayoría de los casos. Se ha conseguido con estas drogas, asociadas a la insulina, estabilizar la diabetes inestable, evitando las oscilaciones bruscas de la glucemia. La frecuencia de los trastornos gastrointestinales, que no permite sobrepasar la dosis de 200 mg., limita la aplicación de las biguanidas y no hace aconsejable su uso en reemplazo de las drogas sulfamidadas de mayor margen terapéutico y de mejor tolerancia.

Las drogas hipoglucemiantes mejoran los síntomas propios de la diabetes, aumentando la tolerancia por los glúcidos. Ellas no permiten prescindir del régimen dietético y la mayor parte de los fracasos tardíos se deben a desarreglos o abandono del tratamiento alimentario.

La mayoría de los casos que se benefician con estas drogas, mejoran, como lo sostiene Duncan, con un régimen hipocalórico y con la disminución de peso. El uso de los hipoglucemiantes orales, en los diabéticos obesos, contribuye a mantener la obesidad y mismo a aumentarla, con los peligros consiguientes. Se debe tratar de combatir la obesidad con una dieta adecuada antes de recurrir a los hipoglucemiantes.

Como ha señalado Dolger, en 1959, se ha probado de reducir las dosis de hipoglucemiantes con productos más activos, pero, al contrario de lo que ha pasado con los corticoides, el aumento de actividad ha ido acompañado de un aumento de los efectos secundarios.

La tolbutamida sigue siendo el hipoglucemiante más inocuo, mejor tolerado y el que tiene un mayor margen terapéutico.