

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"INSULINA, CONCEPTOS ACTUALES"

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

JORGE ALFREDO CHACON CORADO

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

INTRODUCCION

A pesar de que la Insulina fue descubierta hace casi 60 años, todo su potencial farmacológico sigue en estudio, y mientras se conocen sus principales características, más inquietudes surgen en el mundo científico.

En nuestro medio, por la escasa difusión de información científica de que se adolece, se desconocen incluso algunas características fundamentales del fármaco, lo que hace su empleo útil y peligroso, a pesar de lo necesariamente tan común.

Es mi inquietud dejar, con este trabajo, una fuente de información útil y actualizada para médicos y estudiantes sobre los principales aspectos de la Insulina desde el punto de vista histórico, fisiológico, bioquímico y otros, revisando en forma exhaustiva la bibliografía disponible en nuestro medio, para una correcta descripción de los conceptos.

Finalmente, quisiera dejar en el ambiente, la inquietud por investigación científica experimental de la Insulina en nuestro medio, para que, a la luz de nuestras conclusiones construyamos nosotros el camino hacia la elaboración de nuestra propia ciencia.

OBJETIVOS

- 1.- Dejar disponible una buena fuente de información sobre uno de los fármacos de más amplio uso en la práctica diaria.
- 2.- Conocer los más recientes avances en investigaciones campo de la Insulina, y sus actuales implicaciones en clínica y la experimentación.
- 3.- Promover entre médicos y estudiantes la inquietud en la investigación en un campo tan prometedor de nuevos cursos terapéuticos, como lo es el uso de la Insulina.
- 4.- Cumplir con el artículo 110 de los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presentando un trabajo de Tesis de graduación.

ASPECTOS HISTORICOS

1552 A.C.

En el papiro de Ebers se habla de la poliuria y de los medios para combatirla.

150 A.C.

Se hace una descripción en el Aretaeus de Cappadocia de la Diabetes severa.

Siglo I de nuestra era

Celso describió la "poliuria indolora, pero con emaciación y peligrosa".

Siglo II

Areteo la denominó Diabetes, que en griego significa "pasar a través".

Siglo III

Galeno considera a la Diabetes como una enfermedad de los riñones.

1679

Thomas Willis afirma que la orina de los diabéticos es dulce.

1776

Dobson comprobó que el diabético excretaba azúcar en la orina.

1788

Cawley menciona las lesiones pancreáticas.

1709-1790

Cullen separó la Diabetes Insípida agregando el adie Mellitus por asociación con los enjambres de abejas dor de la miel y de la orina de los diabéticos.

1796

Rollo describió la catarata diabética y el papel de la ta en el tratamiento de la Diabetes.

1817

Chevreur comprobó que el azúcar de la orina es idéntica la glucosa.

1874

Kussmaul publica la primera descripción clínica del diabético.

1877

Lancereaux y sus estudiantes distinguieron una forma da de Diabetes con adelgazamiento y otra crónica con sidad.

1885

Claude Bernard descubrió el glucógeno y la función gl génica del hígado.

1869

Paul Langerhans un estudiante de Medicina de Berlín, cubre los islotes del páncreas.

1889

Von Mering y Minkowski demostraron claramente que páncreas es un órgano de secreción interna.

901 Opie fue el primero en demostrar que los islotes que Lan- gerhans había descubierto, eran los interesados en la Dia- betes pancreática.

905 Naunyn distingue tres formas de Diabetes: juvenil, del adulto y orgánica. Establece la herencia de la propensión diabética; establece el concepto de Acidosis.

921 El médico Banting y el estudiante de segundo año de Medi- cina Best, descubren la Insulina, lo cual marca un giro - completo en el estudio de la Diabetes.

924 La escuela sudamericana de Houssay y cols. descubre la participación de la Hipófisis en la Diabetes.

924 Falta introdujo el concepto de Insulino-resistencia y el de la Diabetes extrainsulares.

926 Abel obtiene la Insulina cristalina.

931 El Dr. Brown descubre que la insulina bovina contiene zinc.

936 Hagedorn y cols. descubren que la adición de protamina pro- ducía una combinación que se desdoblaba lentamente en el seno de los tejidos.

1949

Mirsky descubre la insulinasas.

1953

Sanger y Tuppy determinan la secuencia completa de aminoácidos de la cadena B de la insulina bovina.

1960

Micol y Smith establecen la estructura de la insulina humana.

1960

Yalow y Berson inician el desarrollo del radioinmunoanálisis para la determinación de la insulinemia.

1964

Katsoyannis y Zahn sintetizan cada una de las cadenas y las combinan en material biológicamente activo.

1967

Steiner descubre la proinsulina.

1972

Hodkin y cols. determinan la estructura tridimensional de la insulina.

1976

Steiner y cols. descubren la pre-pro-insulina.

1977

Felts y cols. inician la producción de insulina humana a partir de síntesis bacteriana.

1979

Owerbach y cols. localizan el gen de la insulina en el Cromosoma 11 en humanos.

1980

Se inician estudios prospectivos con insulina humana en voluntarios y pacientes diabéticos. (1,2,3)

QUÍMICA, BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE INSULINA

La insulina tiene un peso molecular aproximado de 6,000; está formada por dos cadenas de aminoácidos unida por enlaces transversales de disulfuro. Además existe otro puente disulfuro entre los aminoácidos 6 y 11 de la cadena A. Steiner en 1967 descubrió que ambas cadenas son formadas en la célula B del páncreas unidas por un péptido conector (péptido C) que contiene 33 aminoácidos, con peso molecular aproximado de 3,000. Es probable que este segmento facilite la formación de la molécula de insulina, asegurando el apareamiento correcto de los radicales cisteína durante la formación de la intercadena de uniones disulfuro. (26)

La síntesis de pro-insulina se efectúa en el retículo endoplásmico granular, desde donde es transportada, a través del espacio cisternal, al aparato de Golgi. Posteriormente la Pro-insulina es empacada en gránulos, donde se produce la conversión a insulina y péptido C. La tripsina y la carboxipeptidasa B son enzimas requeridas para la conversión de pro-insulina a insulina. (40) La liberación de los gránulos por exocitosis entrega a la circulación insulina, pequeña cantidad de pro-insulina y péptido C. Las enzimas que intervienen en la transformación de pro-insulina a insulina se encuentran en los gránulos y sus membranas rompiendo la proinsulina en sitios específicos para originar la molécula de insulina.

La proinsulina constituye aproximadamente el 15 por ciento del total del material insulino-símil del suero en ayunas. El principal valor clínico de su determinación sérica estaría en el diagnóstico de los tumores insulares. Muchos de estos pacientes muestran un aumento absoluto de la concentración de proinsulina, lo que es especialmente valioso cuando la glicemia e insulinemia

encuentran en cifras límites de significado diagnóstico.

En los normales hay estrecha relación entre los niveles de péptido C circulante y de insulina. El nivel de ambos pueden considerarse como indicador de función de las células B. La insulina exógena es totalmente carente de péptido C. Los anticuerpos circulantes que aparecen en la mayoría de los diabéticos que reciben insulina no se combinan con el péptido C secretado por las células beta de los islotes. La medición de péptido C ha probado ser de ayuda en el diagnóstico etiológico de ciertas hipoglucemias: niveles elevados sugieren hipersecreción de la célula B (insulinoma por ejemplo); niveles bajos en concomitancia con insulinemia elevada, indican que la insulina procede de administración exógena.

Recientemente se ha descubierto que la molécula de insulina es sintetizada como una sola cadena llamada Pre-pro-insulina. Después de que un fragmento de 23 aminoácidos es eliminado del extremo C terminal de este péptido, es doblada en la célula B y se forman los enlaces disulfuro, resultando la molécula de proinsulina antes mencionada. Sobre la base de estudios realizados a nivel molecular sobre síntesis proteica se ha logrado establecer que la pro-insulina consiste en pro-insulina con un grupo amino terminal y una extensión aproximada de 2,500 daltons. La molécula completa de pre-pro-insulina consta de 327 codones para los 109 aminoácidos. Estos estudios han sido la base para lograr el aislamiento del gen encargado de la síntesis insulínica, así como ha servido de guía en las nuevas técnicas de recombinación de DNA utilizando bacterias para la producción de insulina humana.

En 1972 Hodkin y asociados determinaron la estructura tridimensional de la insulina por análisis radiológico de cristales aislados. La hormona puede existir como monómero, dímero o hexámero (compuesto de tres dímeros) y en este se coordinan dos iones de Zinc²⁺; presumiblemente, esta es la forma almacenada

en la célula B y el monómero sería la forma biológicamente activa. (4)

Existen en los islotes del páncreas basándose en sus propiedades de tinción y morfología cuando menos 5 tipos de células en el humano. La designación alfa, beta y delta se ha substituido por A, B, y D respectivamente para evitar confusión con otras estructuras del cuerpo, en particular los receptores adrenérgicos. La insulina es elaborada por las células B en los islotes de Langerhans. Estas células, de origen endodérmico, se hallan en acúmulos en todo el páncreas. Se ha calculado que el páncreas humano tiene como 1.5 millones de islotes, con un peso total aproximado de 1 g. El 75 por ciento, aproximadamente de las células de los islotes humanos son células B, el resto son células A, que elaboran glucagón, o células D que segregan somatostatina. El páncreas del adulto medio contiene aproximadamente 200 unidades de insulina (equivalentes a 8 mg.). La secreción diaria media de insulina se estima entre 35 y 50 unidades. El cuarto tipo de células de los islotes que no tiene designación mediante letra secreta el polipéptido pancreático (PP).

Tras la actuación de un estímulo adecuado, la insulina se libera en forma bifásica. En una primera fase se secreta una pequeña cantidad, de forma rápida (de 30 a 60 segundos), que supone un 2-3 por ciento del contenido total del páncreas. Posteriormente, se libera de forma más gradual una mayor cantidad (un 20 por ciento del contenido total). La insulina rápidamente liberable puede representar la correspondiente a gránulos en situación especialmente favorables para la secreción; sin embargo, se desconoce si esta curva bifásica se corresponde a una situación diferente de la insulina liberada. (14).

El estímulo más importante para la secreción de insulina es la hiperglucemia. La glucosa atraviesa libremente la membrana

de las células B (no requiere de insulina) y actúa posiblemente a través de uno de sus metabolitos. Parece que la concentración intracelular de AMP-cíclico interviene con la mayor o menor actividad secretora de la célula. Cuando la glucemia excede de aproximadamente 100 mgs. por 100 ml. se estimula la liberación de insulina; cuando la glucemia disminuye, se reduce la secreción de insulina. Sin embargo, incluso durante un período de ayuno prolongado, cuando la glucemia se conserva baja, puede demostrarse una secreción basal continua de insulina. Algunos aminoácidos como la leucina y la arginina, administrados en cantidades farmacológicas también pueden estimular la liberación de insulina, así como los beta-cetoácidos, igual que pueden hacerlo las hormonas intestinales gastrina, secretina, pancreozimina y el glucagón; la secreción de insulina también está influenciada por catecolaminas, que interactúan con los receptores adrenérgicos de las células insulares. La estimulación alfa adrenérgica disminuye la secreción de insulina, mientras que la estimulación beta la aumenta. La adrenalina interactúa con ambos, pero al parecer domina el efecto alfa, pues la adrenalina causa una brusca disminución de la liberación de insulina. Además aumentan la formación de insulina los inhibidores de la fosfodiesterasa (cafeína, teofilina).

Las ramas del vago derecho inervan los islotes pancreáticos y la estimulación de este nervio causa un aumento en la secreción de insulina. La estimulación simpática inhibe la secreción.

Además de las hormonas intestinales antes mencionadas últimamente se ha descrito al péptido gástrico inhibitorio (PGI) como factor estimulante de la secreción de insulina. Parece que el PGI es el "factor intestinal" fisiológico que normalmente estimula la secreción de insulina, ya que produce estimulación cuando se da a las mismas dosis que la glucosa.

Los agentes hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonil-ureas abaten la glicemia solo cuando hay un páncreas funcional. Ellos actúan estimulando la secreción de insulina y se cree que inhiben la fosfodiesterasa, incrementando el AMP cíclico en las células B. También se cree que reducen la secreción de glucagón. Deben efectuarse más estudios para saber si clínicamente mantienen una disminución consistente de la glicemia y debe descartarse la posibilidad de que produzcan muerte prematura por alteraciones cardiovasculares.

Existen medicamentos conocidos que inhiben la secreción de insulina, así:

- Diazóxido
- Tiacidas
- Fenitoína
- Aloxana
- Inhibidores de los microtúbulos.

Además se sabe que la hormona producida en las células D (somatostatina) inhibe la secreción de insulina.

Llama la atención que a nivel de los islotes pancreáticos unas hormonas afecten la secreción de otras, función que se lleva a cabo de una manera diferente a los neurotransmisores (que lo hacen a través de una hendidura sináptica), y también diferente a las hormonas que alcanzan sus células blanco a través de la circulación sanguínea. La forma intermedia en la que los mensajeros químicos se difunden a cierta distancia de sus células blanco a través del líquido extracelular se llama REGULACION PARACRINA (5).

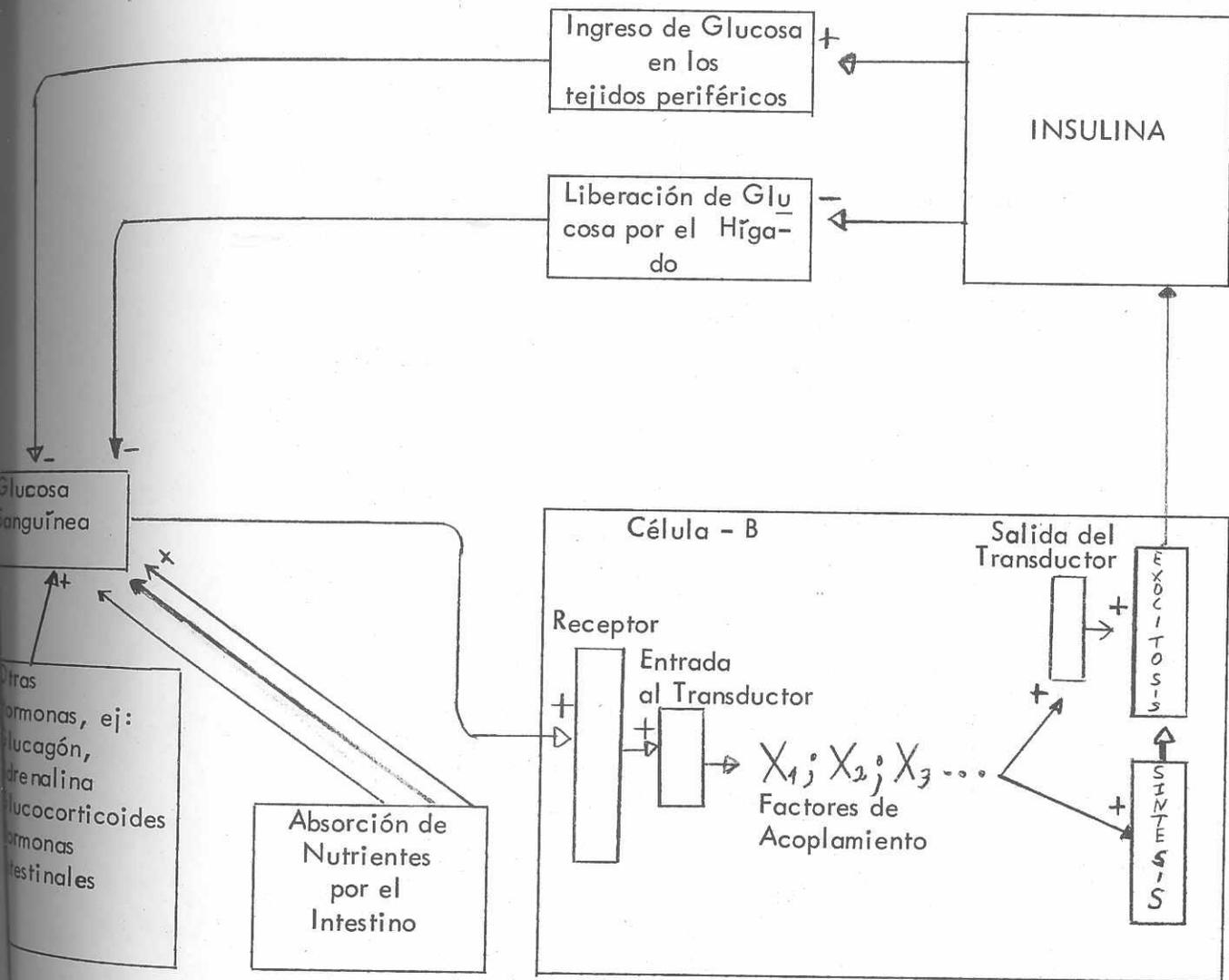
En estudios efectuados por Faber y cols. sobre secreción de células B pancreáticas durante la administración de glucosa oral e intravenosa revela un aumento en los niveles de insulina periférica venosa después de la administración oral causada no so-

lamente por el efecto estimulante de las hormonas intestinales mencionadas sobre las células B sino también por una caída en la extracción hepática de insulina. (17).

El efecto de la hiperglucemia se manifiesta tanto sobre la estimulación de la síntesis, como de la liberación insulínica: ambos procesos parecen independientes entre sí, el primero supeditado a la concentración intracelular y el segundo no. Es posible que el mecanismo de estímulo directo de la secreción sea la concentración elevada de calcio citosólico, liberado desde algún organelo intracelular. En cualquier caso, el efecto de la glucosa es rapidísimo tanto sobre la liberación como sobre la síntesis de proinsulina. Esta no requiere la formación de RNA mensajero, sino que su primer efecto sería activar la transcripción y posteriormente la formación de ribosomas para que el RNA encuentre los lugares para la transcripción.

Además la hiperglucemia es capaz de estimular la hipertrofia de los islotes pancreáticos y el aumento de células B de los mismos. Ha quedado casi descartada la existencia de un mecanismo de retroalimentación, por el que la insulina almacenada en los gránulos inhibiese la síntesis de la misma.

Según el método de análisis, el valor de insulina en ayunas varía entre 10 y 20 microU por ml., y aumenta hasta 50 a 150 microU por ml., después de una comida o una carga de glucosa. Su semidesintegración biológica es menor de 10 minutos, de manera que desaparece rápidamente de la circulación por acción del hígado, riñón y testículo principalmente. Sin embargo tengase presente que el efecto máximo de la insulina administrada por vía intravenosa tiene lugar entre 30 y 60 minutos después de la inyección. (14).



(Ref. 40)

MODO DE ACCION

En vigencia continúa, la ya antigua frase: "Es mucho lo que hace la insulina, pero es muy poco lo que parece estar claro que la hormona se une a los receptores localizados en su mayoría en las membranas celulares y desencadena sus acciones, alterando su permeabilidad y mecanismos de transporte en las células blanco. ¿Qué es un receptor hormonal? En un primer momento se define al "locus" al cual se une la hormona como primera etapa de una cadena de procesos que conduce a uno o varios efectos. Según esta definición estricta, no se debe utilizar el término "receptor" más que cuando se demuestra que la unión de la hormona es el origen de su efecto. Por ejemplo, se ha podido demostrar que en ciertas condiciones el glucagón puede unirse a un receptor de este tipo para la insulina, puesto que no se puede observar ningún efecto cuando esta hormona se une a un receptor de este tipo. En la práctica se utiliza el término de "Receptor" cuando la unión de esta hormona a un sistema biológico resulta en una saturabilidad y cuando los argumentos "indirectos" admiten, razonablemente, que esta unión desemboque en acciones biológicas o que los sitios de unión son análogos a los encontrados en otros sistemas en que se consideran como los posibles sitios de acciones biológicas. (25)

Se sabe que el receptor de insulina en la membrana es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 100,000. (4) Parece un hecho establecido que el efecto de la insulina se debe a un fragmento de la molécula colocado en los residuos 20 y 30 de la cadena B.

A pesar de lo anteriormente expuesto hay por lo menos 5 acciones que no están causalmente relacionadas:

- 1.- El incremento en la entrada de glucosa al músculo y otros tejidos.
- 2.- La inhibición de la lipasa sensible a la hormona.
- 3.- La estimulación de la síntesis proteica, efecto que puede ocurrir en ausencia de glucosa extracelular.
- 4.- El incremento del transporte de aminoácidos a las células.
- 5.- El incremento de potencial de membrana en las células del músculo esquelético y del tejido adiposo. (5)

Estas acciones contrario a lo que sucede con la adrenalina, glucagón y muchas otras hormonas no pueden ser explicadas por el mecanismo del segundo mensajero (AMPcíclico). El AMPcíclico ha sido descartado debido a que muchos de los cambios que produce la insulina se llevan a cabo en ausencia del mencionado mensajero. Actualmente se han sugerido muchos metabolitos y algunos iones como posibles mensajeros de la hormona, pero ha sido el Calcio (Ca^{2+}) quien ha recibido las mayores investigaciones. En estudios efectuados por Kissebach y cols. han observado que la insulina produce un cambio obligatorio en los receptores específicos que a su vez producen variantes en la membrana, dando por resultado un desplazamiento de Calcio de gran afinidad por los sitios sobre la membrana y/o el retículo endoplásmico, juntamente con la inhibición de la liberación de Ca^{2+} de los organelos intracelulares, resultando en un incremento en el calcio libre citoplásmico. El incremento en el calcio citoplásmico libre inhibe el AMPcíclico dependiente de la proteína-quinasa y activa la fosfoproteína-fosfatasa del tejido adiposo, resultando en la inhibición de la triglicérido lipasa y la glucógeno fosforilasa, con estimulación adicional de la glucógeno sintetasa. Estos cambios en la actividad de las enzimas del citosol producen inhibición de la LIPOLISIS y GLUCOGENO LISIS, con estimulación

de la GLUCOGENESIS. Un simultáneo incremento en el calcio mitocondrial en respuesta al incremento citoplásmico activa la deshidrogenasa pirúvica y la consiguiente estimulación de la LIPOGENESIS. De acuerdo a lo anterior se ha postulado al ion Ca^{2+} como segundo mensajero de la insulina. (6)

Estudios más recientes efectuados por Cheng y cols. en extractos de músculo esquelético de ratas, en cromatografía sobre Sephadex G-25 en columnas, particularmente en la número 11, establecen que allí está contenido el mediador. Esta columna fue purificada en papel de electroforesis a un pH de 1.9 y 3.5 resultando dos fracciones activas. La fracción 1 a 4 estimula el AMPcíclico dependiente de la proteína-quinasa, con la inhibición de la glucógeno sintetasa, la fosfoproteína-fosfatasa y tal vez una nueva sustancia. Fracciones 5 a 6 y 3 a 6 inhiben el AMPcíclico dependiente de la proteína-quinasa y estimula la síntesis de la glucógeno fosfoproteína-fosfatasa. El mismo mediador activa también la piruvato deshidrogenasa en la mitocondria del adipocito; esta activación ocurre por incremento del calcio libre en la mitocondria o por estimulación directa del calcio sensible a la fosfatasa. (7) Con la introducción del concepto de segundo mensajero por Sutherland y cols, en 1969 y su eventual identificación en lo que respecta a la insulina se espera tener pronto un sustituto de la hormona. (8)

En síntesis, se ha dejado atrás el concepto de que la insulina actúa solamente a nivel de membrana celular, involucrándole funciones muy importantes en el interior de la célula, y sea en el núcleo, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y otras estructuras. Esto lo demuestra claramente el incremento en la síntesis de DNA y RNA., así como de las proteínas. La función esencialmente anabólica de la insulina continúa en estudio y si sus funciones las realiza por si misma o bien un segundo mensajero es una incógnita que está muy cerca de ser dilucidada. (8)

Debido a la rapidez de fosforilación, la concentración intracelular de glucosa libre es normalmente baja y el gradiente de concentración para ella está dirigido hacia el interior de la célula. Algo de glucosa entra por este gradiente a las células en ausencia de insulina, pero la hormona incrementa grandemente la velocidad de movimiento de una manera selectiva. Se ha deducido que probablemente interviene un portador de alguna clase por que el proceso muestra la cinética de saturación característica de un sistema en el cual hay disponibilidad limitada de un portador específico. Así, resulta un ejemplo de DIFUSION FACILITADA. El proceso es altamente específico en gran parte para la glucosa y unos cuantos azúcares con la misma configuración en los 3 primeros átomos de carbono.

La insulina no es utilizada por el tejido encefálico (quien es capaz de utilizar la glucosa sin la presencia de la hormona) - excepto algunas partes del hipotálamo; tampoco la utilizan el eritrocito, la mucosa intestinal y los túbulos renales y no afecta directamente el movimiento de la glucosa a través de las membranas de las células hepáticas, sino que lleva a cabo una facilitación de la síntesis de glucógeno y una disminución en la salida de glucosa. (4) Un gran número de reportes indican una inhibición de la acción de la insulina en el transporte de glucosa cuando los niveles de ATP intracelular se depletan en el interior del adipocito y la célula muscular. (9)

ACCIONES FARMACOLOGICAS

HIGADO:

1. Disminución del AMPcíclico
2. Disminución en la Cetogénesis
3. Aumento en la síntesis proteica
4. Aumento en la síntesis de lípidos
5. Disminución en el gasto de glucosa debido al abatimiento de la gluconeogénesis y de la síntesis de glucógeno.

TEJIDO ADIPOSO:

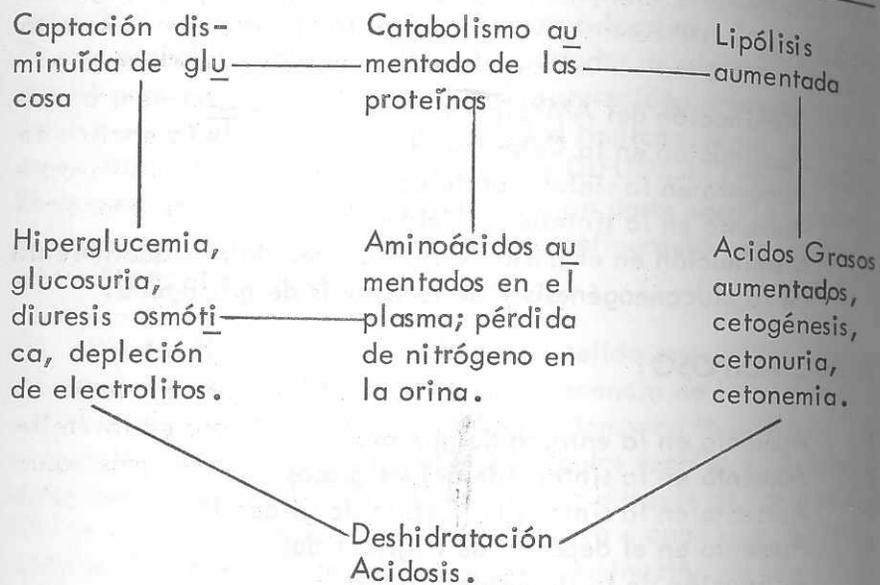
1. Aumento en la entrada de glucosa
2. Aumento en la síntesis de ácidos grasos
3. Aumento en la síntesis de fosfato de glicerol
4. Aumento en el depósito de triglicéridos
5. Activación de la lipoproteínlipasa
6. Inhibición de la lipasa sensible a las hormonas
7. Aumento de la captación de potasio.

MUSCULO:

1. Aumento en la entrada de glucosa
2. Aumento en la síntesis de glucógeno
3. Aumento en la captación de aminoácidos
4. Aumento de la síntesis proteínica en los ribosomas
5. Disminución en el catabolismo de las proteínas
6. Descenso en la liberación de aminoácidos gluconeogénicos
7. Aumento en la captación de cetonas
8. Aumento de la captación de potasio (4 y 10)

EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA Y EXCESO DE INSULINA

DEFICIENCIA DE INSULINA



*Por ser bioquímicamente la deficiencia de insulina la característica esencial de la diabetes sacarina no se describe con más detalle en este trabajo.

EXCESO DE INSULINA

Las consecuencias del exceso de insulina son manifestaciones directas o indirectas de los efectos de la hipoglucemia sobre el sistema nervioso. La glucosa es el único combustible utilizado en cantidades apreciables por el tejido encefálico. Cuando baja

el nivel de glucosa sanguínea, la corteza y las otras estructuras encefálicas de mayores tasas metabólicas son afectadas primero, seguidas por los centros vegetativos de respiración más lenta en el diencéfalo y en el rombencéfalo. Así, los síntomas precoces corticales de confusión, debilidad, mareo y hambre, son seguidos de convulsiones y coma. Si se prolonga la hipoglucemia, se establecen cambios irreversibles en la misma sucesión corteza-diencefalo, bulbo y la muerte resulta por la depresión del centro respiratorio. Como mecanismos compensadores a la deficiencia de glucosa se produce un incremento de la secreción medular suprarrenal, acompañado por un aumento de la secreción adrenocortical: la adrenalina causando glucogenólisis y los glucocorticoides incrementando la gluconeogénesis y oponiéndose a la acción de la insulina. Una caída en la glucosa sanguínea también estimula la secreción de glucagón aumentando la gluconeogénesis y la glucogenólisis. También la secreción de hormona de crecimiento está aumentada y al abatir la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, la hormona ayuda a que la glucosa sea más aséptica al encéfalo. (5)

DISTRIBUCION-EXCRECION Y DESTINO

El volumen virtual de la distribución de la insulina es aproximadamente igual al volumen del líquido extracelular. La insulina es reconocible en la linfa, la bilis y la orina, aunque menos de 10 por ciento se excreta por el riñón, en donde probablemente es filtrada y resorbida. Berson y cols. han calculado que el tiempo de actividad medida de la insulina con 131 en el plasma es de 40 minutos. La insulina no marcada tiene una vida media de 5 minutos en el hombre.

En el transporte de insulina se ha sugerido su unión con proteínas plasmáticas, principalmente con la Sinalbúmina, que tiene

actividad antiinsulínica. Sin embargo, esto todavía no está bien aclarado.

Casi todos los tejidos tienen la capacidad de metabolizar la insulina, pero más de 80 por ciento de la insulina es normalmente degradada en el hígado y los riñones. Tres sistemas inactivadores de la insulina han sido descritos. Dos de ellos rompen las uniones disulfuro en la molécula -uno enzimáticamente y el otro no- separando otro de ellos las cadenas peptídicas. La enzima que interviene en la ruptura enzimática de las uniones disulfuro es la glutatión insulina transhidrogenasa hepática, que rompe a la molécula de insulina en las cadenas A y B. El glutatión es un tripéptido que en este caso actúa como una coenzima de la transhidrogenasa. (4 y 36) La insulina es excretada por filtración glomerular, pero una pequeña cantidad se pierde en la orina por difusión en los túbulos renales. La excreción urinaria de insulina es alrededor de 5 unidades/día. (29)

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El carácter hereditario de la diabetes ha sido sospechado desde hace muchos años. Al respecto estudios recientes han aportado nueva información sobre aspectos genéticos de la insulina, de notable interés clínico.

Así a finales de 1979, Owerbach y cols. demostraron que si bien en algunos animales hay 2 genes para la insulina, en el humano está localizado en un gen sencillo. Un fragmento 14 kilobase de DNA contiene el gen de la insulina, localizándose este en el CROMOSOMA 11 en humanos. Es aquí donde es notable el conocimiento descrito al principio de este trabajo sobre la formación intracelular de insulina a partir del precursor pre-proinsulina. Eventualmente, todas o partes del cromosoma 11 pueden ser usadas en ingeniería genética experimental para corregir diabetes en individuos afectados. (19)

Siempre a finales de 1979 se destaca dentro de las llamadas insulinopatías, la anomalía familiar de hiperproinsulinemia como un carácter dominante autosómico, con una mutación en el aminoácido Arginina 32 (sitio de unión de la cadena B con el péptido C). Asimismo Kanazawa y cols. describieron una familia japonesa con diabetes mellitus con niveles elevados de insulina inmunorreactiva. Aquí también el 85 por ciento de insulina fue a expensas de la proinsulina. En este caso fue encontrado un defecto en la cadena A en el sitio de conexión con el péptido C. Este también fue reconocido como un defecto autosómico dominante.

Por aparte otros estudios efectuados por Given y cols. en 1979 revelaron un paciente con diabetes mellitus con niveles ele

vados de insulina circulante y que no presentaba hiperpro-insulinemia. En este caso la viabilidad del tejido pancreático permitió el aislamiento de largas cantidades de insulina anormal, que revelaron la presencia de una mutación en la región de fijación del receptor, por una substitución de una Leucina por una de las dos fenilalaninas de los sitios 24 ó 25 de la cadena B. Esta insulina anormal representa el primer caso conocido de una mutación en la región de fijación del receptor. (20)

Estos y otros estudios nos permitirán en fecha no lejana aclarar muchos puntos sobre el papel que juega la herencia, tanto en la diabetes como en otros problemas relacionados con diversas anomalías metabólicas, tanto en su diagnóstico, tratamiento y especialmente en la prevención de estos desórdenes metabólicos.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Como una respuesta normal del organismo a la introducción de una proteína extraña, en todo paciente tratado con insulina se encuentran anticuerpos a las 4 a 6 semanas de tratamiento. De estos anticuerpos 5 clases de inmunoglobulinas han sido demostrados. Ig G es la primera y la que más se encuentra. Además IgM ha sido demostrada especialmente en pacientes tratados tempranamente y en pacientes con resistencia a la insulina. Asimismo IgA y especialmente IgE han sido demostrados en pacientes con alergia a las preparaciones, así como IgD ha sido encontrada en pacientes con resistencia insulínica.

La alergia a las preparaciones de insulina han sido descritas desde hace muchos años, más frecuentemente como reacciones locales, pero en alrededor de 1 por ciento se han observado reacciones anafilácticas. La IgE ha sido comprobada como responsable de estas reacciones. Experiencias con preparaciones de insulina altamente purificada efectuada por Korp y cols en 1973 ponen de manifiesto que la insulina actúa como un hapteno.

Las reacciones alérgicas locales consisten en un área de induración en el sitio de la inyección envolviendo solo el tejido celular subcutáneo o extendiéndose a otros tejidos, produciendo un "rash" eritematoso. Las reacciones locales ordinariamente aparecen de 1 a 4 semanas después de iniciado el tratamiento insulínico. Sin embargo, debido a que un gran número de pacientes han sido sensibilizados por una exposición previa a la insulina, las reacciones locales son ahora vistas en los primeros días de reinstalación del tratamiento. Algunas reacciones locales mejoran si los pacientes son cambiados de la forma mixta bovino-porcino a una insulina porcina (monoespecie). Dependiendo de la historia acer

ca de la alergia a los diferentes componentes de las insulinas convencionales se debe intentar la continuación del tratamiento con los nuevos preparados "Single Peak" ya sea porcino o bovino. Si persisten las reacciones pueden utilizarse los preparados "Single Component" (véase Preparados). El uso de múltiples dosis de insulina regular o el uso de esteroides con la insulina puede ser considerado para un pequeño número de pacientes, particularmente en quienes las reacciones locales ocurren de 6 a 24 horas después de la inyección de insulina. Se aconseja el uso de Dexametasona (R) que ha resultado compatible con la insulina en dosis entre 0.1 a 0.5 mg por dosis. En algunos pacientes se presenta una alergia local de tipo inmediato, habiendo sido necesaria la desensibilización. Otros pacientes reaccionan fuertemente a la protamina, en quienes el cambio a insulina lenta es la solución.

Algunos pacientes desarrollan un decremento en las necesidades de insulina. El fenómeno se ha descrito como un período de remisión o "luna de miel" ("honey moon"). Se ha definido la remisión como una reducción en los requerimientos de insulina menor de 0.30 unidades por kg/día por más de 2 meses. La recaída se define como un persistente incremento en los requerimientos de más del 50 por ciento de la dosis de insulina por kg/día. La medición del péptido C es un muy buen parámetro para la evaluación del período de "honey-moon". No se conoce bien porque los pacientes presentan esta remisión y tampoco porque es la recaída, pero una probable explicación de esta recaída podría ser una reducción en el aporte de insulina endógena. Logothetopoulos en 1968 ha demostrado en animales de experimentación los efectos neutralizantes de los anticuerpos anti-insulina sobre la producción de insulina endógena, y las investigaciones en humanos tienen demostrada la fijación de insulina endógena con anticuerpos anti-insulina (Karan y cols. 1969). Estas investigaciones suponen que podría desarrollarse una fijación de los anticuerpos con la insulina endógena durante el período de remisión.

El problema ha llamado más la atención cuando los pacientes han tenido que ser tratados con insulina por un período corto, especialmente mujeres embarazadas, desde que es bien conocido que la IgG atraviesa la barrera placentaria.

Por aparte se han efectuado otras investigaciones sobre la formación de inmuno-complejos con anticuerpos anti-insulina quienes activa o pasivamente deteriorarían las tardías complicaciones vasculares de la diabetes. A este respecto el Dr. Andersen aclara que estos anticuerpos no son la causa de las complicaciones, pero que los anticuerpos anti-insulina agravan las severas complicaciones tardías, por ejemplo: retinopatía proliferativa y nefropatía. (11) Reacciones sistémicas. Las reacciones sistémicas alérgicas fluctúan de unas máculas generalizadas (con o sin alergia local) al angioedema y anafilaxis.

El tratamiento de las reacciones sistémicas a la insulina es la desensibilización. Los buenos resultados obtenidos por Galloway y Bressler los han obtenido de la siguiente forma: utilizando preparados monocomponentes ("Single peak porcine insulin") proceden a iniciar la desensibilización después que han pasado 12 y preferiblemente 24 y 48 horas sin recibir ningún tipo de insulina. Cuando ha sido necesario, han dado bicarbonato de sodio, 1.0 gm., 4 veces al día, para prevenir el desarrollo tardío de cetoacidosis. No utilizan ni antihistamínicos, ni esteroides para las reacciones alérgicas durante el procedimiento. Adrenalina, 0.1 a 0.3 ml en solución al 1/1000, es usado si se requiere. Las primeras 10 dosis desensibilizantes son dadas a dosis de 0.1 ml cada 30 minutos. Las primeras tres diluciones son dadas ordinariamente por vía intradérmica y las siguientes subcutáneamente. Si ocurren reacciones positivas pueden retrasarse dos diluciones. A veces es necesario aumentar el tiempo entre cada dilución, entre 30 minutos y 2 horas. Alrededor de 90 por ciento de pacientes con alergia insulínica sistémica pueden ser desensi-

bilizadas con insulina porcina; alrededor de 80 por ciento de éstos dan buenos resultados con Single Peak Porcine Insulin (SPPI). Alrededor del 10 por ciento de pacientes requieren desensibilización con insulina bovina. Los pacientes con alergia sistémica - marcada necesitan ser mantenidos con dos dosis de insulina lenta o lenta y regular en orden para mantener el estado de desensibilización.

Usando el procedimiento descrito, se tuvieron solamente 6 fallas de 129 pacientes tratados, lo que equivale a un 5 por ciento. Aunque en este tipo de procedimiento no se utilizaron esteroides hay trabajos realizados que dan cuenta de sus buenos resultados. Los pacientes en los que es necesario utilizar los tipos de insulina "Single Component" (variante de la "Single Peak") para desensibilización son:

1. Pacientes que no pueden ser desensibilizados con insulinas mono-especie (bovina o porcina).
2. Pacientes que tienen que ser desensibilizados pero, que - han desarrollado alergia a los componentes de las insulinas "Single Peak".
3. Pacientes con historia de alergia a la insulina y/o marcada reactividad a los tests intradérmicos con insulinas mono-especie.

Con la remoción del mercado de los Estados Unidos y Europa del Fenformín, se prevee un aumento en el número de pacientes que van a ser desensibilizados, al retornar al tratamiento insulínico, con la producción de reacciones alérgicas locales o sistémicas. Esto debe ser tomado en cuenta por los médicos y pacientes, antes de reinstaurar la insulino-terapia, tomando en cuenta que otras medidas como la reducción de peso, pueden ser tomadas. (13)

Lipoatrofia. Esta complicación de la terapia insulínica ocurre con más frecuencia en niños y mujeres adolescentes, consiste en pérdida de grasa en el sitio de inyección de insulina. No debe ser confundida con la clásica diabetes atrófica. Es una condición benigna cuya causa no está bien establecida, aunque la eficacia de los preparados monocomponentes podría indicar que las insulinas menos purificadas podrían contener sustancias que en el paciente susceptible actuaran como lipolíticas. Hay algunas observaciones que sugieren que en la lipoatrofia actúa un componente inmune, así:

1. Una gran coincidencia de alergia local y lipoatrofia (15 por ciento)
2. La reducción de la lipoatrofia con el uso local de esteroides
3. La ocurrencia de lipoatrofia insulínica en pacientes tratados con una insulina monocomponente bovina (Single Component Beef Insulin) que es más inmunogénica que la porcina.

Los mecanismos de inicio de la lipólisis local son desconocidos, pero se cree son debidos a la liberación de catecolaminas secundaria al estímulo inmunológico.

Casi todos los pacientes responden de manera excelente a los preparados monocomponentes ("Single Component") con una efectividad de casi el 100 por ciento. Sin embargo los preparados monocomponentes (Single peak) han sido ensayadas con buen resultado.

Debe tenerse siempre bien presente la relación entre alergia local y lipoatrofia; además debe esperarse de 2 a 4 semanas

para observar los mejores resultados; debe tratarse la manera de variar los sitios de inyección para evitar la hipertrofia del tejido; pacientes que han tenido que ser tratados con insulina monocomponente porcina deben ser continuados por tiempo indefinido. (13)

Resistencia a la Insulina. La resistencia a la insulina ha sido arbitrariamente definida como el requerimiento de más de 200 unidades de insulina por un período mayor de 48 horas, en ausencia de cetoacidosis, infección o asociada a desórdenes endocrinológicos. Es rara; una gran serie de la clínica Joslin en Boston sugiere una frecuencia de menos de uno en 1,000 pacientes diabéticos. La resistencia ha sido reportado en asociación con muchas enfermedades del hígado, acantosis nigricans, discrasias sanguíneas y reticulosis. (24) La resistencia primaria a la insulina no ocurre si no después de algunos meses de terapia insulínica. (21) La resistencia inmunológica a la insulina es una condición caracterizada por grandes títulos de anticuerpos (50 a 5,000 unidades/litro), usualmente del tipo de la IgG. Raramente la resistencia a la insulina es debida a anticuerpos circulantes contra los receptores insulínicos. (25)

El tratamiento consiste en el uso de una insulina más parecida a la humana. Davidson y cols. dan a conocer los resultados del estudio de 35 pacientes tratados con insulina bovina sulfatada con 34 pacientes reestablecidos (97 por ciento) y 1 paciente con lipoatrofia que no respondió (3 por ciento) (12). Algunos pacientes requieren esteroides, de los cuales la Prednisona en dosis de 40 a 80 mgs. por día es la utilizada; ésta se debe ir reduciendo entre los 10 y 14 días de tratamiento hasta discontinuarla por completo. (21, 13, 24, 25).

Es de hacer notar que una de las causas más comunes de incremento en los requerimientos de insulina es la Obesidad. En la obesidad masiva los pacientes necesitan grandes dosis de insulina

para controlar los niveles sanguíneos de glucosa. Cuando la dieta excede en 300 gm. por día de carbohidratos es muy difícil el control de glucosa sanguínea con las dosis convencionales de insulina. Cuando la ingesta de carbohidratos ha excedido de 400 a 500 gm. por mucho tiempo es virtualmente imposible la reducción de glucosa con insulina exógena. Como se sabe la Obesidad reduce el número de receptores disponibles para la acción insulínica. (35) Es de hacer notar aquí el trabajo efectuado por Pederson y cols. en el cual estudiaron el incremento del número de receptores de la insulina después del ejercicio en 17 pacientes en los cuales mejoró notablemente la tolerancia a la glucosa y disminuyeron los requerimientos de insulina. (16) Estos resultados ponen de manifiesto lo dicho, acerca de la importancia de la dieta y el ejercicio sobre la obesidad en el paciente tratado con insulina.

Leatherdale y cols. describen un caso de una paciente de 47 años con dos episodios separados de resistencia a la insulina con una administración de 980 unidades diariamente. La paciente respondió satisfactoriamente a los esteroides. Después de un año con tratamiento a base de insulina soluble fue bien controlada con sulfonilureas y dieta. (24)

En otro caso reportado se describe una paciente que se le llegaron a inyectar 38,000 unidades de insulina diariamente. (3)

Como un problema diferente, pero relacionado con los antes mencionados, se han efectuado investigaciones con animales con insulina convencional, sugiriéndose una tolerancia disminuida a la glucosa e infiltraciones linfocíticas en el páncreas endo y exocrino. (4)

PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y USOS TERAPEUTICOS

Después de la obtención de los extractos iniciales activa por Banting y Best, en 1926 Abel obtuvo la cristalización de la insulina y 10 años más tarde pudo utilizarse en clínica la insulina cristalizada con zinc. La insulina comercial se ha obtenido de páncreas de vacunos y porcinos, y los preparados más comunes son una mezcla de insulina de ambas especies. Con el propósito de reducir el número diario de inyecciones, pronto se intentó la búsqueda de preparaciones de acción más prolongada. Hagedorn en 1936, obtuvo el complejo insulino proteico, Insulina Zinc protamina, utilizado hasta hoy día y que contiene 1.25 mg de protamina por cada 100 unidades de insulina. Posteriormente aparecen la Insulina Zinc Globina y la Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), preparado que contiene sólo 0.50 mg de protamina por cada 100 unidades. La proteína agregada para lograr una prolongación del efecto de la hormona, puede ser responsable de parte de las reacciones alérgicas que ocurren durante el tratamiento.

Estudios posteriores realizados en Dinamarca por Hallas Moller y cols, en 1952, demostraron que la solubilidad de la insulina dependía en manera importante de su estado físico (amorfo, cristalino, tamaño de los cristales), de la cantidad de Zinc agregada al preparado y de la naturaleza del "buffer" o solución reguladora en que ha sido suspendida. Así, pudieron comprobar que agregando sólo Zinc a la insulina y eliminando las soluciones reguladoras a base de iones fosfato y citrato, usadas previamente, se obtenían preparados (SIC=suspensiones de insulina con Zinc) que se disuelven lentamente en un medio con pH similar a la sangre y con efecto de diversa duración. Así, una preparación de insulina amorfa a pH alto, tiene latencia y duración

TIPOS Y CARACTERISTICAS DE LAS DIFERENTES INSULINAS (21)

Tipo	Apariencia	Proteína Adicionada	Contenido Zinc (mg/100 unidades)	Buffer	EFECTO		
					Inicio (hr)	Máximo (hr)	Duración (hr)
<u>Rápida</u>							
1. Regular (Cristalina)	Clara	Ninguna	0.016 - 0.04	Ninguno	0.5	3-4	5-7
2. Zinc Suspensión Amorfa (Semilenta)	Turbia	Ninguna	0.2 - 0.25	Acetato	1-1.5	4-6	12-16
3. Neutral ('Actrapid')	Clara	Ninguna		Acetato	0.5-1	2-4	4-6
4. Bifásica ('Rapitard')	Turbia	Ninguna		Acetato	3	4-8	18-24
<u>Insulinas Monocomponentes</u>							
1. Neutral ('Actrapid'-MC)	Clara	Ninguna		Acetato	0.5-1	2-4	5-7
2. Amorfa - MC (Semilenta)	Turbia	Ninguna		Acetato	1	6-8	10-15
<u>Intermedia</u>							
Globina	Clara	Globina	0.25 - 0.35	Ninguno	2	8-10	12-18
Isofane (NPH)	Turbia	Protamina	0.016-0.04	Fosfato	2	8-10	18-24
Zinc Suspensión (lente; 30% amorfa, 70% cristalina.)	Turbia	Ninguna	0.2 - 0.25	Acetato	2	8-10	18-24
<u>Insulina Monocomponente 'Monotard' (30% amorfa; 70% cristalina)</u>	Turbia	Ninguna		Acetato	3	4-8	14-22
<u>Tardío</u>							
Zinc Protamina	Turbia	Protamina	0.2 - 0.25	Fosfato	4-6	12-18	24-36
<u>Cristalina Zinc Suspensión (ultralenta)</u>	Turbia	Ninguna	0.2 - 0.25	Acetato	3-4	16-18	24-36

ativamente corta, constituyendo la llamada Insulina Semilenta o Lenta. Por otra parte, se designó como Insulina Ultralenta un preparado de cristales grandes de insulina, con alto contenido en Zinc, resuspendida en solución de acetato, a pH 7,1 a 7.5, el que inyectado por vía subcutánea tenía una duración muy larga. Lo que se conoce desde entonces con el nombre de Insulina Lenta, es una mezcla estable constituida por 7 partes de insulina ultralenta y 3 partes de semilenta, preparado con latencia y duración intermedia. (4)

Tipos de Insulina:

a.) Insulinas de Acción Rápida:

1.- Insulina regular o normal. También llamada IZC (Insulina Zinc Cristalina). No tiene ningún aditivo ni modificador en su preparación. Se presenta en forma microcristalina, conteniendo 0.01 a 0.04 mg por 100 unidades. Puede inyectarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Por vía I.V. alcanza rápidamente su efecto (antes de 15 minutos), presenta su máximo de acción entre los 30-60 minutos. Por vía subcutánea, la más utilizada, su efecto comienza a los 30 minutos; el máximo de acción se produce a las 3-4 horas, aunque con dosis altas puede retrasarse hasta las 6 horas, y su efecto desaparece en 8 horas o antes. (14)

Sin embargo un estudio realizado por Roy y cols. acerca de las características y tiempo de acción de la insulina regular en pacientes diabéticos revela que el inicio de la acción inyectada por vía S.C. es de 1.2 más-menos 0.1 horas, con un pico máximo de acción entre 5.7 más-menos 0.3 horas con una duración total de 16.2 horas. Este aumento en el tiempo de acción de la insulina Regular se cree es debido a la presencia de anticuerpos contra la insulina. Es obvia la importancia clínica del

reconocimiento de la acción más prolongada de la Insulina Regular. (37)

2.- Insulina semilenta o insulina zinc amorfa. Es una insulina que lleva un "buffer" de acetato, y una riqueza alta en zinc. Su efecto comienza a los 60-90 minutos de la inyección subcutánea, alcanzando su acción máxima en 4-6 horas. Dura 12 horas o un poco más.

b.) Insulina de Acción Intermedia:

1.- Insulina lenta. Es una de las insulinas más utilizadas. Se obtiene mezclando un 30 por ciento de insulina semilenta y un 70 por ciento de ultralenta. Su efecto comienza a las 3 horas, - su máximo de acción tiene lugar a las 8 a 12 horas y su duración es de 20-24 horas. En algunos individuos, sin embargo, el efecto máximo se retrasa, pudiendo ocurrir a las 18 horas de la inyección, dando así lugar a hipoglucemias nocturnas.

2.- Insulina NPH (NEUTRAL-PROTAMIN-HAGEDORN). No tiene exceso de protamina. Su acción comienza a las 3 horas, a veces antes. El pico de acción máxima suele ocurrir a las 8 horas, y su duración es de 18-20 horas. Puede mezclarse con insulina regular.

3.- Insulina globina. Se substituye la protamina por globina. Su efecto es muy similar a la insulina NPH. Es menos utilizada por el inconveniente de inyectar una proteína extraña.

c.) Insulinas de Larga Duración. Son insulinas modificadas fundamentalmente por protaminas, en "buffer" de acetato.

1.- Insulina Zinc Protamina. La adición de protamina produce un precipitado que retrasa su absorción una vez inyectada, pro-

longando su efecto. Existe de procedencia bovina y porcina. - Contiene 100 unidades en 0.2 a 0.25 mg de zinc. Su acción se inicia a las 4-6 horas, es máxima a las 14-20 horas y termina a las 24-36 horas. No debe mezclarse con insulina regular, pues por su exceso de protamina la transforma en IZP, desapareciendo el efecto rápido.

2.- Insulina Ultralenta. Punto de partida de una serie de insulinas lentas, obtenidas de insulina de buey, y producidas por adición de zinc, y substitución del "buffer" de fosfato por el de acetato. Su acción comienza a las 3-4 horas; el máximo se alcanza a las 16-18 horas y su duración es de 30 a 36 horas por término medio.

Utilizando insulina radiactiva se ha podido estudiar la absorción de la insulina en el punto de inyección. Así, se ha visto que existen notables diferencias en la velocidad de absorción, dependiendo del lugar anatómico de la inyección, del individuo, etc. Para un mismo sujeto inyectado en punto similar varía muy poco la velocidad de absorción de varias dosis. Con insulinas rápidas las inyecciones de mayor volumen se asocian a absorción más rápida, mientras que con NPH ocurre lo contrario. La edad del sujeto influye muy poco en la absorción.

La insulina se conserva activa durante más de dos años, si se guarda a una temperatura de 4-5°C. Las formas modificadas son más estables que la insulina regular. (14)

En Estados Unidos de Norteamérica y en Europa la tendencia actual es la fabricación de preparados de insulina de potencia U-100, es decir 100 unidades por ml, y abandonar paulatina mente las concentraciones tradicionales de U-40 y U-80, con el propósito de evitar los errores de dosificación cuando se está obligado a cambiar la concentración del preparado.

Como se indicó anteriormente, los preparados de insulina convencional son mezclas obtenidas de vacuno y porcino. Una nueva alternativa la han constituido los preparados de insulina mono-especie (ME o MS), de vacuno o de cerdo, reduciendo así su poder inmunogénico, menor tendencia a originar anticuerpos que la insulina de doble origen. La insulina de vacuno es más productora de anticuerpos que la porcina. No obstante, el uso de insulina mono-especie no protege totalmente de la formación de anticuerpos, en el sentido de que el uso de insulina porcina, por ejemplo, no pueda formar anticuerpos contra la bovina y viceversa.

Antes de 1973 los preparados insulínicos disponibles para la terapéutica contenían apreciables cantidades de pro-insulina y derivados incompletamente convertidos, potencialmente anti-génicos. Por causa de las impurezas se preparaba la insulina co-rriente a pH ácido; los preparados actuales tienen pH neutro, lo que ha determinado una mayor estabilidad de la hormona, protegiéndose de la desaminación prematura y formación de productos de degradación; no requieren tampoco de refrigeración.

Steiner en 1967, por medio de la filtración en gel y electroforesis en gel de poli-acrilamida separó 3 componentes (a, b y c) de las insulinas cristalinas convencionales. Estos hallazgos condujeron a la obtención de preparados de insulina más purificados. Uno de estos tipos corresponde al de la insulina "con una sola elevación o punta" (Single Peak "SP") en la electroforesis, obtenidas del componente c. La pureza de estos preparados, sin proinsulina, es aproximadamente del 99 por ciento; les queda un residuo de componentes antigénicos tales como insulina-arginina, etiléster de insulina y desamino-insulina.

Una mayor pureza, cercana al 100 por ciento, y menor antigenicidad fue lograda por los laboratorios Novo de Dinamarca

empleando cromatografía de intercambio iónico, obteniendo la llamada Insulina Monocomponente (MC), de uso clínico difundido en Europa y E.E.U.U. Las hay de origen porcino y bovino y existe en forma de insulina rápida, semilenta y una mezcla parecida a la insulina lenta, llamada Monotard.

Se estimaba que la potencia de la insulina convencional era equivalente a 22 unidades por mg; la de las insulinas actuales, más purificadas, se estima en 26 a 30 unidades por mg.

La ventaja de los preparados más purificados, en especial de los MC, reside en su menor antigenicidad, menor producción de reacciones alérgicas y de anticuerpos antiinsulínicos, lo que disminuye las dosis requeridas por los diabéticos. Al cambiar un tratamiento con insulina convencional por una preparación MC o, a veces ME, se aprecia una reducción significativa de los anticuerpos séricos. También, el efecto nocivo de la insulina exógena, dependiente de su inmunogenicidad, sería francamente aminorado. Cualquier tipo de insulina usada hasta el presente puede producir las alteraciones mencionadas, con excepción de los preparados MC. Además, la inyección de insulina MC en los sitios de lipoatrofia favorecería la regresión del proceso. (4)

A continuación se presenta un estudio efectuado con 20 pacientes, con preparados MC., divididos así:

Grupo A.- Comprende 7 diabéticos insulino-dependientes recién diagnosticados que nunca habían recibido insulina. Ninguno es obeso.

Grupo B.- Comprende 13 casos de Diabetes insulino-dependientes que venían siendo tratados con insulinas convencionales de diferentes clases, y a los que se les hizo el cambio por la insulina MC en las dosis necesarias para lograr una buena compensación-

metabólica.

La reducción de necesidades de insulina ha sido importante en estos grupos. La disminución del nivel de anticuerpos muy evidente en los sujetos evaluados como grupo. Los trabajos de Andreani, Bruni, Czyzyk, Frankhauser, Korp, Mirouze, Tacher, Devlin, Lefebre, Lavaux, Rodríguez-Miñón, Wright y otros confirman que estos tipos de insulinas MC no producen anticuerpos o lo hacen en escasa proporción, disminuyen la insulinoresistencia, suprimen las reacciones alérgicas, hacen desaparecer la lipodistrofia, y las necesidades de insulina descienden tanto más cuanto más elevadas son. Lefebre ve disminuir estas necesidades cuando son superiores a 75 U. Logie y Stowers aconseja que cuando se cambie la insulina de buey convencional por la monocomponente, la dosis se disminuya un 20 por ciento. Rodríguez-Miñón, prefiere hacer el cambio conservando la misma dosis porque en ningún caso ha visto hipoglucemias importantes, aunque si ha podido observar que la glucosuria residual de los diabéticos bien compensados disminuye de manera evidente, e incluso que pasado un cierto tiempo aparecen hipoglucemias leves que obligan a descender la dosis de insulina de una manera paulatina. Juega un papel importante en el descenso de los requerimientos de insulina en el paciente ambulatorio factores como: la alimentación, ejercicio físico, stress, etc.

Logie y Stowers señalan como un defecto de las insulinas MC su acción más corta. Korp y Rodríguez-Miñón también lo han visto en algunos casos y la explicación sería que los anticuerpos circulantes podrían retardar la utilización de la insulina activa por los tejidos.

La mayor parte de autores no han encontrado una relación entre la disminución de anticuerpos y las necesidades de insulina, cuando podría esperarse, al menos en teoría, que esta relación

GRUPO A

No. Paciente	Edad	Duración Diabetes	Diabetes Familiar	Terapéutica Previa	Terapéutica MC.	Duración Terapéutica	Resultado
1. B.C.S.....	51	1 año	No	Dieta Rastinoñ (R)	Tipo dosis Lente 20u/d	11 meses	Bueno
2. I.M.R. ..	22	2 meses	No	Dieta Daonil (R)	Lente 25u/d	10 meses	Bueno
3. A.M.	12	2 meses	No	Ninguno	Lente 20u/d	10 meses	Bueno
4. C.L.	24	1 mes	No	Ninguno	Lente 30u/d	10 meses	Bueno
5. V.S.	3	1 mes	Abuelos Maternos y paternos	Ninguno	Actrapid 5u y Lente 5u/d	10 meses	Bueno
6. C.B.	26	1 mes	No	Ninguno	Lente 25 u/d	8 meses	Bueno
7. C.C.	28	2 meses	Padre Hermano	Ninguno	Lente 25 a 30u/d	10 meses	Bueno

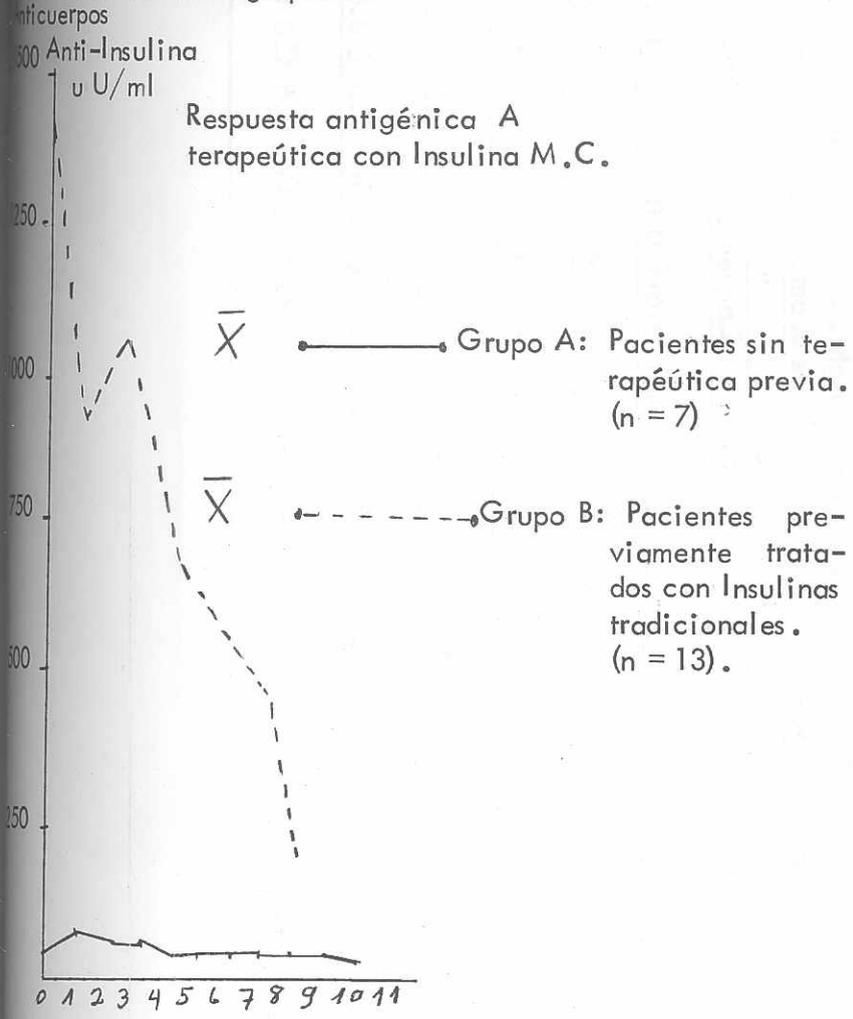
* u/d = unidades/día

GRUPO B

No. Paciente	Edad	Duración Diabetes	Diabetes Familiar	Terapéutica Previa	Terapéutica MC	Duración Terapéutica	Resultado
1. J.O.P.	22	5 años	Abuelo y 2 tíos paternos	Tipo, dosis Lente y Regular 20 y 15u/d 5 años	Lente 30 u/d	8 meses	Bueno
2. J.R.A. ...	2	8 meses	No	NPH 10-15 u/d	Lente 10 u/d	7 meses	Bueno
3. D.C.L. ...	12	6 años	Madre	NPH 15-20 u/d	Lente 40 u/d	7 meses	Malo
4. J.R.	14	4 años	No	Novo Lente 30 u/d	Lente 15-18 u/d	6 meses	Bueno
5. E.A.B.	36	6 años	Padre	Novo Lente 40 u/d	Lente 25 u/d	6 meses	Bueno
6. C.M.	33	6 años	Tío y primo paternos	NPH 25-30 u/d	Lente 20 u/d	11 meses	Bueno
7. J.L.	64	2 años	No	Insulina Sol. 10-15 u/d	Actrapid 15 u/d	8 meses	Bueno
8. J.M.	4	2 años	No	Novo Lente 40 u/d	Lente 4-6 u/d		Bueno
9. P.D.O.	15	15 días	No	Novo Lente 30 u/d	Lente 30-40 u/d		Malo
10. P.O.G.	62	12 años	No	Novo Lente 20 u/d	Lente 12-15 u/d		Bueno
11. E.L.R.	35	15 días	Tía Materna	Novo Lente 30 u/d	Lente 20 u/d		Bueno
12. B.J.S.	58	10 años	No	Lente 60-80 u/d	Lente 25 u/d		Bueno
13. R.F.O.	31	10 años	Abuelo Materno	Rapitard 20-25 u/d	Actrapid 4-6 u/d y Semilente 10-12 u/d		Bueno

* u/d = unidades/día.

En la figura se presentan los perfiles comparados de anticuerpos anti-Insulina de cada grupo.



Duración de la Terapéutica: Meses

A continuación se presentan los resultados obtenidos por Wright, y cols. en cuanto a dosis de Insulina Convencional y preparados muy purificados (MC), de acuerdo a edad y sexo. (41)

	No. de Pacientes	Insulina (U/día)		MC	Convencional	MC	Convencional	MC
		Convencional	MC					
Pacientes Femeninos	57	40	38.6(±2.34)	38.6(±2.44)	0.61(±0.036)	0.6	0.6	(±0.031)
Pacientes Masculinos	51	45.4	40.9(±2.77)	40.9(±2.6)	0.58(±0.035)	0.55	0.55	(±0.035)
Edad 50 años	38	46.7	42.9(±3.57)	42.9(±3.47)	0.68(±0.05)	0.64	0.64	(±0.05)
Edad 50 años	70	40.2	37.9(±2.0)	37.9(±2.02)	0.56(±0.026)	0.54	0.54	(±0.029)
Lente o Monotard	74	41	38.8(±2.16)	38.8(±2.06)	0.59(±0.03)	0.57	0.57	(±0.032)
Isophane o Leo Retard	34	44.1	41.2(±3.0)	41.2(±3.48)	0.62(±0.046)	0.6	0.6	(±0.046)

existiese. Los picos elevados de anticuerpos encontrados se interpretan por Czyzyk como una sensibilización que el tratamiento prolongado con insulinas tradicionales producen en el sistema inmunológico del organismo.

Korp, dice que las insulinas MC están indicadas en todos aquellos pacientes donde la formación de anticuerpos no es deseable. Rodríguez-Miñón comenta: no comprendo esta afirmación, pues sería cosa de saber cuándo es deseable la formación de anticuerpos.

Todos los que han estudiado comparativamente las insulinas Monocomponentes y Monoespecie observan menor capacidad antigénica en la Monocomponente.

En lo que se refiere a las relaciones entre estas insulinas y las complicaciones degenerativas, me limito a mencionar las conclusiones de 2 trabajos:

1.- Wehner tratando conejos con insulinas MC no ve protuberancias en la membrana basal de los capilares, pero si se inyectan a estos conejos impurezas de insulina aparecen crecimientos anormales de nódulos en la membrana basal y de alteraciones en el glomérulo renal. Sin embargo, dice no ve aún con claridad la relación que puede existir entre la antigenicidad y el espesamiento de la membrana basal de los capilares.

2.- Andersen comunica lo siguiente en el Congreso de la India. El estudió 274 diabéticos juveniles insulino-dependientes de los que 166 no tenían complicaciones y 108 ya padecían alguna lesión de microangiopatía. Las necesidades de insulina de ambos grupos eran similares, y retrospectivamente fue observando que después de diez años de tratamiento insulínico las necesidades de insulina eran más altas en los que habían desarrollado complica-

ciones. En un grupo extenso de pacientes determinó anticuerpos antiinsulina y se vio que los diabéticos con complicaciones, sobre todo con retinopatía proliferativa o nefropatía precoz, tenían un título de anticuerpos significativamente más alto que los que no habían hecho complicaciones. Esta observación de Andersen es muy sugestiva de que los anticuerpos antiinsulina, si no la causa, pueden ser un factor agravante de la complicación vascular.

Ante todos estos hechos podemos decir que las opiniones sobre las insulinas MC son casi todas favorables. Dentro de estas destaca la del Dr. Bloom quien dice: "Si tenemos dos clases de insulina, una sucia y otra limpia, continuar usando la sucia no es científico ni ético". A esto último cabe hacer la pregunta: ¿Es ta justificado abandonar todas las insulinas utilizadas hasta el presente para no usar más que las monocomponentes, incluso en los casos en que las insulinas tradicionales no producen anticuerpos ni reacciones alérgicas ni lipodistrofia? Estima Rodríguez-Miñón que si se dan todas estas circunstancias en un diabético bien compensado con una insulina tradicional no hay porqué cambiarla. (28)

Vías de Administración:

La insulina de corta acción puede ser administrada intravenosamente, intramuscular o por vía subcutánea. Las de acción larga o intermedia no deben ser administradas intravenosamente por el riesgo de producir embolias.

La vía intravenosa es utilizada generalmente en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y al no poderla instituir de esta forma se utilizará la vía intramuscular. La razón por la que la insulina no debe ser adicionada a una transfusión de sangre es debido a que ésta contiene una hemolisina que degrada la protei

na. Tampoco debe ser adicionada al plasma porque conserva también enzimas que degradan la insulina. Sin embargo puede administrarse disuelta en líquidos que contengan glucosa o electrolitos. En algunos centros se utiliza con frecuencia tal forma de administración, por la ventaja que supone dar insulina al mismo ritmo que glucosa. Este procedimiento es poco aconsejable por varias razones, entre ellas, que parte de la insulina se queda adherida al vidrio y sistemas de inyección (un 20 por ciento, o más) y, segundo, que la estabilidad de la insulina disuelta de esta forma es menor. Si se administra este procedimiento habrá que añadir un 20 por ciento de la dosis que se desee administrar, y cambiar de sistema de infusión si no se ha terminado en 4 horas. En general para el tratamiento a largo plazo la vía de administración es la subcutánea.

La inyección intravenosa de insulina actúa instantáneamente. Cinco minutos después de la inyección se observa una caída de la glucosa sanguínea bien marcada en diabéticos. La interrupción de la infusión de insulina provoca la caída de la concentración de la hormona y una rápida reducción del efecto de la insulina sobre la concentración de la glucosa plasmática.

Después de la administración intramuscular de una insulina de corta acción se absorbe 2 veces más rápidamente que la inyección subcutánea.

La absorción de la insulina de corta acción administrada subcutáneamente varía considerablemente, dependiendo de la región inyectada, y poco menos de la actividad física, temperatura ambiental y la severidad de la diabetes.

Guerra y Kitabchi han establecido la velocidad de actuación de la insulina inyectada por las vías mencionadas anteriormente. Así se sabe que la administración intravenosa produce un

rápido y elevado pico de acción a los 2 minutos, que desaparece a los 30 minutos. La vía intramuscular presenta el punto de acción máxima a los 50 minutos, la cual persiste al menos durante tres horas. La vía subcutánea comienza a los 30 minutos y alcanza su máximo hacia los 180 minutos. (14)

Además se ha continuado la búsqueda de un preparado insulínico que pueda ser administrado oralmente. Galloway y Root han efectuado estudios cubriendo la insulina con polioxetileno para evitar la acción enzimática, pero los resultados no son aún concluyentes y estos preparados producen mucha náusea en los sujetos estudiados. (42) Similarmente se han desarrollado pruebas con insulina dada por vía nasal cuyos resultados aún no se conocen.

Aparte, pero relacionado con la vía de administración en 1975 se publicó un caso de "Mesenchymoma" en el sitio de inyección de insulina. Wallace y cols. comentan que con un solo caso aparecido, éste no puede ser atribuido a la insulina y al momento lo consideran como una simple coincidencia. Resaltan la importancia de variar los sitios de inyección de insulina para así evitar el trauma de la inyección y la remota posibilidad de desarrollar en ese sitio una masa tumoral. (22)

En otro tipo de estudios Koivisto y cols. efectuaron un análisis con 13 pacientes administrando más de 1,700 inyecciones de insulina durante 3-5 meses sin ninguna preparación de la piel. Ningún signo de infección local o sistémica fue observada. Estos resultados indican que la rutina de preparar la piel con alcohol antes de la inyección de insulina reduce marcadamente las bacterias de la piel, pero no es necesario para prevenir la infección en el sitio inyectado. (23).

Usos Terapéuticos:

Indicaciones de la insulina en Diabetes:

La insulina es, estrictamente hablando, la única medida terapéutica realmente eficaz para mejorar la alteración metabólica de la Diabetes. La insulina es absolutamente insustituible en el tratamiento de la descompensación cetoacidótica (con o sin coma) y su utilización ha disminuído de forma espectacular la mortalidad por tal complicación. En segundo lugar, son tributarios de tratamiento insulínico los pacientes diabéticos de comienzo infantil o juvenil, casi siempre con deficiencia grave de secreción pancreática de insulina. En el tratamiento de la cetosis es necesario utilizar insulina regular. En los diabéticos insulino dependientes es casi siempre posible mantener la compensación con insulinas lentas o mezclas de insulinas. Por último, es muy importante señalar que los pacientes con diabetes de comienzo en la edad adulta controlables solamente mediante el régimen dietético, o con antidiabéticos orales, pueden requerir la administración de insulina en situaciones de stress, tales como infecciones intercurrentes, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, etc.

Control del tratamiento insulínico. No existe un patrón fijo para la dosificación ni pautas de administración rígidas. Es necesario un control clínico y analítico hasta alcanzar la dosis de insulina conveniente y el ritmo de administración.

En principio, las insulinas rápidas se administrarán 15 minutos antes de la ingesta, con la pretensión de simular la respuesta pancreática post-prandial. Suele repartirse en dos o tres dosis, antes de las principales comidas. Las insulinas intermedias y lentas suelen administrarse en una sola dosis al día, media a una hora antes de la ingesta. En ocasiones se reparten en dos dosis, una mayor por la mañana y otra menor por la noche.

La dosis de insulina necesaria puede deducirse de la cifra de glucemia y de la glucosuria, en ausencia de insuficiencia renal. También tiene gran valor la determinación de la Acetona.

Lo ideal es alcanzar el control metabólico con una sola dosis al día; ello suele lograrse en la mayoría de los pacientes con una inyección de 20 unidades de una insulina intermedia (lente o NPH), una hora antes del desayuno. Esta dosis se incrementa de 5 en 5 unidades, cada 2 ó 3 días, de acuerdo con la evolución de las glucosurias. La ausencia de glucosuria en la última micción antes de la cena, o la presencia de glucemias antes de las comidas de 100 a 120 mg/100 ml, significan un excelente control; sin embargo, en tales circunstancias es posible que el paciente haya presentado algún episodio de hipoglucemia subclínica, lo que es peligroso especialmente por la noche. Por ello habitualmente no se trata de obtener un control tan riguroso de las glucemias, y se prefiere la existencia de discretas glucosurias. Cuando existe hiperglucemia antes de la comida del mediodía es conveniente mezclar una pequeña cantidad de insulina rápida a la de acción intermedia inyectada por la mañana. Si existe hiperglucemia antes de la cena habrá que aumentar la dosis de insulina intermedia, así como reajustar la distribución de los carbohidratos de la dieta. Cuando existe hiperglucemia antes del desayuno, cosa frecuente, especialmente en los jóvenes con actividad gluconeogénica nocturna importante, y no mejora con un reajuste en la distribución de hidratos de carbono, puede administrarse una segunda dosis de insulina intermedia antes de la cena. Esta segunda dosis será equivalente a $1/3-1/6$ de la dosis total diaria. La dosis total de insulina alcanzada varía de uno a otro paciente y debe ser establecida según la respuesta del mismo mediante tanteos. También existen variaciones de las necesidades insulínicas del mismo sujeto, de acuerdo con las circunstancias particulares del mismo.

Las insulinas lentas encierran el peligro de la hipoglucemia durante el sueño, y no deben utilizarse en Pediatría. (48)

Con la pauta mencionada se logra un control satisfactorio en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en algunos casos resulta tal control difícil, presentando el sujeto oscilaciones en su glucemia a lo largo del día; esto es lo que se llama diabetes inestable (brittle). No está aclarado el mecanismo responsable de tal inestabilidad metabólica; hay que vigilar, sin embargo, la distribución correcta de la ingesta de carbohidratos y el ejercicio físico. Es posible que en tales situaciones jueguen un papel importante los niveles de hormonas contrainsulares (glucagón, catecolaminas, corticosteroides y hormona del crecimiento), así como los anticuerpos anti-insulina. En estos casos el control es muy difícil, requiere muchas veces la administración de tres dosis de insulina cristalina (normal) antes de las tres comidas principales. Este tipo de tratamiento es necesario también siempre que exista riesgo de cetosis o ésta se haya presentado ya. Esta situación ocurre frecuentemente en presencia de situaciones de stress, como infecciones intercurrentes. Una vez desaparecida la cetonemia y logrado el control metabólico, se vuelve a la dosis única de insulina intermedia que suele equivaler a $2/3$ o $3/4$ de la dosis previa necesaria de insulina normal en las 24 horas.

En estos tipos de diabetes inestable (brittle) ha sido desarrollado un moderno sistema de infusión de insulina denominado - confusamente "Páncreas Artificial". Después de minuciosos estudios de Kadish, se idearon dos tipos de sistemas de infusión; uno, una computadora que controla la infusión de insulina de acuerdo a la concentración de glucosa sanguínea, y otro menos sofisticado que libera insulina por medio de una bomba de acuerdo a la hora del día. En 1978 en Bruselas se desarrolló un nuevo sistema de infusión de la insulina y/o glucosa regulado por continua monitorización de la glucosa sanguínea por retroalimentación (feed

back). En Connecticut y Ontario se han iniciado en 1979 el uso de bombas en miniatura para el control de este tipo de diabetes. En ese año los diabetólogos Felig y Tamborlane de Yale, presentaron un modelo que puede prenderse del cinturón. Este aparato inyecta insulina por la vía subcutánea durante todo el día, con una intensidad determinada previamente y con refuerzos antes de las comidas y los bocadillos. Después de las pruebas iniciales con pacientes hospitalarios ambulantes, el equipo de investigación de Yale está probando su bomba portátil en pacientes externos que la llevan en la casa, trabajo, escuela y aun para jugar. Aproximadamente la tercera parte de la insulina necesaria en el día es suministrada en dosis pequeñas liberadas por la bomba cada cuatro, ocho o 32 minutos sin parar en todo el día. El resto de los requerimientos es inyectado en cuatro grandes dosis instaladas por el dispositivo 30 minutos antes de la hora de la comida y de un bocadillo tomado regularmente a una misma hora antes de acostarse. El control se hace en base a la normalización de la Hemoglobina glucosada y controles de glucosa sanguínea y urinaria. Falta aún muchos años de estudios con estas bombas de infusión para poder determinar su verdadero valor en la denominada Brittle diabetes. (39)

Uso de la Insulina en el tratamiento del Coma Cetoacidótico: La base del tratamiento del coma cetoacidótico es la administración de insulina rápida, aunque no existen patrones rígidos o fórmulas para determinar la cantidad necesaria. Parece claro que la brillantez de la respuesta no es mayor con dosis muy elevadas de insulina, y es probable que no se requiere cantidades superiores a 80-100 unidades, si no existen anticuerpos antiinsulina. En la práctica, las dosis de insulina pueden ser muy variables. Se comienza con una dosis de 100 unidades de insulina, que se cree suficientes, 50 u. por vía intravenosa y las otras 50 U. s.c. cada 1-2 horas, hasta lograr una glucemia de 300 mg/100 ml o menos y un descenso de los cuerpos cetónicos. A continuación se

pasa a una dosis de 20-30 U. cada 4 horas, según la evolución de las glucemias. Las dosis sucesivas de insulina dependerán de la evolución de la glucemia. Esta es la pauta más utilizada en el tratamiento de la cetosis diabética. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado otras modalidades terapéuticas. Supuesta una adecuada rehidratación del paciente, se ha comprobado la eficacia de dosis de insulina inferiores a las señaladas, por administración intravenosa continua, o inyectadas por vía intramuscular. Esto ha sido posible al saberse los tiempos de acción de la insulina inyectada por diferentes vías. De acuerdo con estos datos, se comprende que la administración i.m. de dosis pequeñas de insulina a intervalos de 1 hora, produzca un descenso en la glucemia y cetonemia, similar a la que se logra con dosis elevadas de insulina por vía i.v. y s.c. (las primeras por su fugacidad y las segundas por su mayor lentitud de absorción, que todavía se alarga en caso de shock o enlentecimiento circulatorio). Con estas pautas son menos frecuentes los episodios de hipoglucemia por sobredosificación y no suele presentarse la hipocalcemia que aparece a veces con dosis muy elevadas de insulina. Este tratamiento se lleva a la práctica de la siguiente forma: dosis inicial i.m. de insulina cristalina (normal) de 0.2 U/kg de peso, a continuación 5 U. cada hora, también vía i.m. durante 5-6 horas. En la actualidad no todos los grupos toman partido por una u otra de las formas de tratamiento, y se cree que ambas pautas están perfectamente justificadas. (14) Ampliación sobre el tema en las ref. (43, 44, 45 y 46)

Otros usos de la Insulina:

a.- Adelgazamiento. Se utiliza la insulina algunas veces con el fin de aumentar el apetito -por hipoglucemia- en estos casos, así como estimular la secreción gástrica, si es deficiente. Se inyecta 10 unidades internacionales de insulina corriente, media hora antes del almuerzo y cena, hasta normalización del peso. -

No existen estadísticas fehacientes que permitan concluir sobre la bondad de los resultados obtenidos, aunque parecen ser favorables.

b.- Esquizofrenia. Para su tratamiento se provoca el llamado shock insulínico, inyectando dosis suficientes -100 a 200 unidades internacionales- para producir convulsiones y coma. Se comienza con 20 unidades de insulina corriente por vía subcutánea y se aumenta 10 a 20 unidades por día hasta producir el coma; entonces se provoca el coma día por medio, con un total de 60 sesiones. El coma dura unos 40 minutos y se hace terminar con la administración de glucosa. Los resultados obtenidos son buenos, mejores que los del electroshock y el shock por pentilentetrazol y el modo de acción no se conoce bien; una estadística de 780 casos revela 60 por ciento de buenos resultados, pero debe señalarse que el shock insulínico es peligroso y actualmente se prefiere el empleo de las drogas tranquilizantes mayores, empleando aquel tratamiento en el caso de fracaso total de esas drogas.

c.- Se hace mención aquí de estudios efectuados con insulina para el diagnóstico de: úlcera duodenal (resultados comprobados), de Hiperparatiroidismo, del Infarto de Miocardio, Hepatitis, y en el tratamiento de úlceras en Dermatología.

Complicaciones del tratamiento con preparados insulínicos:

1.- Complicaciones locales: (véase: Aspectos Inmunológicos)

2.- Complicaciones generales:

a.- Hipoglucemia: Es sin duda la complicación más frecuente del empleo de esta medicación. Las manifestaciones clínicas guardan una relación aproximada con los niveles de glucemia, pero existen diferencias entre distintos individuos, y aun en el mismo

su sujeto en diversas ocasiones. Probablemente, es importante en la génesis de los síntomas de tal complicación, no solamente el nivel de la glucemia, sino también la mayor o menor rapidez de su instauración. Habitualmente la hipoglucemia sintomática suele ser inferior a 40 mg/100 ml (glucosa oxidada). El máximo riesgo de hipoglucemia post-insulínica se sitúa lógicamente alrededor de la hora del pico de acción de la forma de insulina empleada, es decir, de 2 a 4 horas después de la administración de insulina cristalina en dosis medias, y para la lenta o NPH alrededor de las 8-9 horas. Depende también de la dosis, pues las grandes dosis de insulina rápida o cristalina pueden provocar hipoglucemias tardías.

Generalmente esta complicación se relaciona con una dosificación excesiva, en ocasiones por error en la medida de la misma; por omisión de una comida a continuación de la aplicación de la dosis; consumo exagerado de glucosa, como en el ejercicio físico intenso en plena acción insulínica, o bien a causa de disminución de las necesidades de insulina, por desaparición de un factor de resistencia actuante hasta entonces (infección, stress, amputación de un miembro gangrenado, etc.) Los síntomas de hipoglucemia pueden ser variables, aunque tienen tendencia a repetirse en los mismos individuos de forma similar. En su mayor parte pueden relacionarse con la liberación brusca de catecolaminas puesta en marcha como reacción a la situación de hipoglucemia. Las manifestaciones más habituales son: sensación de hambre intensa e hipermotilidad intestinal, temblor, sudoración, palpitaciones, inquietud, parestesias peribucales o diploplía. En las formas graves puede haber pérdida de conciencia (coma hipoglucémico), a veces precedido de convulsiones. Se han descrito mono o hemiplejías reversibles. En la exploración física llama la atención la palidez e hipersudoración del paciente. El pulso es rápido, y la tensión arterial y temperatura son normales. En el coma hipoglucémico el rasgo más característico

es la rapidez de instauración. Sin el tratamiento correcto es de muy mal pronóstico. El tratamiento consiste en la administración inmediata de glucosa, por vía oral si el sujeto está conciente, a dosis de 20g que se repetirán al cabo de 10 a 15 minutos si la respuesta no es satisfactoria. En el paciente comatoso se administrarán 20 ml de una solución de glucosa al 50 por ciento por vía intravenosa, que también deben repetirse según la evolución del cuadro. La duración del tratamiento depende en gran parte del tipo de insulina que lo ha provocado. En las formas prolongadas es aconsejable la administración continuada de suero glucosado - I.V. al 10 por ciento. En casos excepcionales puede ser necesario administrar glucagón, 1 mg. por vía I.M., o adrenalina subcutánea (1 ml de solución al 1/1000). Los episodios repetidos de hipoglucemia dan lugar a daño neurológico parcialmente irreversibles.

b.- Efecto Somogy: Una dosis excesiva de insulina puede dar lugar a una situación de hipoglucemia que en ocasiones pasa inadvertida para el paciente y el médico. Ello ocurre especialmente por la noche, durante el sueño. Tal hipoglucemia pone en marcha la acción de hormonas contrainsulares: catecolaminas, glucagón, ACTH-cortisol, STH, las cuales tienden a corregir la situación de hipoglucemia mediante un incremento en la glucólisis y gluconeogénesis, y reduciendo el efecto periférico de la insulina, así como también movilizanddo ácidos grasos libres del tejido adiposo. Todo ello tiene de momento un indudable efecto protector; sin embargo, por un exceso de tal actividad, puede aparecer posteriormente hiperglucemia y aumento de la glucosuria, e incluso (por el aumento de ácidos grasos) elevación de los cuerpos cetónicos. Todo ello es a menudo interpretado erróneamente como una necesidad de incrementar la insulina. Debe tenerse en cuenta esta posibilidad ante descompensaciones matutinas, en pacientes en los que se está empleando una dosis elevada de insulina y que tienen tendencia a la hipoglucemia en

otros momentos. El tratamiento consiste en bajar las dosis de insulina. (14) Lo referente a los fenómenos de Hipersensibilidad a la insulina y resistencia a la misma se presentan también en Aspectos Inmunológicos (véase).

SINTESIS BACTERIANA DE INSULINA

La búsqueda por encontrar un preparado insulínico idéntico al humano continúa y es motivo de numerosas investigaciones en diferentes campos de la ciencia. En 1980 una alternativa al reemplazo del páncreas, adelantó un paso más, cuando el Dr. Lacy -patólogo de la Universidad de Washington- rompió la barrera del rechazo inmunitario al cultivar islotes de Langerhans murinos que al cabo de una semana inyectó -en número de aproximadamente 1,300, acompañados de una dosis de suero antilinfocítico para la inmunosupresión- en la vena porta de ratas diabéticas. Al cabo de 100 días, el 90 por ciento de éstas seguían conservando los islotes implantados y 80 por ciento estaban aglucosúricas. (39)

Sin embargo, en esta búsqueda, una de las líneas más interesantes y que se lleva las palmas en espectacularidad es la producción de insulina por bacterias (*Escherichia Coli*) inducidas a ello gracias a las novísimas técnicas de la recombinación del DNA.

A partir de 1978, científicos de la Universidad de California lograron transplantar a bacterias el "factor hereditario" de producción de insulina de la rata. El campo de investigación es denominado "recombinación de ácido desoxirribonucleico" (DNA). La síntesis de insulina, como de toda proteína, es dirigida por un gen, en este caso "gen de la insulina", que más propiamente debería ser llamado gen de la pre-pro-insulina. El gen es un segmento relativamente corto de la larga molécula de DNA que está formada de diversos bloques: desoxirribosa, fosfato, adenina, timina, guanina y citosina y que contiene toda la información genética celular, dispuesta en dos bandas enrolladas espiralmente una alrededor de la otra.

Encontrar el gen de pre-pro-insulina en una cadena tan larga es una tarea casi imposible y para trasplantarlo a un microorganismo es fundamental primeramente aislarlo. Los investigadores con técnicas muy finas y hábiles, de células de islotes pancreáticos de ratas, aislaron RNAm para pre-pro-insulina en forma pura, desde el cual lograron la síntesis del gen de pre-pro-insulina.

La etapa siguiente fue la de introducir este gen en la larga molécula de DNA de una bacteria apropiada. Se escogió una cepa de *E. Coli*, especialmente nutrida para el experimento y resistente a ciertos antibióticos, como la tetraciclina. Este microorganismo además de su cromosoma, tiene un anillo circular de DNA denominado "plasmid". Estos plasmids pueden sacarse y colocarse en la bacteria con relativa facilidad. Con una enzima especial, se remueve un trocito del anillo, quedando éste incompleto. A su vez, el gen es también modificado químicamente y enzimáticamente de manera que sus extremos sean adhesivos y complementarios con los del espacio vacío del plasmid; por último, se reparan las brechas en las dos uniones por acción de una enzima denominada "ligasa".

Así, modificado el plasmid está listo para ser devuelto y colocado en la bacteria, que se está cultivando en un medio con tetraciclina, antibiótico que inhibe las bacterias no resistentes. En esta forma los clones bacterianos seleccionados pueden producir insulina en grandes cantidades. (4 y 33)

La histórica primera inyección de insulina hecha por recombinación del DNA fue dada a Sandy Atherton, una ama de casa de 37 años, paciente que participa en los dos años de evaluación de esta nueva insulina, que se lleva a cabo en E.E.U.U., Europa y otras partes del mundo, (32 y 34).

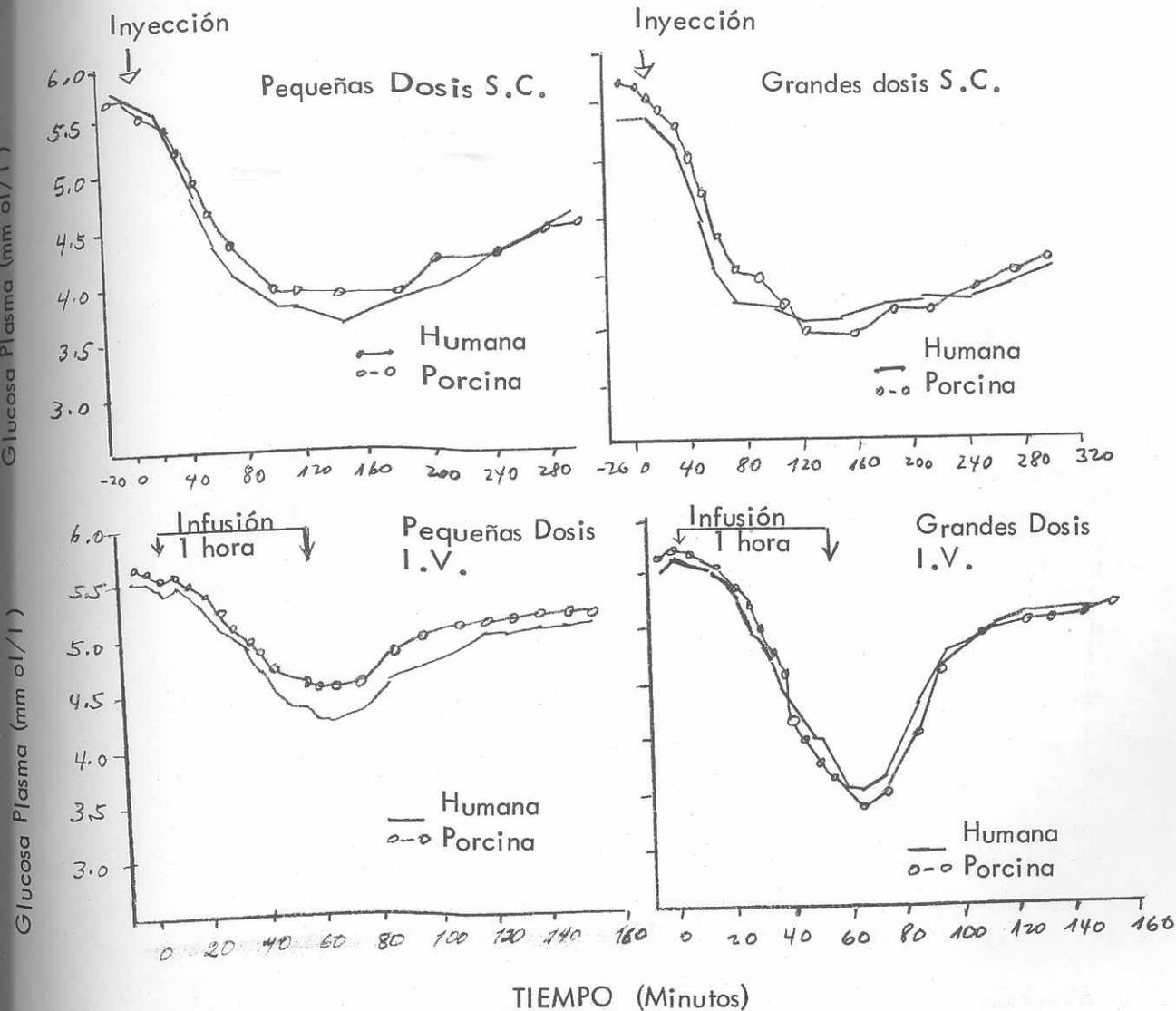
Estudios preliminares en individuos no-diabéticos indican que esta nueva insulina es segura y efectiva en la reducción de los niveles de glucosa sanguínea. (34)

Keen y cols. efectuaron un estudio comparativo con 12 voluntarios de la capacidad de reducir la glucosa plasmática entre la insulina humana obtenida por recombinación de DNA y una insulina porcina muy purificada. Seis de los voluntarios recibieron pequeñas y grandes dosis de insulina humana y porcina, mismo procedimiento que se efectuó con otros seis con la variante de que aquí la vía de administración fue intravenosa. Después de 48 horas no apareció ninguna reacción local con ambas insulinas. La reducción de la glicemia fue similar con las dos insulinas. Se concluyó además que la caída en la concentración de glucosa plasmática en los que recibieron insulina por pequeña infusión I.V. fue enteramente atribuible a la inhibición de la liberación de glucosa hepática. La caída de la glicemia en respuesta a grandes dosis de insulina se debió a 2 fenómenos: a.- Inhibición de la liberación de la glucosa hepática y b.- Estimulación del uso de la glucosa periférica. Estos datos, que la insulina humana pudiese ser más potente que la porcina en dosis bajas, pero no a dosis elevadas sugiere que la humana tiene más efecto sobre el hígado y menos sobre la periferia. Esto puede deberse a una mayor extracción de insulina humana por el hígado normal en relación a la porcina.

Esto ha demostrado en un pequeño número de voluntarios la seguridad y eficacia de las preparaciones de insulina humana producidas en E. Coli por la tecnología de recombinación de DNA. Esto sin embargo es solamente el inicio de un largo proceso de investigaciones, para poder convalidar su eficacia clínica en pacientes diabéticos, continuando la vigilancia sobre sus posibles efectos adversos. (31).

Se espera además que con este tipo de preparados se ponga fin al problema inmunológico que representa actualmente el uso de proteínas extrañas a la humana.

Respuestas a las Insulinas Humana y Porcina administrada Subcutánea e Intravenosamente, en
 pequeñas y grandes dosis. (n = 12)



CONCLUSIONES

La molécula de insulina es sintetizada como una sola cadena llamada pre-pro-insulina, que consta de 327 codones para los 109 aminoácidos. Esto ha sido la base para lograr el aislamiento del gen encargado de la síntesis insulínica, así como ha servido de guía para las nuevas técnicas de recombinación de DNA para la producción de insulina humana.

Debe dejarse atrás el concepto de que la insulina actúa solamente a nivel de membrana celular, pues son manifiestos los cambios que produce en los organelos intracelulares, - evidenciados claramente por el incremento en la síntesis de DNA, RNA y proteínas.

En 1979 se localiza el gen para la formación de insulina en el autosoma 11 en humanos. Eventualmente, todas las partes del cromosoma 11 pueden ser usadas en ingeniería genética experimental para corregir diabetes en individuos afectados.

Con una respuesta normal del organismo a la introducción de una proteína extraña, en todo paciente tratado con insulina se encuentran anticuerpos a las 4-6 semanas de tratamiento. Los nuevos preparados muy purificados de insulina monocompone, se han utilizado con el fin de bloquear la respuesta inmune y sus probables consecuencias fisiológicas.

- 5) En 1978 en la Universidad de California, se logró transplan-
tar a bacterias el "factor hereditario" de producción de in-
sulina de la rata. El campo de investigación es denomina-
do "recombinación de DNA". Los investigadores en cul-
tivo de Tejidos de células de islotes procreáticos de ratas,
aislaron RNA mensajero para preproinsulina, desde el cual
lograron la síntesis del gen. La búsqueda de un preparado
insulínico idéntico al humano continúa, y es motivo de
numerosas investigaciones en todos los campos de la cien-
cia.

RECOMENDACIONES

- 1) Promover el estudio e investigación sobre todas las caracte-
rísticas farmacológicas de la insulina, que plantea en es-
te momento, infinita cantidad de interrogantes a todo el
mundo científico, cuya resolución, será de indudable be-
neficio para los pacientes que necesiten usar este fármaco.
- 2) Instituir el uso de insulina muy purificada "monocomponen-
te" o "monoespecie" en aquellos pacientes que presentan -
reacción inmunológica intensa a los preparados convencio-
nales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jukes Thomas H; Levine Rachmiel; Diabetes: the pancreas and insulin, a retrospective view. *Dr. Best, insulin, and molecular evolution. Can J. Biochem* 1979 Jun; 57 (6); 447-458.
- 2.- Best Charles H; Nineteen Hundred Twenty-One in Toronto, *Diabetes* 21 (Suppl. 2): 385-95. 1972.
- 3.- Taverna Torm., et. al. Enfermedades del Páncreas Endocrino. *Tratado de Patología y Clínica Médicas;* p.p. 1324-1397. A. Pedro Pons. Quinta Edición. Editorial - Salvat 1976.
- 4.- Concha Parot Eliseo Dr.; Avances en el conocimiento de la insulina y de sus preparaciones Farmacéuticas. *Rev. Méd. Chile* 108: 247, 1980.
- 5.- Ganong William F. Dr.; *Review of Medical Physiology;* - p.p. 291-307. Lange Medical Publications. 1979.
- 6.- Kissebah A.H. et. al.; Mode of Insulin Action. *The Lancet*, January 18, 1975.
- 7.- Cheng Kang et. al. Studies on the insulin mediator. *Diabetes* 29: 659-661, August 1980.
- 8.- Goldfine Ira D., Does insulin need a Second Messenger, *Diabetes* 26: 148-55, February, 1977.
- 9.- Czech Michael P.; Insulin Actions, and the regulation of hexose transport. *Diabetes* 29: 399-409, May 1980.
- 10.- Jefferson Leonard S.; Role of Insulin in the regulation of Protein Synthesis; Lilly Lecture 1979. *Diabetes* 29: 487-496, June 1980.
- 11.- Andersen Ortver O.; Clinical significance of anti-insulin-antibodies; *Acta Endocrinológica (Suppl) (Kbh)83, - Suppl 205: 231-40, 1976.*
- 12.- Davidson John K, and De Bran Donald W.; Immunologic - insulin resistance; *Diabetes* 27: 307-18, March, 1978.
- 13.- Galloway John A. and Bressler Rubin; Insulin Treatment - in Diabetes. *Med Clin North Am.* 62 (4): 663-80, Jul 78
- 14.- Espinós Pérez Domingo; Enfermedades Adquiridas del Metabolismo y de la Nutrición. pp. 479-507. *Tratado de - Medicina Interna. Farreras Rozman. Novena Edición, 2a. Reimpresión. Editorial Marín 1979.*
- 15.- Cañadell Vidal J.M. Dr.; Tratamiento de las enfermedades endocrinas y de la Nutrición. pp. 11-63 a 11-68. *Formulario Médico Daimon. Ediciones Daimon, Manuel Tamayo, Madrid-Barcelona, 1979.*
- 16.- Pedersen Oluf, et. al.; Increased Insulin Receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Med.* 302; 886-92. 1980.
- 17.- Faber Ole K., et al.; Pancreatic Beta Cell Secretion - during oral and intravenous glucose administration. *Acta Med Scand, Suppl 624: 61-64, 1979.*
- 18.- Sodeman, W.A., Jr., and Sodeman W.A. (eds.); *Fisiopatología Clínica. Editorial Interamericana 1978.*

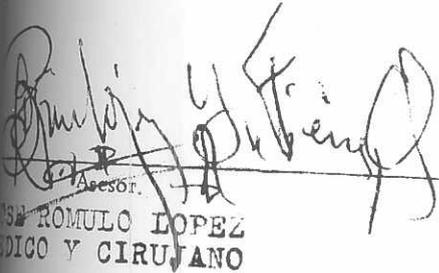
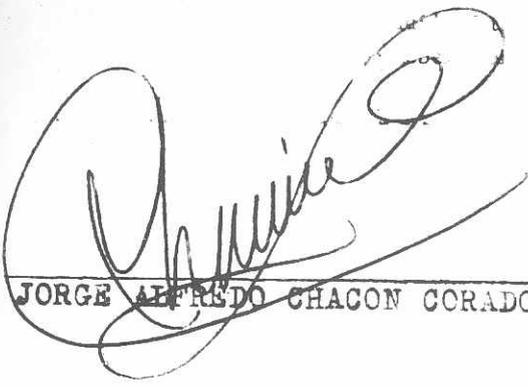
- 19.- Owerbach David. et. al.; The insulin gene is located on chromosome 11 in humans. *Nature* Vol. 286: 82-84, July 1980.
- 20.- Editorials: The Insulinopathies; *N Engl J Med* 302 (3) 165-7. 1980.
- 21.- Avery S. Graeme. *Diabetes Mellitus, Endocrine Diseases, in Drug Treatment, Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Second Edition.* Edited by Graeme S. Avery, Sydney-Australia. 1980.
- 22.- Sampson Wallace I. and View Mountain.; Cancer at insulin injection site. *JAMA* 235 (4): 374, 26 Jan 76.
- 23.- Koivisto Veiko A. y Felig Philip.; is skin preparations necessary before insulin injection?; *Lancet* 1 (8073): 1072-5, May 78.
- 24.- Leatherdale B.A. et. al.; Recurrent insulin resistance. - *Postgraduate Medical Journal* (January 56), 38-40, 1980.
- 25.- Freitad Jeffrey and Miller Leslie W.; *Manual of Medical Therapeutics, 23rd edition, Department of Medicine - Washington University, School of Medicine, St. Louis, Missouri; pp. 355-360. 1980*
- 26.- Steiner Donald F., *Insulin Today, in The Banting Memorial Lecture 1976; Diabetes* 26 (4): 322-340, April 1977.
- 27.- Watkins P J.; Insulin infusion systems, diabetic control, and microvascular complications; *Br Med J* 1980 Feb 9; 280 (6211): 350-2.
- 28.- Rodríguez-Miñón J.L.; *Insulinas Monocomponentes. Revista Clínica Española. Tomo 148. Núm. 6. 1978*
- 29.- Fattorusso and Ritter. *Diabetes Mellitus. Vademecum - Clínico. 4a. edición, 1a. reimpresión 1976. Editorial El Ateneo.*
- 30.- Watkins P.J.; *Insulin; Br Med J* 1 (6177): 1548-50, 9 Jun 1979.
- 31.- Keen Harry, et. al.; Human Insulin produced by Recombinant DNA Technology; Safety and hypoglycemic potency in healthy men; *Lancet* 398-401 Aug 23: 1980.
- 32.- Biogenetic hormones. Insulin trial; *Nature, Vol. 286, 31, 436-37 July 1980.*
- 33.- Goeddel David V. et al.; Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin; *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 76, No. 1, pp. 106-110, January 1979.*
- 34.- Marsden John H.; Biosynthetic human insulin now in diabetes; Longterm clinical trials of new insulin are under way; reproducido por Elly Lilly de Guatemala; *Volume one, number four/ February 1981.*
- 35.- Gliemann J.; *Receptores de la insulina; Revista Clínica Española. Tomo 148. Núm. 6. 1978,*
- 36.- Larner, J. and Haynes, R., *Insulina y Drogas hipoglucemiantes orales. Glucagón. Goodman, L.S. and Gilman A., Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 5a. Edición. Editorial Interamericana. 1975.*

- 37.- Roy Bhaskar et al.; Time-action characteristics of regular and NPH insulin in insulin-treated diabetes; *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Mar; 50 (3), 475-9.
- 38.- Yue Dennis K and Turtle John R.; New forms of insulin and their use in the treatment of Diabetes; *Diabetes* 26 (4) 341-5, April 1977.
- 39.- El nuevo rostro de la Diabetes; *Actualidades Médicas*, vol. 3 No. 2, 15-24, Agosto 1980.
- 40.- Hedekov C.J.; Mechanism of glucose-induced insulin secretion; *Physiol Rev*, Apr; 60(2): 442-509. 1980
- 41.- Wright A.D. et al.; Very pure porcine insulin in clinical practice. *Br Med J*, 1, 25-27, 1979.
- 42.- Luft Rolf; Insulin, islet pathology-islet function-insulin treatment. *Acta Medica Scandinavica*, Supplementum 601, 1976.
- 43.- Shima Kenji et al.; Studies on the Etiology of "Brittle Diabetes". *Diabetes* 26: 717-25, August, 1977.
- 44.- Lambert A.E., Determination on insulin requirements in Brittle Diabetic Patients by the Artificial Pancreas. *Diabetes* 27: 825-33 August, 1978.
- 45.- "Low-dose" versus "high-dose" insulin regimens in the management of uncontrolled diabetes. *Am J Med* 63 (6): 843-8, Dec. 1977.
- 46.- Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 137 (10): 1367-80, Oct. 1977.

- 47.- Litter Manuel; Otros usos de la insulina. *Farmacología Experimental y Clínica*; pp. 989. Quinta Edición, Editorial El Ateneo, Diciembre 1975.
- 48.- Graef John W. and Cone E. Thomas Jr. *Diabetes Mellitus.- Manual of Pediatric Therapeutics*. Second Edition. pp. 319-329. Department of Medicine, Children's Hospital - Medical Center, Boston. 1980.
- 49.- Insulin. *Handbook of Clinical Pharmacology*, pp: 197-199. 1978.
- 50.- Symposium. Insulin metabolism. *Postgrad. Med. J.* 49 - (Suppl. 7): 931-963, 1973.
- 51.- Castillo y Bond. The University of Chicago. *Spanish Dictionary*. Revised Edition, 1975.

Br.

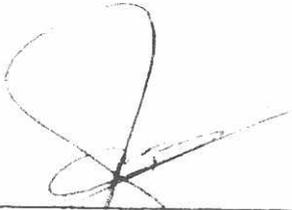
JORGE ALFREDO CHACON CORADO



Asesor.

ROMULO LOPEZ
MEDICO Y CIRUJANO

Dr.



Revisor.

JULIO PAZ CARRANZA
MEDICO Y CIRUJANO



Director de Fase III

CARLOS A. WALDHEIM C.
MEDICO Y CIRUJANO

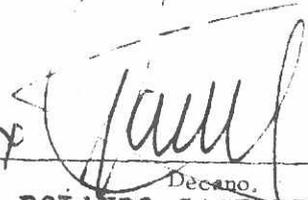
Dr.



Secretario

RAUL A. CASTILLO RODAS
MEDICO Y CIRUJANO

Dr.



Decano.

ROLANDO CASTILLO MONTALVO
MEDICO Y CIRUJANO