

Trabajos originales.

IMPLANTACIONES DE PROTAMINA-ZINC-INSULINA EN DIABETICOS INFANTILES Y JUVENILES

(Comunicación preliminar)

Por los Dres. AUGUSTO WINTER, LUIS VARGAS y JORGE LEWIN

Hospital L. Calvo Mackenna, Cátedra de Pediatría del Prof. A. Ariztia,
Departamento de Fisiopatología y Hospital Clínico de la Universidad Católica.

La diabetes como enfermedad crónica requiere un tratamiento mantenido de continua regulación, lo que difícilmente se obtiene por medio de las inyecciones subcutáneas de insulina. Para lograr aquélla, se ha recurrido en la clínica humana, a la implantación subcutánea de comprimidos de protamina-zinc-insulina (PZI), basándose en la demostración experimental que tales implantaciones entregan lentamente la insulina durante un periodo aproximado de 100 días⁵. Los primeros resultados obtenidos en clínica con este método, confirmaron lo observado en el animal de experimentación; en efecto, en los enfermos adultos tratados en esta forma, se pudo controlar el estado diabético durante más o menos 3 meses^{4 6 7}.

Lo dicho anteriormente nos movió a ensayar esta forma de tratamiento en la diabetes del niño, cuyo alto requerimiento insulínico y difícil normalización permitiría un mejor estudio, del procedimiento.

Metódica.

Se ha empleado únicamente polvo de PZI (*), por ser la única forma de insulina apropiada para esta metódica⁵. Como Vargas y colaboradores^{2 3} han insi-

do, la insolubilidad en agua es pre-requisito para que un cuerpo implantado se absorba lentamente, condición que cumple la PZI, la cual, a diferencia de la insulina corriente, es insoluble en agua. Como la mezcla de PZI con colesterol asegura una absorción más regular y facilita la conservación de la consistencia del comprimido, se dió preferencia a esta mezcla. Los pellets fueron preparados según la técnica descrita anteriormente⁶. Su diámetro fué generalmente de 3 mm, realizándose la implantación con un trocar "ad hoc". El sitio de la implantación fué el tejido celular de la región subescapular o glútea.

Antes de efectuar el implante se determinó el requerimiento insulínico y dietético, según las normas que ya hemos publicado⁸. La dosis de PZI implantada se calculó a base de los resultados experimentales que demostraron que la absorción de los pellets de PZI con colesterol, se efectúa con un ritmo promedio diario del 1 % de la cantidad implantada y en los de PZI pura con un promedio de 0.5 % diarios^{1 5}.

Casuística.

Presentamos 6 casos de diabetes infantil y 2 de diabetes juvenil. Se ha efectuado un total de 11 implantes, de los cuales 4 fueron de PZI con 50 % de colesterol; 5 de PZI con 10 % de colesterol y 2

(*) PZI de las siguientes manufacturas: Sanitas, Squibb, Lilly y Novo. Agradecemos muy sinceramente a los Laboratorios Instituto Sanitas y Anilinas, S. A., y E. R. Squibb and Sons el material donado.

de PZI pura. En el cuadro 1 se resumen los detalles correspondientes a cada caso. De los 6 casos de diabetes infantil 4 son severos^{1 2 3 5} y 2 benignos^{4 6}.

CASO 1. — Hospital Universidad Católica. Se trata de un chico con una diabetes muy grave, con un requerimiento insulínico muy alto (2 inyecciones diarias de 90 U c/u.), donde el reemplazo del implante, aunque efectivo, fué de corta duración (20 días en el primero y 25 en el segundo). Es de notar que la insuficiencia del primer implante coincidió con un panadizo. En el segundo se ensayó mantenerlo sin régimen, con buen resultado, mientras estuvo hospitalizado, pero total descomposición a los 7 días de alta. Reingresó en coma diabético grave, por abandono de los familiares, falleciendo al día siguiente.

CASO 2. — Hospital Calvo Mackenna. Diabetes grave en un niño desnutrido, de 9 años de edad y que ingresa al hospital a la semana de haber empezado la diabetes. En los primeros días de prueba al régimen antidiabético, cae bruscamente en coma, administrándose 120 U de insulina. Estando estabilizado con 40 U se infecta con varicela, lo que obligó a subir a 90 U. Se mantuvo en buenas condiciones, y a los 90 días se pasó a 60 U de PZI, las que se aumentaron progresivamente hasta 90. Aun con este tratamiento las glucemias subieron hasta 2.35 g y las glucosurias hasta 48 g en las 24 horas. En estas condiciones se efectuó un implante de 13,248 U (PZI-colesterol 10 %), suspendiéndose las inyecciones al 9° día. En el sitio del implante se observó una reacción inflamatoria que dió salida a algunas gotas de pus séptico, cerrando la herida en 5 días. Al comienzo se presentaron ligeras hipoglucemias, que desaparecieron al aumentar y fraccionar el régimen. El implante se mantuvo activo durante 74 días. El día 75° se presentó pre-coma diabético, iniciándose el tratamiento con inyecciones de insulina para pasar luego a PZI, regulándose con 70 U.

CASO 3. — Hospital Calvo Mackenna. Niño de 14 años, cuya diabetes comenzó 2 años antes de su ingreso, habiendo presentado 3 comas diabéticos. Ingresa al hospital donde se le regula con 80 U de PZI. Presenta glucemias que fluctuaron alrededor de 1.50 g y glucosurias hasta de 27 g en las 24 horas. En estas condiciones se implanta 3,280 U. (PZI-colesterol, 10 %), suspendiéndose las inyecciones al 6° día. Sus glucemias se mantuvieron alrededor de 1.0 g durante 64 días, para luego subir después del alta, reiniciándose las inyecciones de PZI a los 81 días. Se controla la diabetes con 60 U, oscilando la glucemia hasta 2.3 g y la glucosuria hasta 60 g en las 24 horas. Al cabo de 290 días recibe un segundo

implante (previo control en el hospital de 16 días), de 6,444 U de PZI-colesterol, 10 %, suspendiéndose las inyecciones al 6° día. Sus glucemias fueron alrededor de 1.0 g durante 40 días, reiniciándose las inyecciones de 60 U de PZI a los 52 días.

CASO 4. — Hospital Calvo Mackenna. Diabetes benigna de un niño de 13 años, cuya enfermedad comenzó 2 años antes de ingresar al hospital. Habiéndose regulado con 30 U de PZI se implanta con 3,258 U de PZI sin colesterol. Las inyecciones se suspenden al 9° día, manteniéndose el implante activo durante 64 días. Se regula posteriormente con 40 U de PZI. En este caso se calculó un reemplazo del 50 % del requerimiento de insulina con el implante. Durante la primera y segunda semanas post implantación, se apreció un reemplazo del 100 %, observándose después del alta que el implante daba 50 % calculado.

CASO 6 (*). — Hospital M. Arriarán. Diabetes benigna en una chica de 6 años de edad, que ingresa al hospital al año de haber comenzado su enfermedad. Se regula con 25 U de PZI y se implanta con 3,496 U de PZI-colesterol 10 %, suspendiéndose las inyecciones al 8° día. Permanece en buenas condiciones durante 87 días, sus glucemias durante este tiempo oscilan alrededor de 1.0 g, para luego subir a 1.85 g y reaparecer los síntomas diabéticos. En esa ocasión se indica la administración de inyecciones de PZI, pero los familiares no lo hacen hasta 50 días después (20 U de PZI diaria).

CASO 7. — Hospital Universidad Católica. Mujer de 21 años, con diabetes diagnosticada a la edad de 2 años, de curso progresivo y grave. A pesar de su tratamiento bien llevado, ha sufrido de crisis hiper e hipoglucémicas. Retinopatía acentuada y desprendimiento secundario de la retina del ojo izquierdo, con marcada ambliopía del derecho. Insuficiencia renal compensada, anemia y crecimiento retardado. Desde marzo de 1947 recibía 80 U de PZI diarias. La glucemia era de 2.0 g y la glucosuria del orden de 10 g diarios. A pesar de recibir 80 U de PZI en 2 inyecciones, las glucemias fluctúan entre 1.50 g y 3.50 g, coincidiendo las cifras máximas con sus menstruaciones. Se implanta 2,870 U (PZI-colesterol 50 %), esperándose reemplazar 30 U diarias. Se reduce la insulina a 36 U diarias, pese a lo cual la glucemia no sobrepasa 1.75 g durante el período menstrual y desaparecen sus oscilaciones. La implantación produjo una reacción local, expulsándose entre el 9° y 12° día 7 pellets, los que conservaban su forma y consistencia. Un segundo implante de 2,040 U

(*) Se agradece especialmente a los Dres. Steeger y Herane su colaboración.

(PZI-colesterol 50 %) logró el reemplazo calculado hasta el momento de complicarse con un absceso y expulsión del material a los 50 días.

Resultados y comentarios.

De los 8 casos presentados, en 3 se pretendió reemplazar parcialmente la dosis diaria de insulina, obteniéndose aproximadamente lo calculado (véase cuadro, casos 4, 7 y 8). En el caso 4 se obtuvo durante 18 días reemplazo total y corresponde a uno de los dos implan-

ño cuyo requerimiento insulínico es tan estricto, a los 50 días post implantación, cuando se ha absorbido aproximadamente el 50 % del implante, las curvas glucémicas ascienden, mientras que en el adulto continúan con mínimas variaciones, por lo que la efectividad total de la implantación en este último supera a la del niño.

Respecto a la elección del tipo de comprimido (PZI pura o PZI mezclada con colesterol), nada seguro podemos avanzar debido al pequeño número de

Implantes subcutáneos de protamina-zinc-insulina en niños.

Caso	Sexo	Edad	Días de observación		Insulina inyectada		Unidades suministradas por el implante			Cantidad implantada		Colect. %	Durac. impl. ds.
			Pre impl.	Post impl.	Pre impl.	Post impl.	Calculadas U	%	Obtenidas %	mg	U		
1	M	10	80	67	180	0	168	93	90	2,030	16,850	50	20
				25			100	100	100	1,250	10,000	50	25
2	M	7	140	145	90	0	130	100	100	920	13,000	10	75
				40			82	100	100	574	8,280	10	81
3	M	11	94	87	60	0	64	100	100	400	6,644	10	52
				12			15	50	60	180	3,258	0	55
4	M	13	27	34	40	0	40	100	.	298	4,023	10	30
5	M	13	93	145	25	0	34	100	100	259	3,496	10	87
7	F	21	10	130	80	40	30	38	50	350	2,870	50	45
						40	20	25	25	240	2,040	50	50
8	F	22	36	80	80	0	50	60	50	500	9,000	0	70

tados con PZI sin colesterol; en el caso 8 se observó algo en todo semejante, correspondiendo también a una implantación de PZI pura. En los otros 5 casos se obtuvo el reemplazo total calculado, con duración variable, entre 20 y 81 días. En general, la regulación obtenida en ellos es mejor que la lograda con las inyecciones, como se pudo apreciar especialmente en los casos 2, 3 y 6. El estudio de la tolerancia de la glucosa reveló en estos casos un mejor resultado que con las inyecciones.

Si se hace un estudio comparativo entre lo obtenido en diabéticos adultos e infantiles resulta evidente una diferencia en el comportamiento de la glucemia post-implantación. Así, en el ni-

casos estudiados. Pero es de interés dejar constancia que en 2 casos se ha implantado PZI pura, confirmándose la curva de absorción observada por Lewin¹ en conejos, es decir, una absorción mayor en las primeras semanas (alrededor de 1.3 % diarios) y mucho menor en las semanas siguientes (alrededor de 0.3%). En todo caso parecería que la mezcla con colesterol es más adecuada que la PZI pura, ya que aquélla entrega la insulina con un débito diario, que oscila alrededor del 1 % de la cantidad implantada. La duración del implante no ha sido constante, problema que nos ha preocupado especialmente. Nos parece que esta variabilidad en la duración del implante puede estar en re-

lación con la diversidad de los tipos de PZI utilizados y de las distintas mezclas con colesterol. Desde el momento que la absorción de los "pellets" se efectúa por un proceso de fagocitosis, es posible que los diferentes PZI induzcan una reacción celular también distinta, variando en esta forma el ritmo de la absorción. Para ello nos apoyamos en el estudio histológico de la reacción local tisular inducida por comprimidos de diferentes sustancias. Así, alrededor de los pellets de papaverina se observan especialmente polimorfonucleares², en cambio, los de luminal se rodean de una gran cantidad de células gigantes³. En cuanto a la insulina, hemos estudiado la reacción local inducida por un solo tipo de PZI (Sanitas), observando que, en este caso, predominan los histiocitos y plasmaticitos. Por otra parte, podría tener importancia el distinto grado de compresión con que se han fabricado los pellets, problema éste que, junto con el anterior, será materia de estudios ulteriores. La tolerancia local fué buena, a excepción de un caso en que se expulsó una parte de lo implantado.

Resumen.

Se efectúan implantes de protamina-zinc-insulina en 8 diabéticos, 2 juveniles y 6 infantiles, por ser un tratamiento de elección, ya que se obtendría una mejor regulación de su enfermedad que con las inyecciones de insulina, lo que se ha comprobado experimentalmente y en clínica en adultos.

Los implantes se efectuaron con PZI pura y con colesterol, en el tejido celular subcutáneo de la región subescapular o glútea.

En 3 casos se obtuvo un reemplazo parcial de la dosis diaria de insulina y en los otros 5 se obtuvo el reemplazo total calculado, siendo su duración entre 20 y 81 días.

No se pueden sacar conclusiones definitivas de si es mejor implantar PZI pura o con colesterol por el escaso número de observaciones, pero parecería más adecuada la mezcla con colesterol por su absorción más regular.

Summary.

Implants of protamine-zinc-insuline were done in 8 diabetic patients, 6 children and 2 adolescents, to attain a better control of the disease than through routine insuline injections.

The implants were of either pure protamine-zinc-insuline or with added cholesterol, and placed in the subcutaneous tissues of the infrascapular or gluteal regions. In 3 cases a partial replacement of the daily insuline dose was obtained while in the remaining 5 patients a total replacement of 20 to 81 days duration was seen. No definite conclusions can be drawn due to the few cases in which it was used, if it is better to implant pure protamine-zinc-insuline or this substance with added cholesterol, although it would seem that the latter would favour a more regular absorption.

Referencias.

- 1.—LEWIN, J. — Tesis Universidad de Chile. Imp. Stanley, Santiago, Chile. 1949.
- 2.—LEWIN, J. E.; MELKONIAN, E. y VARGAS, L. — Bol. Soc. Biol. (Santiago, Chile) en prensa.
- 3.—ORREGO, F. — Comunicación personal.
- 4.—VARGAS, L. — *Lancet* 1: 598, 1949.
- 5.—VARGAS, L. y KOREF, O. — *J. Ch. Endocrinology* 9: 818, 1949.
- 6.—VARGAS, L. y LEWIN, J. — *Rev. Méd. de Chile* 76: 260, 1948.
- 7.—VARGAS, L.; LEWIN, J. y WINTER, A. — *Rev. Méd. de Chile* 78: 627, 1950.
- 8.—WINTER, A.; AMENABAR, E. y MOLINA, R. — *Rev. Ch. de Pediatría* 10: 440, 1950.