Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona

HACIA UNA CONCEPCIÓN PATOGÉNICA DE LA DIABETES MELLITUS INFANTIL QUE OFRECE PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS NUEVAS (*)

Dr. CH. DE NOGALES

Jefe del servicio de Endocrinología de la Cátedra de Patología General. Prof. Dr. L. Gironés.

I. Terapéutica insulínica y pronóstico de la diabetes en el niño. Estadísticas de mortalidad.

La diabetes infantil constituye un grave problema terapéutico que aun parece lejos de su solución. El optimismo total de la primera época en que empezó a manejarse ese maravilloso agente terapéutico que es la insulina, parece ya un tanto apagado. En 1932, después de la primera década de insulinoterapia, FREISE y JAHR exclamaron: «Ningún niño diabético debe ya morir de su trastorno.» Hoy, después de 25 años del manejo de la insulina y con una mayor perspectiva sobre la evolución de los casos tratados, las afirmaciones de los autores son menos categóricas (1). En la reciente monografía de ROSENBUSCH, teñida de un pesimismo del que está impregnado más aún el espíritu que la letra del libro, puede leerse: «El diabético juvenil, a excepción de casos poco frecuentes, ya no sucumbe a su dolencia, pero sí, visto a la larga, a las complicaciones ulteriores de su enfermedad.» LICHTENSTEIN, escribiendo en un país tan avanzado como Suecia, afirma: «Aun mueren muchos niños diabéticos. La diabetes infantil es una enfermedad grave y difícil de controlar. Un gran número de sobrevivientes quedan más o menos inválidos a causa de la enfermedad, oscilan entre la hipoglucemia y el coma y sufren las diversas complicaciones de la diabetes. El niño afecto de este trastorno está en una situación excepcional frente a otros niños, y esto repercute en su psiquismo.»

Si se tiene en cuenta que según la estadística de JOSLIN (y la de BOYD es concordante) un 5,7 por 100 de todas las diabetes se inician en la infancia, y concretando más aún en la primera década de la vida, se comprende que la diabetes infantil no es tan rara como pudiera creerse. Hay que hacer constar, sin embargo, que las estadísticas de UMBER NOORDEN y ESCUDERO dan menores cifras de incidencia. TALBOT afirma, en cambio, que entre el 6'5 y el 10'8 por 100 de todos los diabéticos son niños. G. DAHLBERG y sus colaboradores han realizado un estudio estadístico sobre la diabetes millitus en Suecia. El número

(*) El presente trabajo constituye el desarrollo de la comunicación del mismo título presentada en las SESIONES CIENTÍFICAS DE LA CÁTEDRA DE PATOLOGÍA GENERAL el día 12 de Abril de 1948 y de la que bajo el enunciado: "Consideraciones sobre el tratamiento de la diabetes infantil" se expuso a la ASOCIACIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN el 18 de Mayo de 1948. El tema de la diabetes infantil ha sido estudiado también por el Prof. Ramos y nosotros en comunicación presentado al PREMIER CONGRES INTERNATIONAL DE MEDECINE en Ostende (Belgica), el 6 de Septiembre de 1948 bajo el titulo: UNE CONCEPTION PATHOGÉNIQUE ET THERAPEUTIQUE DU DIABETE MELLITUS CHEZ L' ENFANT.

(1) De este optimismo excesivo de la primera época, hay que exceptuar a JOSLIN que en 1925 afirmaba: «el pronóstico de un niño que padece diabetes es grave en todas las circunstancias aún después de haberse descubierto la insulina».

de diabéticos que se declararon como tales espontáneamente (1) fué de 15.519. Los autores calculan, sin embargo, que la cifra real de diabetes es muy superior. La incidencia de trastorno en la infancia por mil habitantes, con arreglo a los datos de los autores suecos, es como sigue: Desde el nacimiento a los 5 años, 0'2. Desde los 5 a los 10 años, 1'1; desde los 10 a los 15 años, 1'2. Es interesante decir que estas estadísticas reflejan en términos generales dos máximos de frecuencia, uno coincidente con el despertar de la función sexual (después de los 15 años) y otro mucho más intenso con el declinar de la actividad gonadal (después de los 45 años). JOSLIN calcula en un millón el número aproximado de diabéticos que viven en los Estados Unidos. Sobre la base de los datos de este autor puede calcularse que existen en Norteamérica unos 57.000 niños diabéticos menores de 10 años. La cifra total aproximada de diabéticos que da R. D. LAWRENCE en 1944 para la Gran Bretaña es de 150.000. Ello supone alrededor de 10.000 diabéticos infantiles.

Si se examinan las estadísticas de mortalidad de la diabetes infantil obtenidas todas ellas en plena época insulínica, la impresión recogida es muy penosa:

SELANDER, 17'4 por 100, 1925 a 1929.
JOSLIN, 9'7 por 100 (104 casos de 1.063), 1922 a 1937.
PRISCILA WHITE, 8 por 100 de 150 casos.
PREISLER y WAGNER, 10 por 100 de 192 casos, 1935.
ROSENBUSCH, 23'6 por 100, 1941.
TRUSEN y VALENTA, 50 por 100 de 50 casos en 1931.
ALBRECHT, 51'8 por 100 de 106 casos en 1936.
PUSCHL, 50 por 100, 1940.
FORSELL, 42'9 por 100 de 203 casos desde 1934 a 1943.

Respecto a la causa inmediata de la muerte, refiriéndonos por ejemplo a la estadística de ROSENBUSCH, sus 25 éxitus se descomponen así: coma diabético, 15 casos; coma hipoglucémico, 1 caso, nefropatía, 3 casos; tuberculosis, 3 casos; accidente, 2 casos, y de causa dudosa, 3 casos.

Como hemos dicho, la mortalidad absoluta de ROSENBUSCH fué en 1491 de 23'6 por 100. Pero este autor hace unas consideraciones interesantes que reflejan la influencia de los cuidados y vigilancia del enfermo en relación con el índice de mortalidad. En el grupo de enfermos no suficientemente atendidos ascendió a 59 por 100. Cuando se trató de niños que no fueron controlados en la clínica, ni sometidos a tratamientos adecuados, la evolución fatal alcanzó el 100 por 100 de los casos. En cambio, si se toma en consideración exclusivamente el grupo de pacientes que fueron conducidos de una manera ideal, la mortalidad alcanza exclusivamente 7'5 por 100. Sin embargo, en el curso de los últimos años y a lo que parece bajo las mismas condiciones óptimas de control que antes la mortalidad ascendió dos y media veces (18'5 por 100), lo que, insiste el autor, «revela el valor muy relativo de las estadísticas de cifras pequeñas». En el plus de los casos letales de los últimos dos años, afirma no sin amargura ROSENBUSCH, que había 5 de los diabéticos más antiguos, «cuya conducción terapéutica años antes podía habernos llenado de orgullo».

Estos casos (que no sucumbieron a las consecuencias inmediatas de su trastorno metabólico) parecen dar razón a su idea de que, si bien el diabético juvenil ya no sucumbe a su dolencia, fallece (según puede observarse, si es seguido prolongadamente en su evolución), a causa de las complicaciones ulteriores de su enfermedad.

La diabetes, a pesar de la insulina, acorta la vida del paciente, y esto es mucho más evidente cuando el proceso se inicia en la infancia. Esta es la

(1) Sin duda estimuladas por las reacciones extras que eran ofrecidas a los diabéticos durante 1942, año en que fueron realizados estos estudios.

conclusión de ROSENBUSCH, quien, de acuerdo con este punto de vista, parece considerar como una utopía la idea de ALBRECHT, autor alemán, que afirma que «el Estado debe exigir la conservación de la vida de sus diabéticos».

Todo esto en modo alguno invalida el hecho evidente del cambio que ha traído el advenimiento de la insulina para el pronóstico de la diabetes infantil.

TALBOT dice que antes de la insulina los niños morían entre el tercer y sexto mes después de la iniciación del trastorno. «Con la insulina es casi seguro que un niño diabético vivirá cinco años más que antes del descubrimiento de esta terapéutica y probablemente en muchos casos puede llegar a una edad avanzada.»

UMBER recuerda la frase de V. NOORDEN: «La diabetes infantil genuina no perdona nunca», y dice que esta regla en conjunto aún en la actualidad sigue considerándose exacta.

Es evidente, desde luego, la gran mejoría que para el pronóstico de la diabetes infantil ha constituído la introducción de la terapéutica insulínica: «Puede decirse que en cierto modo la diabetes infantil ha nacido con el descubrimiento de la insulina», afirma ALBEAUX FERNET, queriendo significar con ello que antes de la terapéutica hormonal substitutiva la enfermedad finalizaba precozmente al conducir al fin rápido de la vida del niño. «La insulina le permite al niño vivir», dice VIELLARD-BARON.

NOBEL recuerda que «antes de la era insulínica el diagnóstico de la diabetes infantil significaba una sentencia de muerte».

En la tesis de FREUND se parangonan los siguientes datos: en la clínica de niños de la Universidad de Zurich, ingresaron de 1911 a 1923, 13 enfermos, de los cuales sólo 1 (que había sido admitido en 1921) sobrevivió. De 1924 a 1937 se admitieron 50 con 12 defunciones, es decir, 24 por 100 de mortalidad. La mortalidad de la diabetes infantil en la era pre-insulínica, en la citada clínica. podemos admitir de que alcanzó 100 por 100, si se tiene en cuenta la sola excepción del niño ingresado en 1921 que quizá no tardaría mucho tiempo en beneficiarse de la insulina.

Existen en la literatura mundial 57 casos registrados de diabetes infantil evidenciada antes de cumplirse el primer año de edad. La revisión de tales casos ha sido realizada por J. SCHWARTZMAN, que ha aportado, además, un caso personal. Este autor atribuye la primera observación de diabetes en un niño de menos de un año a ROLLO (1789), que fué seguida por la de HAUNER en 1850. Según R. BOULIN, el primer caso de diabetes diagnosticado en la infancia se remontaría a 1626 (observación de MORTON), es decir, sólo 22 años después de la individualización de la diabetes mellitus por TH. WILLIS.

De los 57 casos de diabetes precocísima revisados por SCHWARTZMAN, los aparecidos antes de la era insulínica fallecieron en proporción de 88'5 por 100, y desde la utilización de la insulina, descendió el porcentaje al 50 por 100.

Es tan cierto que la insulina ha mejorado el pronóstico de la diabetes infantil, como lo es que con el empleo de esta hormona no hemos resuelto totalmente el problema que esta grave enfermedad plantea. Es evidente que no podemos culpar a los autores de ineptitud en el manejo de este maravilloso recurso que es la insulina. Ello quiere decir que hemos llegado ya sin duda a los límites de perfectibilidad en su utilización clínica.

Si a pesar de ello el tratamiento de la diabetes no es aún todo lo eficaz que sería deseable, depende sin duda de causas profundas.

Posiblemente, hay que buscarlas en el hecho de que con la insulina realizamos tan sólo una terapéutica de substitución, incapaz de corregir totalmente el trastorno patogénico y fisiopatológico de que el niño diabético está afecto, ya que posiblemente actúa favorablemente sólo sobre las consecuencias finales de un grave y complejo trastorno metabólico.

Denunciar este hecho, que consideramos evidente, no es más que señalar

algo que sin duda está en el espíritu de todos. Si nuestros recursos terapéuticos ante la diabetes actuasen sobre la esfera misma en que aquélla se produce, es decir, corrigiendo el hecho primario, patogénico, del que deriva el trastorno fisiopatológico, la terapéutica, por lo menos en los casos en que pudo ser empleada precozmente, no tendría por qué ser continua, ya que dejaría de ser sustitutiva para hacerse causal.

Expresar estos conceptos equivale a avanzar nuestro pensamiento, o mejor nuestra coincidencia con el de aquellos autores que consideran que la diabetes infantil no es, o por lo menos no es en todos los casos ni en todos los momentos de su evolución, una enfermedad de lesión, sino que es una enfermedad de función, de trastorno funcional. Volveremos sobre este punto.

Nuestros conocimientos sobre la diabetes, debemos reconocerlo, son aún muy limitados. Este hecho se refleja bien en los textos, tanto por lo que se refiere al intento, casi siempre malogrado, de dar una definición correcta del trastorno, como a la parquedad o ausencia absoluta de los capítulos sobre patogenia y fisiopatología, siendo esto especialmente cierto en las monografías que tratan de la diabetes infantil. Hemos de reconocer que respecto a la disglucosis del niño estamos aún más a oscuras que para la diabetes del adulto. Definiciones como la de LANDABURE, de la escuela de ESCUDERO: «Dismetabolismo glúcido permanente aparecido antes de los 15 años», señalan muy poco, aparte del fatalismo de hacer constar en el concepto de la enfermedad la idea de perennidad del trastorno. Si algún día aprendemos a curar la diabetes del niño, LANDABURE tendrá que buscar otra definición. Quizás hay que admitir que el autor argentino está hoy por hoy en lo justo, pero no es menos cierto que es preciso superar tal situación actual.

LICHTENSTEIN adopta una posición que nos parece más fecunda, cuando dice: «Nuestros conocimientos actuales sobre la diabetes infantil son muy incompletos», y manifiesta a continuación que «cuando conozcamos mejor la intervención de la hipófisis, del tiroides y la adrenal se podrá mejorar considerablemente el tratamiento hormonal de la diabetes».

Nos interesa subrayar este juicio del autor sueco, dado que existe en él un mayor optimismo que el habitual, abriendo la esperanza de mejorar en su día el tratamiento de esta enfermedad y asimismo porque considera que esta perspectiva queda ligada a un mejor conocimiento fisiopatológico del trastorno y casi vaticina que el futuro progreso en el tratamiento de la diabetes infantil consistirá en un nuevo avance de la terapéutica hormonal. Estos tres conceptos coinciden plenamente con las ideas directrices del estudio que vamos a exponer.

II. El régimen libre en la conducción terapéutica del niño diabético

LICHTENSTEIN, sin embargo, mientras llega el día en que sea factible un cambio o un enriquecimiento de la terapéutica de la diabetes, repite el intento que han realizado todos los autores que no se han encontrado satisfechos ante la terapéutica de la diabetes en su tiempo, propugnar o adherirse a un nuevo o redescubierto régimen dietético del trastorno. Así LICHTENSTEIN propugna la alimentación libre que STOLTE, de Breslau, había introducido en la conducción de la diabetes infantil en 1932 y que consiste fundamentalmente en un régimen rico en glúcidos que en la conducción de la diabetes del adulto tenía ya antecedentes, por ejemplo, en el tipo de dietas recomendadas desde 1925 por PORGES y ADLERSBERG. LICHTENSTEIN afirma que aún ignoramos si una dieta pobre o rica en hidratos de carbono resulta la más indicada para proteger el sistema insular, y sin intentar resolver tal problema, en la duda, opta por no tratar dietéticamente a los niños diabéticos. Esta actitud, discutible y discutida, se intenta justificar a posteriori sobre la base de que los resultados obtenidos no son inferiores a los otros autores.

LICHTENSTEIN define así su régimen: «Exactamente la misma comida que recibirían niños sanos de la misma edad, incluso se les permite el azúcar y los dulces en cantidad razonable.» Al niño se le deja comer lo que quiere, se le observa, y sobre la base de la ingesta, libremente determinada, se le suministrará «la suficiente cantidad de insulina para eliminar los síntomas de la enfermedad y permitir un buen estado general». Es decir, «ni sed ni hambre patológica ni cetonuria y un buen desarrollo». Así se expresa el autor sueco, que añade que no se persigue la aglucosuria (en contra de lo que pretenden otras escuelas, como la de JOSLIN y la de ESCUDERO, por ejemplo). Se toleran pérdidas glúcidas del 10 por 100 de la cantidad administrada y aun superiores. Finalmente, se procura que el niño viva feliz; con este régimen, «las cosas se simplifican, el niño no sufre las torturas de una vida excesivamente reglamentada.» «El buen humor tiene un efecto favorable sobre el metabolismo», dice el autor sueco.

Este régimen dietético defendido por LICHTENSTEIN había sido preconizado, como dijimos, por STOLTE en 1932. STOLTE, como más tarde LICHTENSTEIN y otros permite desde entonces que los niños enfermos coman lo que quieran en cantidad y calidad. Al principi o llegan a ingerir el valor de 400 gramos de glúcidos y más al dia. Luego espontáneamente se moderan y toman entre 250 y 350 gramos de hidratos de carbono, 50 gr. de proteínas y 50 gr. de grasas. La insulina administrada oscila entre 150 y 200 unidades diarias. Los niños no tienen otra molestia que las inyecciones de insulina, pero se acostumbran «como los miopes a sus lentes» (STOLTE). Este régimen fué empleado más tarde por SODERLING, de Estocolmo, y parece haber alcanzado últimamente un cierto auge en los países del Norte de Europa, especialmente en los escandinavos.

TEILMAN, que ha tratado durante nueve años a sus diabéticos sin régimen y sólo con insulina, afirma que este método ha sido ampliamente aceptado en Suecia. Este autor sobre 41 casos pudo seguir la evolución de 37, de los que fallecieron 5. Evidentemente, esta actitud terapéutica nos hace recordar la posición conceptual de VON BERGMANN y su anécdota de la cantora religiosa que no podía actuar por falta de voz, cuando tenía su diabetes bien compensada. Creemos, sin embargo, que se le pueden oponer serias objeciones. No pretendemos hacer una crítica personal de estas orientaciones dietéticas, nuestra finalidad es otra, pero si quisiéramos señalar tres hechos íntimamente ligados entre sí, que nos parecen graves lunares de la alimentación libre. En primer lugar esta actitud terapéutica parece reducir todo el problema de la diabetes infantil al simple déficit insulínico, haciendo total abstracción de nuestra ignorancia sobre el modo de constituirse el trastorno y no valorando la posibilidad de que existan otras alteraciones metabólicas, hecho que cada vez parece más cierto, sobre las cuales la hormona quizás sea menos eficaz. Esto nos trae a la memoria la actitud que comentaba recientemente VALLS ROVIRA de ciertos diabéticos que piden se les deje comer lo que quieran, aun cuando tengan que ponerse mucha más insulina, y VALLS ROVIRA nos dice, con evidente buen criterio, que esta actitud es errónea. Aun son más claras las siguientes objeciones: desde el momento que la evolución de un niño tratado con régimen libre se observa un rápido aumento de la necesidad de insulina, cosa que sólo puede ser interpretada como un descenso de la capacidad de utilización de los glúcidos o de la producción de insulina propia endógena, o — y esto es lo más probable — de ambos hechos a la vez, debemos pensar que algo marcha mal en el niño tratado de esta forma. No creemos que el hecho que comentamos pueda ser atribuible al aumento de la masa ponderal, si tenemos en cuenta el ritmo respectivo de la producción de los dos fenómenos. Finalmente, la tolerancia de una glucosuria permanente supone, a nuestro juicio, la resignación ante una sobrecarga funcional del páncreas que acentuará su descompensación, si al principio, como es probable, no era total. Creemos que ésta es precisamente la causa del progresivo aumento de la necesidad de insulina en estos casos.

Quizás no es aventurado suponer que al régimen libre de STOLTE se le puede hacer la gravísima objeción de repetir inconscientemente en clínica humana las experiencias de HOMANN y ALLEN, que probaron que en animales con diabetes artificial, por limitación quirúrgica del territorio pancreático, una alimentación rica en hidratos de carbono, conduce a una sobrecarga funcional del remanente de la glándula que se traduce en su degeneración y en la agravación, por tanto, del trastorno metabólico.

Dadas estas consideraciones, nos causó cierta sorpresa cuando comprobamos que JOSLIN no critica estos regímenes por ser excesivamente tolerantes en glúcidos, sino por otras razones: se insiste por los partidarios de la alimentación libre en los beneficiosos efectos psicológicos que tiene evitar a los niños la reglamentación excesiva de su vida. JOSLIN considera que en esto reside precisamente el error: «el error de que crezcan considerando que pueden comer de todo, estando libres de guardar régimen». Esto lo define JOSLIN con humor como «la vieja historia del compromiso con el diablo». Con alarde de cultura recuerda que Séneca también afirmaba que en materia de pedagogía estaba dispuesto a tolerar lo malo para evitar lo peor; pero Séneca, dice JOSLIN, con fina ironía, «fué el maestro de Nerón».

JOSLIN resume su criterio y su experiencia afirmando que los niños que han sido conducidos a lo largo de su enfermedad con una dieta bien controlada, que comprendía entre 150 y 200 gramos de hidratos de carbono, son los que han evolucionado mejor, mientras que aquellos que han hecho dieta libre, han visitado con frecuencia el hospital a causa del coma o de la hipoglucemia.

También ROSENBUSCH critica el régimen de STOLTE por ser antieconómico en insulina, lo que hace más difícil su utilización en tiempo de guerra. BARACH hace constar que los niños con una alimentación «generosa», es decir, abundante, necesitaron entre una y media y dos veces más insulina que los niños nutridos con dietas conservadoras. Lo realmente importante es que las dietas excesivamente ricas en carbohidratos no sólo son antieconómicas en insulina, sino que lo son también en cuanto a la actividad del páncreas se refiere. Es, sin duda, por esta consideración, que ROSENBUSCH aduce el consejo de GLAZMANN de ahorrar el trabajo del órgano enfermo.

Es bien comprensible que con regímenes de este tipo el paciente oscile, como señala JOSLIN, entre la descompensación y el coma diabético y la crisis hipoglicémica; ambas cosas son, como es bien sabido, perniciosas no sólo para la situación del enfermo en el momento en que se producen, sino para la evolución futura del trastorno. ODIN ha señalado que las dosis muy elevadas de insulina «generalmente utilizadas en el tratamiento de la diabetes sin dieta de restricción», dice, «no sólo con frecuencia conducen a la hipoglicemia, sino que realmente agravan la diabetes en muchos casos». Reduciendo la dosificación de la insulina el autor ha obtenido mejorías en la hiperglucemia y en la glucosuria. Los efectos nocivos de la sobredosificación de insulina se atribuyen a la actividad aumentada de los órganos de contrarregulación (hipófisis, adrenales, tiroides) que se produciría en tales casos.

¿Qué podemos decir, en resumen del régimen libre? Como decíamos, estos regímenes han sido implantados sin una fundamentación teórica sólida, es decir, de un modo empírico, y pretenden justificarse a posteriori por los resultados obtenidos. Estos resultados no parecen ser mejores ni peores que los obtenidos por los autores que siguen líneas directrices distintas; por ejemplo, la mortalidad en las estadísticas de LICHTENSTEIN y en las de JOSLIN y PRISCILIA WHITE son comparables. En todo caso, ni el número de observaciones ni el tiempo transcurrido parecen suficientes para enjuiciar los resultados remotos. Respecto a los resultados próximos, debe tenerse en cuenta la vigilancia asidua a que han estado sometidos los niños con los cuales se han elaborado las estadísticas de LICHTENSTEIN. En el momento actual, la causa más importante de mortalidad, por lo menos de la mortalidad precoz en la diabetes infantil, parece ser la vigi-

lancia insuficiente de los enfermos. Recuérdese la mortalidad del 100 por 100 en los casos de ROSENBUSCH que no pudieron ser controlados. La inversa también es cierta, es decir, que a cambio de una estrechisima vigilancia y un manejo cuidadoso de la insulina pueden obtenerse buenas estadísticas aun cuando el régimen que se emplea no sea el ideal. Aparte de ello, la mayor parte de los autores que estudian esta cuestión, JOSLIN entre ellos, expresan su impresión de que en la práctica la alimentación libre de STOLTE es «menos libre de lo que pretende» y que se trataria en realidad simplemente de una forma más de régimen rico en carbohidratos.

El éxito relativo alcanzado por estas dietéticas se debe posiblemente a factores psicológicos: su sencillez es atractiva, ahorra muchos cálculos y pesadas, constituyen una innovación teñida de un cierto matiz teatral «que el niño coma lo que quiera», y el argumento de que así se le evitará un complejo de minusvalia o resentimiento, hace sin duda mucha mella entre padres y educadores.

El tratamiento dietético de STOLTE o cualquier otro, por ejemplo, de FANCONI, que propugna un régimen continuo de verduras y frutas pobre en proteínas, no representan otra cosa que bandazos en la dietética de la diabetes, entre los muchos que han sufrido desde el siglo pasado esta enfermedad. Creemos que este fenómeno tiene una honda significación, pues por un lado expresa la desorientación de los clínicos ante el proceso diabético, por otro, que quizás dada la pluralidad patogénica de la diabetes, que defendía recientemente VILACLARA, con toda razón a nuestro juicio, es admisible que exista siempre un contingente de enfermos capaces de beneficiarse y acreditar un régimen determinado, mientras que para otro grupo de pacientes un régimen quizás distinto será el mejor. Mientras no conozcamos bien la intimidad de los procesos metabólicos de cada caso, no lograremos ajustar del todo el régimen dietético a un enfermo determinado aun cuando logremos la aglucosuria y la normoglucemia.

Si nosotros nos hemos detenido en la mención de los regímenes libres, es porque constituyen casi el único elemento de una cierta novedad, ciertamente relativa, en el momento actual en diabetología. Como tal han sido recogidos y criticados recientemente por JOSLIN al tratar de los últimos progresos en el campo de la diabetología.

El convencimiento de que no es por este camino como se resolverá el problema terapéutico de la diabetes, concretamente el de la diabetes infantil, que es lo que ahora nos interesa, nos ha inducido a esbozar una crítica del régimen STOLTE y a insinuar que consideramos que por vía de la dietética se logrará ya muy poco más de lo conseguido en cuanto a mejorar el pronóstico de los niños afectos de formas graves de disglucosis.

Hemos reducido a un común denominador todas las estadísticas de mortalidad infantil que hemos hallado, todas ellas pertenecen a la época insulínica. La mortalidad total que reflejan es de 29'07 por 100. Prácticamente puede considerarse que uno por cada tres diabéticos infantiles es aún hoy víctima de su dolencia o de las consecuencias de la misma, hasta llegar a un desenlace fatal.

Las estadísticas a que nos hemos referido proceden de los principales centros de diabetología del mundo, se refieren a varios países (Alemania, Suiza, Suecia y Estados Unidos), reflejan el modo de proceder de distintas escuelas y autores y diferentes modalidades de tratamiento. Si tienen algún valor, es porque nos llaman la atención sobre el hecho de la gravedad que aún encierra el proceso que nos ocupa.

Es cierto que con los recursos actuales, es decir, con la insulina y el régimen, desde un punto de vista teórico los resultados podrían ser mejores que los que reflejan las estadísticas citadas, pero en la práctica se dan una serie de circunstancias que invitan a la búsqueda de nuevos horizontes terapéuticos. La insulinoterapia y el régimen dietético tienen un vicio de origen: «pactan

con la enfermedad». El diabético está en constante estado de armisticio con el proceso que padece. Es posible que se considere utópico pretender otra cosa, nosotros, de todos modos, vamos a decir que pensamos que es necesario llegar a vencer y rectificar posiciones de decepción, como por ejemplo la de BLACK, quien después de considerar las influencias extrapancreáticas en la patogenia y curso de la diabetes, llega a la conclusión de que la única posibilidad terapéutica para el control de la enfermedad, es una dieta adecuada y una dosificación apropiada de la insulina.

H. O. MOSENTAL y A. P. ROSEN dan cuenta de la conducción terapéutica de una colonia de niños diabéticos (Campamento Nyda) de la New York Diabetes Association: «Nuestra finalidad, dice, era una orina sin glucosuria y evitar las reacciones hipoglucémicas.» Si a esto añadimos «un correcto desarrollo somatopsíquico», es evidente que habremos señalado los objetivos que se proponen la mayor parte de los diabetólogos. Ya sabemos cuál es el resultado práctico de esta actitud ante el problema. No será ni un manejo más hábil de la insulina ni la innovación en la dietética lo que facilite la existencia al enfermo diabético y mejore el pronóstico de su evolución. Las insulinas lentas, especialmente la insulina protamina zinc, empiezan a ser acusadas de difícil manejo en la infancia, dando con frecuencia lugar a crisis hipoglucémicas que no siempre pueden considerarse como incidentes banales.

Es necesario superar la terapéutica actual de la diabetes infantil. Desde el punto de vista teórico, deberá intentarse superar la terapéutica sustitutiva llegando a una terapéutica de corrección del trastorno en su origen patogénico y en su mecanismo fisiopatológico. Desde el punto de vista práctico, es imprescindible simplificar la conducción del tratamiento. Precisamente lo que tiene de difícil y engorroso la conducción de un diabético nace del carácter de la terapéutica empleada, que por ser sustitutiva tiene que ser continua.

Es bien comprensible que el intento de ajustar sustitutivamente «desde fuera» funciones tan complejas como son las que conducen al equilibrio del metabolismo de los hidratos de carbono, constituye una tarea en la cual alcanzar la perfección es prácticamente imposible. Por tanto, *se hace evidente que cuando el tratamiento de la diabetes infantil reúna en el terreno teórico las premisas ideales que hemos señalado, dejará por añadidura de ser difícil de llevar a cabo en la práctica*. Naturalmente que las esperanzas de llegar a plantear sobre una nueva base totalmente distinta la conducción del niño diabético dependerá del concepto que se tenga de la enfermedad.

Para aquellos que consideran como un dogma que toda diabetes supone una insuficiencia pancreática absoluta, o relativa, pero permanente siempre, puede parecer una utopia intentar ir más allá del manejo más perfecto posible de la insulina y la dieta.

Nosotros consideramos — y ésta es la tesis que vamos a defender — que existen los suficientes hechos para plantear la hipótesis de que la diabetes infantil es por lo menos durante una fase de su evolución, un trastorno funcional que aparece como una alteración, como un accidente en el curso del desarrollo del niño. Pero no vamos a repetir, pues esto es un hecho elemental y perfectamente sabido, que la diabetes infantil coarta, repercute desastrosamente *a posteriori* sobre la evolución del niño. Nuestra idea es otra. Nosotros pensamos que la diabetes infantil es, por lo menos en una de sus formas, sin duda la prototípica, un capítulo de la fisiopatología del crecimiento. Es decir, que el metabolismo del crecimiento es la causa patogénica primaria de un trastorno complejo pluriglandular que en sus fases finales se expresa como la disglucosis diabética.

III. Ideas generales sobre la diabetes infantil.-La lesión pancreática y su inconstancia

Las ideas dominantes en la actualidad sobre la diabetes infantil pueden reducirse al siguiente esquema: Se trata de una enfermedad hereditaria determinada por una debilidad congénita del páncreas que conduce a la descompensación funcional de la glándula a lo largo de la vida, hecho que se exterioriza en forma de un fracaso en la metabolización de los hidratos de carbono, que es lo que denominamos «diabetes».

En otra ocasión hemos procurado desmenuzar analíticamente estos conceptos, que a nuestro juicio plantean muchos más interrogantes que los que alcanzan resolver. No podemos entrar ahora en este terreno, pero parece evidente que el concepto de la herencia morbosa en diabetes se utiliza como una cortina de humo que oculta nuestra ignorancia y pretende disolver sin resolver nuestras inquietudes. De ningún modo negamos la dimensión genealógica del proceso que nos ocupa, pero es cierto que este concepto es admitido de un modo demasiado empírico y simplista. Un psiquiatra, IRAZOQUI, aludió recientemente (1) con agudeza y profundidad al problema de la herencia morbosa interrogando a los endocrinólogos sobre el caso particular de la diabetes. Nosotros sólo queremos hacer constar ahora que un proceso morboso por el hecho de tener una raíz génica no queda eximido de expresarse como un trastorno de la fisiología, es decir, fisiopatológicamente en forma de desequilibrio, dismetría o incoordinación de una función normal. Aun nos es más grato decir que como un trastorno de la regulación, adaptación o integración funcional del ser. La diabetes es sentido estricto, no se hereda; lo que se hereda es la posibilidad de recorrer un camino fisiopatológico, en cuyo final surge el estado morboso que nos ocupa.

Creemos que es perfectamente legítima la siguiente sospecha, por otra parte llena de dramatismo: en la evolución de la diabetes infantil existe una fase, que hasta ahora no sabemos que haya sido denunciada, que es aún totalmente silenciosa aunque existe ya entonces una alteración funcional compensada que no tiene todavía traducción clínica. Es decir, existiría un estado metabólico de «pre-diabetes infantil». Ulteriormente, en una segunda fase, el proceso ha emergido de su profundidad patogénica, se expresa fisiopatológicamente y es clínicamente evidente. Suponemos, sin embargo, que aun el trastorno es reversible y la enfermedad, por tanto, curable. Durante esta segunda fase la enfermedad no deriva de ninguna lesión orgánica, sino de una disregulación funcional ya descompensada y evidente, pero que no conocemos bien y somos incapaces de corregir. No hay nada que nos obligue a admitir un fatalismo a ultranza basado en el concepto de herencia. Es la persistencia del trastorno de función lo que constituye el origen lesional de la enfermedad y del substracto lesional una vez constituido deriva la cronicidad del trastorno. Del mismo modo que en una solución sobresaturada se produce en un momento crítico una precipitación de cristales, en un *organismo sobresaturado de una función alterada se produce en un momento dado una precipitación de lesiones. Estas lesiones recaen fundamentalmente sobre el órgano que hubo de llevar el peso de la compensación del trastorno aun cuando el epicentro patogénico esté muy alejado de esta glándula.* Cuando así ha ocurrido, la enfermedad es irreversible aun cuando, lo repetimos, el páncreas tenga poco o nada que ver con el *primum movens* de la alteración y sus lesiones sean algo así como en el sentido de V. BERGMANN, el fósil del trastorno funcional determinante. La diabetes infantil atravesaría, pues, tres fases: fase funcional compensada, fase funcional descompensada y fase orgánica o de pancreatización.

---

1) Discusión de las Ponencias sobre "Diagnóstico y Tratamiento de la diabetes" Asociación de Endocrinología y Nutrición .—Mayo 1948

Si VON NOORDEN, MINKOWSKI, WEICHSELBAUM, HEIBER, RIBERT piensan como causante de la diabetes infantil en la debilidad congénita del páncreas, NAUNYN, admitiendo también este criterio, considera que en otros casos la causa primaria del proceso no sería localizable en ningún órgano determinado, sino «en una falta de armonía en el trabajo de cooperación común». Creemos que en este concepto existe por lo menos una intuición sobre la posible existencia de un trastorno de la integración en cuanto a la patogenia del tratamiento.

Es indudable que la tendencia a la superposición conceptual de la diabetes humana sobre la diabetes experimental de MERING y MINKOWSKI, del animal pancreoprivo, se revela cada vez más como más injustificada y falaz; esto parece ser aun más cierto para la diabetes del niño. La mayor parte de los autores coinciden en admitir que la diabetes de los niños, aun en sus formas más graves, no permite la objetivación de lesiones pancreáticas que hagan legítima la suposición de que radica en esta glándula la causa primaria del trastorno, ni siquiera de que por vía de una alteración secundaria ha sufrido una exclusión funcional total. «Las más graves formas de diabetes, las que matan en coma (dice ESCUDERO), no siempre tienen lesiones cualitativas o cuantitativas que las caracterizan, y esta falta de lesión insular se halla en tal proporción que obliga a pensar que en la patogenia de la diabetes intervienen otros órganos que no son el páncreas. DUNCAN se pronuncia en el mismo sentido. SCHARTZMAN hace una revisión de la literatura y llega a la conclusión de que en el 39,1 por 100 de los casos se encontró atrofia del páncreas con disminución del tamaño y número de las insulas, en el 17,4 por 100 normalidad histológica, en el 17,4 por 100 infiltración de células redondas, en el 8,7 por 100 hipertrofia de las insulas; según el mismo autor, los resultados de KEILTY y CONROY son similares y la misma falta de uniformidad en los hallazgos resulta en un estudio de ROBBINS y TUCKER sobre 307 casos de niños diabéticos. HANSSEMANN considera inconstantes los hallazgos lesionales en el páncreas de los diabéticos y LABBE ha observado en cambio graves lesiones pancreáticas difusas sin diabetes. Las investigaciones necrópsicas de LAIPPLY, EITZEN y DUTRA les conducen a la sorprendente conclusión de que la glomeruloesclerosis es el dato más digno de confianza de la diabetes infantil en la necro. El segundo dato sería la pobreza en glucógeno hepático.

Con un criterio laenecquiano, anatomoclínico, nunca habríamos resuelto el problema de la diabetes. Entre nosotros, JIMÉNEZ DÍAZ ha insistido sobre esto: «Contra toda prueba se viene sosteniendo el origen pancreático de la diabetes por el sencillo hecho de que la extirpación del páncreas produce una diabetes en los perros.» Recientemente, aludiendo a algunos resultados obtenidos en investigaciones sobre la aloxana, ha afirmado que «se puede ser más diabético de lo diabético que se sea sin páncreas».

Hay muchas experiencias que invalidan el argumento de una posible lesión pancreática situada más allá del alcance de nuestras técnicas y de nuestro saber histológico (téngase en cuenta, por ejemplo, las investigaciones sobre el contenido insulínico de muchos páncreas de diabéticos fallecidos por las consecuencias de su trastorno, incluso en coma).

Los casos en la literatura de enfermos diabéticos en los cuales una pancreatectomía total por neo no fué seguida de un aumento de la necesidad de insulina, continuando los enfermos compensados con cantidades moderadas de la hormona, por ejemplo 40 unidades de insulina para 400 gramos de hidrato de carbono, son sin duda muy significativos (casos de RICKETS, de DICKSON, de CAMFORT, LICHTMAN y BENSON).

Hace ya muchas décadas que LEVY ROTSCHILD afirmó, refiriéndose precisamente a la diabetes de los niños, «apenas puede uno imaginarse que se pierda la capacidad de utilización de los hidratos de carbono de un día para otro».

Si la herencia (1) y la anatomía patológica no pueden aclararnos el problema de la diabetes considerada por sí misma, si en la clínica se traduce de una manera obscura el trastorno fisiopatológico que está en la base del proceso morboso, es lógico buscar por otro camino nuestra orientación. La patología tiroidea, que es en gran parte patología de integración del ser en su ambiente, se hace transparente a los ojos del fisiopatólogo, pero en cuanto se trata fundamentalmente de procesos metabólicos, en los que la alteración reside en la intimidad trófica del ser, es comprensible que la orientación sin el punto de referencia de la conexión con lo externo se hace más difícil y la investigación de las relaciones de significación sea más ardua.

Es por ello, sin duda, que nuestro conocimiento de la diabetes está mucho menos adelantado de lo que lo está el de otras endocrinopatías, y es también por esto, a nuestro juicio, que debemos volver nuestra atención hacia las investigaciones experimentales. Creemos — y éste es un viejo convencimiento nuestro — que existe una desproporción constante entre el saber clínico y los resultados de las investigaciones experimentales y que con frecuencia puede fecundarse el primero si se sabe lograr con éxito el difícil y delicado intento de transportar a la clínica humana las adquisiciones de la investigación experimental.

Fueron las consideraciones que hemos expuesto las que nos animaron a realizar una recapacitación orientada con arreglo a los principios esbozados. La síntesis de este estudio la vamos a exponer ahora.

IV. Las disglucosis experimentales

Las trascendentales investigaciones del gran fisiólogo argentino HOUSSAY han alcanzado la merecida difusión por ello sólo brevemente nós referiremos a sus estudios. Es bien sabido que la atención de HOUSSAY estaba prendida en los problemas de la actividad hipofisaria desde principios de este siglo. Las importantísimas aportaciones de este autor y su escuela han venido a señalar nuevas perspectivas y esperanzas para una mejor comprensión de la fisiopatología de las disglucosis.

Pero todo esto, tanto los datos clínicos como la labor de la escuela de HOUSSAY a que hemos hecho alusión, se refiere, al menos en principio y de un modo directo, a la edad adulta. ¿Qué significación pueden tener para interpretar las disglucosis de los niños? Vamos a contestar a este interrogatorio dando un rodeo.

Por los mismos años que HOUSSAY estaba interesado en los problemas de fisiopatología hipofisaria en relación especialmente con el metabolismo de los hidratos de carbono, EVANS se ocupaba también de la hipófisis, pero en conexión con los problemas del crecimiento. Es bien sabido, en efecto, que EVANS ha sido el investigador que mejor ha estudiado la acción hipofisaria sobre el desarrollo de los animales y el hombre. Hormona hipofisaria de crecimiento y hormona de EVANS son sinónimos, mientras que la designación absurda de «hormona condrotrófica» de FREUD, afortunadamente, no ha prosperado. EVANS observó, en 1932, que después de tratar a los cachorrillos con extractos pituitáricos, promotores del crecimiento durante un determinado tiempo, en un cierto número de ellos el experimento se malograba y ocurría algo que nos sentimos tentados de calificar de extraordinariamente significativo: el animal dejaba de obedecer al extracto, en lo que se refiere al crecimiento, y en cambio se hacía diabético. A juzgar por los hechos, EVANS, quizás por tener su atención prendida

(1) CANMINGE decía en 1928 después de haber estudiado el problema de la herencia de la diabetes: "no hay argumentos que justifiquen la conclusión de que un factor hereditario debe jugar un papel en todos los casos de diabetes". La herencia en la diabetes ha sido estudiada recientemente por HANHART.

en los problemas hormonales del crecimiento, no parece que mostrase mucha atención a esta cuestión. Nosotros creemos que es legítimo pensar que este fenómeno que nace de experiencias, en las que se investiga el desarrollo, y que aparentemente estorbaban estas investigaciones, está muy probablemente en conexión con los problemas de la fisiopatología del crecimiento. Lo que desde ahora llamaremos «fenómeno del crecimiento-diabetes de Evans» o simplificando «fenómeno de Evans», unió desde un punto de vista experimental lo que nosotros vamos a intentar unir desde un punto de vista clínico: la patología del crecimiento y la diabetes infantil.

V. Diabetes de Houssay

En 1933 con el título de «Acción diabetógena de los extractos hipofisarios», se publica en español, en francés y en alemán un trabajo de HOUSSAY que había de obtener una gran resonancia. Por primera vez se logra un intento serio de sacar el problema de la diabetes de su confinamiento pancreático. Lo que después había de llamarse «diabetes de Houssay» o «diabetes parahipofisaria» es un tipo de trastorno metabólico muy distinto del determinado por MERING y MINKOWSKI con su experiencia de extirpación pancreática. Se trata de una diabetes insulinoresistente, mucho más acusada en los carnívoros, que se asocia al aumento de peso y al balance positivo de nitrógeno, que cursa sin el síndrome de desnutrición nitrogenada de Labbe y sin pérdida de glucógeno hepático. El animal que la sufre no se deteriora en seguida como el pancreoprivo, sino que puede sobrevivir durante muchos meses, incluso sin administración de insulina. Es por ello sorprendente, pero debe estar lleno de sentido que si queremos compensar esta diabetes mucho más leve en cuanto a su tolerancia por parte del animal, ya que no lo mata, ni lo deteriora, ni exige insulina para la supervivencia inmediata, si queremos controlarla, decimos y aludimos a restablecer la glucemia en su normalidad y hacer desaparecer la glucosuria, nos encontramos con la parente paradoja de que, como demostraron MARKS y YOUNG, es necesaria mucha más insulina de la que precisaría el perro sin páncreas de la diabetes de Mering y Minkowski. Es evidente que, a semejanza de lo que decía VILACLARA en el terreno clínico, la insulina no actúa de modo alguno en los dos casos de idéntica manera. Se trata, decía VILACLARA, de un problema de fondo: en un grupo de enfermos la insulina actúa substitutivamente; en otros, los que no tienen nada que ver con el déficit insular, actuaría farmocológicamente. Puede ser un tema de meditación el estudio hasta qué punto el primer grupo clínico de VILACLARA puede identificarse con el tipo experimental Mering y Minkowski, o sea diabéticos fundamentalmente pancreáticos, y el segundo con el tipo de Houssay o formas extrapancreáticas, pituitáricas.

¿En qué consiste en último término el mecanismo de acción de la anterohipofisis, es decir, cuál es la esencia de acción diabetógena? El problema no está resuelto totalmente. La escuela de HOUSSAY considera que la anterohipófisis aumenta la producción endógena de azúcar a expensas de las proteinas, la de LONG se adhiere a este punto de vista, y SOSKIN y los suyos van aún más lejos, considerando que también influye la producción de azúcar a expensas de la grasa (trabajos de 1935, 1939 y 1941).

El perro de HOUSSAY, es decir, el animal pancreatectomizado e hipofisectomizado, se comporta como un animal diabético, cuando está alimentado y como un animal hipofisectomizado, cuando está en ayunas. Esto, entre muchos argumentos, parece apoyar el concepto de que el papel esencial de la hipofisis es permitir la transformación en azúcar de los prótidos y quizás, como quiere SOSKIN, de los lípidos, es decir, activar la neoglucogénesis.

VI. Diabetes de Young

Es bien sabido que la diabetes de HOUSSAY es reversible. En 1937, YOUNG

demostró, sin embargo, que si la inyección de extractos diabetógenos se prolongaba, se obtenía una diabetes permanente que después evolucionaba independientemente de la cesación de la causa determinante. Se la denominó diabetes «metahipofisaria» o «de YOUNG». La inyección de extracto pituitárico-diabetógeno obliga a una secreción pancreática de 10 a 20 veces superior a la normal, esto conduce al agotamiento de la glándula y es así como surge la diabetes tipo YOUNG. Las lesiones histológicas pancreáticas fueron evidenciadas en 1938 por RICHARDSON y YOUNG. Es de gran interés señalar que cuando hemos pasado de la diabetes de HOUSSAY a la diabetes de YOUNG, todos los rasgos diferenciales que en la primera existían respecto a la diabetes de MERING y MINKOWSKI, han desaparecido. La diabetes de YOUNG es como una diabetes de HOUSSAY pancreatizada, idéntica a la diabetes de evolución catastrófica del perro pancreoprivo.

VII. Fenómeno de Evans-Young

YOUNG recogió en 1941 lo que hemos propuesto llamar fenómeno de EVANS o de EVANS-YOUNG que durante casi una década permaneció en la obscuridad y en la esterilidad. Entre 1941 y 1946, YOUNG realizó nuevos hallazgos. Trabajando en el perro infantil, encontró que cuando lo que se pretende no es acentuar su desarrollo, sino provocar una diabetes experimental tipo HOUSSAY, es decir, cuando se busca el fenómeno inverso al que obtuvo EVANS, se encuentra una resistencia. No surge la diabetes hipofisaria del animal adulto, sino por el contrario una intensificación del crecimiento. Durante 4 a 6 meses, el animal alcanza un desarrollo muy superior al de los animales de control, sin ningún signo de diabetes. Sólo al cabo aproximadamente de medio año, un grupo de los animales desarrolla un estado diabético, lo que antes era agente promotor del crecimiento, que se comportaba como el estimulante de una función normal, actúa ahora como una noxa diabetógena.

Antes de que en el animal aparezcan las manifestaciones diabéticas, su desarrollo ha experimentado una aceleración tan intensa que es aproximadamente el doble de rápido que en el animal de control. Como ejemplo demostrativo establecemos en esquema la evolución de uno de los perros de YOUNG (animal 124), sometido a la acción del preparado diasetógeno. Puede establecerse la siguiente significativa secuencia de fases si se toman en consideración los distintos fenómenos que presentó el animal, a) crecimiento excesivamente rápido, pero por lo demás normal, ganando el animal 17'800 kgs. en 18 semanas, es decir casi un kilo por semana; b) aparición de glucosuria que podríamos llamar glucosuria de alarma, moderada, persistiendo el desarrollo ponderal; c) detención del desarrollo somático del animal; d) acentuación grave de glucosuria entrando el animal en una fase de grave descompensación con acentuada desnutrición. Dado que al suspender la administración del extracto el animal se recupera hasta esta fase el trastorno es reversible. Al reanudar la inyección del extracto diabetógeno (días 188 a 193), de nuevo glucosuria acompañada de «una alarmante cetonuria». Entonces se empieza a administrar coetáneamente con el extracto insulina protamina zinc. El curso del animal permite en cuanto a la respuesta a la insulina, señalar fases distintas (si bien como es bien comprensible en todas estas fases que artificialmente separamos nosotros, no existe auténtica solución de continuidad), la «necesidad» de insulina crece progresivamente desde 20 unidades diarias hasta 2.000. El animal gana al principio más peso (7 kilos), pero después, incluso con elevadísimas dosis de hormona, no es posible corregir totalmente la glucosuria. No parece arbitrario, por tanto, hablar de una fase de insulinosensibilidad y una fase final de insulino-resistencia. Este perro fué sacrificado en el día 260 y el resultado del examen histológico dice: «Pancreas no intensamente patológico aun cuando

muchas células beta contienen sólo pocas granulaciones citoplásmicas específicas.»

Ante estas experiencias es preciso no perder el sentido de la orientación fisiopatológica. La facultad de determinar la acentuación del crecimiento o de desencadenar una diabetes, se presenta como algo que no es inherente al extracto y que tampoco es inherente al animal que responde a su acción. *Es inherente a la vida del animal en el tiempo.* No se trata de hacer filosofía con el tiempo, se trata de pura fisiología. *El tiempo importa en cuanto sea o no, por así decirlo, el continente de la función crecimiento.* La función crecimiento se comporta, *como puffer o amortiguador del efecto diabetógeno.* Todo pasa como si el animal infantil no se hiciese diabético porque crece, y mientras puede responder al extracto hipofisario creciendo, no aparece la diabetes; pero si el crecimiento se detiene, si nos acercamos al límite de sus posibilidades genotípicamente predeterminadas, o si la administración masiva del extracto sobrepasa la capacidad del animal de *convertirla en efecto crecimiento,* entonces surge el trastorno metabólico que es la diabetes. «Cuando el animal ha alcanzado la edad adulta se hace diabético y deja de crecer», dice YOUGN. Quizá la proposición inversa refleja mejor la esencia del fenómeno, es decir: cuando ya no puede crecer porque ya se ha hecho adulto, entonces surge la diabetes. Por eso, por ser adulto el animal en la diabetes de HOUSSAY la disglucosis aparece antes.

La edad del animal de YOUNG cuando llega a la diabetes no se puede valorar por el solo criterio cronológico, es decir, en relación con el tiempo que ha vivido, sino que debe anjuiciarse con un criterio biológico. El animal de YOUNG llega precozmente a la edad adulta porque se le ha determinado una crinodiscronia (1).

Sólo en el caso que la acción diabetógena sea tan intensa que se lesione el páncreas prematuramente podría surgir el enanismo diabético experimental, posibilidad teórica que no parece haya sido aún lograda, en la experimentación animal. «Un aumento del peso corporal puede ser considerado durante cierto tiempo al menos como neutralizante de la influencia diabetógena de la hipofisis anterior», decia YOUNG en 1941. Realmente estas consideraciones y hechos plantean la conveniencia de una revisión del problema diabetes-obesidad. Pero lo que ahora nos interesa añadir a todo esto es que existen otras funciones capaces de anular el efecto diabetógeno de los extractos. Un animal gestante y, por lo tanto, adulto, tampoco presenta una respuesta diabética al mismo extracto altamente diabetizante para un congénere de su misma edad. La interpretación por la acción vicariante del páncreas fetal no la rechazamos, pero también la lactancia tiene un efecto antidiabetógeno y para ella no cabe la aludida explicación. Si ahora nos preguntamos qué hay de común en estas funciones que se comportan como antidiabetógenas, crecimiento, gestación y lactancia, la respuesta no parece dudosa: *el aumento de utilización glúcida periférica.*

Pero en modo alguno debe entenderse que confinamos este problema en la esfera estricta del metabolismo de los hidratos de carbono, pues realmente no se pueden ni deben establecerse fronteras en este terreno. Las investigaciones de MIRSKI y otros autores que demuestran la acción de la insulina sobre el metabolismo nitrogenado son fundamentales y deben tomarse en consideración en cuanto a la fisiopatología del crecimiento.

Según afirma YOUNG, hasta el presente las propiedades de los extractos hipofisarios promotora del desarrollo y diabetógena se han demostrado indisociables, fracasando todos los intentos para obtenerlas aisladas. Hasta ahora,

---

(1) Entendemos por crinodiscronia el estado de discordancia entre la edad real del ser y su edad biológica considerada fundamentalmente como "edad endocrina".

dice YOUNG, *no ha sido posible preparar extractos pituitáricos que siendo diabetógenos en el animal intacto no se revelasen como promotores del crecimiento de la rata.*

Muy recientemente, HORLICK y YOUNG han insistido demostrando que la actividad promotora del crecimiento del lóbulo anterior de la hipófisis de distintas especies de animales, determinada en la rata intacta, es siempre paralela (matemáticamente comparable) a la actividad diabetógena en el gato o en el perro intacto.

JORES, en su libro recientemente traducido al español, dice: «Hasta ahora se ha conseguido aislar el factor diabetógeno de todas las hormonas prelobulares conocidas, salvo la hormona de crecimiento de suerte que cabe pensar que el factor diabetógeno sea idéntico a esta hormona.»

VIII. Diabetes de Lukens y Dohan

En relación con la línea de investigaciones que vamos exponiendo cabe ahora citar (dejando a un lado la diabetes aloxánica o diabetes de SHAW-DUN y la supuesta diabetes timógena de BONSKOV (1) que ofrecen indudable interés, pero nos apartarían de las líneas directrices de nuestro estudio, la que podríamos llamar *diabetes de* LUKENS *y* DOHAN *o diabetes de la hiperglucemia sostenida artificialmente provocada.* Esta diabetes experimental constituye un avance obtenido recientemente, a juicio de JOSLIN la mayor conquista conseguida en los últimos años en diabetología. Sin embargo, el tema concreto de la hiperglucemia y sus derivaciones nosógenas secundarias, ha sido ya objeto desde hace muchos años de interesantes estudios, WAREMBOURG dedicó en 1936 un tratado monográfico a esta cuestión, en el cual ya se esboza una interpretación adecuada de las divergencias encontradas en el páncreas de organismos sometidos a constantes glucemias patológicamente elevadas. WAREMBOURG se refiere a los desacuerdos en las imágenes histológicas de los páncreas estudiados y dice con buen criterio: «Estas divergencias posiblemente sólo son aparentes. Es legítimo pensar que las insulas pancreáticas primero excitadas por la hiperglucemia y luego agotadas por la hiperfunción, pasan por fases sucesivas de hipertrofia y luego de atrofia: esta hipótesis explicaría la diversidad de los resultados obtenidos.» Las investigaciones experimentales de LUKENS y DOHAN parecen totalmente confirmadoras de este punto de vista. Los trabajos de los autores americanos pueden descomponerse en dos fases; en sus primeros estudios LUKENS y DOHAN se propusieron estudiar cómo podría evitarse que la diabetes de HOUSSAY se transformase en diabetes de YOUNG. Pudieron evitar que la diabetes funcional parahipofisaria obtenida con un extracto diabetógeno se transformase en diabetes metahipofisaria lesional orgánica con páncreas agotado, aun cuando los extractos hipofisarios se administrasen indefinidamente. Para lograr este resultado era suficiente corregir con insulina los efectos excesivos del extracto pituitario actuando de forma que la glucemia fuese mantenida a niveles normales. El resultado fué que trabajando de esta forma jamás pudo lograrse la diabetes hipofisaria permanente. En estas investigaciones parece que LUKENS y DOHAN habían sido precedidos por HAIST, CAPGELL y BEST.

Lo verdaderamente original de LUKENS y DOHAN fué la experiencia inversa. En animales normales se dedicaron a inyectar por vía intraperitoneal soluciones de glucosa hasta conseguir una hiperglucemia. Todo se reducía después de cuidar que esta hiperglucemia fuera permanente. Eran suficientes quince días para que en el animal se desarrollaran una diabetes grave e irreparable que

(1) Sobre los estudios de Bomskov existen dos interesantes revisiones españolas de Farreras Valentí y Nadal Baixeras respectivamente. (Ver Bibliografía.)

ya se constituía en trastorno autónomo lo que era bien explicable, porque el páncreas de estos animales ofrecía una acusada degeneración hidrópica de las ínsulas de LANGERHANS.

Las investigaciones de LUKENS y DOHAN merecerían amplios comentarios. Queremos señalar su interés subrayando por la importancia que recientemente le han dado figuras de la categoría de JOSLIN y ALLEN. Es realmente sorprendente que, dado el dilema conceptual en que desde hace 70 años se debate la patogénica de la diabetes: exceso de caudal de glúcidos de NOORDEN, consumo restringido de MINKOWSKI, no se hubiera realizado antes el intento de obtener una diabetes experimental provocando una hiperglucemia sostenida.

Pero lo que nos interesa sobre todo es decir que si la hiperglucemia es una cosa y la diabetes otra; la experiencia de LUKENS y DOHAN nos demuestra algo en realidad ya sabido, que toda hiperglucemia sostenida es diabetizante, creando las causas suficientes y necesarias para quedar fijada en círculo vicioso haciéndose permanente.

Una disglucosis, una diabetes extrapancreática, se pancreatiza a poco que dure la hiperglucemia. Así se transforma en orgánico un trastorno funcional, y como la hiperglucemia es el dato que investigamos con más interés clínicamente, y ella es por sí misma la gran unificadora nos conduce al error, pues desde un punto de vista sindrómico nos hace ser como igual lo que es patogénicamente distinto.

Por esto coincidimos en las reservas que VILACLARA oponía a las curvas de glucemia sin negar, de todos modos, su utilidad clínica.

IX. Características fundamentales de la diabetes infantil.

La diabetes infantil tiene ciertos rasgos provistos de la máxima significación. Algunos de ellos ya fueron expuestos en la primera parte de este estudio; otros, creemos que es ahora el momento de hacerlos constar. Recordemos que en la primera parte de nuestro estudio dábamos cuenta de la frecuente negatividad de hallazgos lesionales pancreáticos, dato que interpretábamos a favor del carácter funcional de la enfermedad, al menos durante una fase de su evolución.

Nos interesa ahora hacer constar que la diabetes infantil se inicia en la inmensa mayoría de las veces sin factor etiológico externo ostensible. «Es en la edad que va desde el fin de la lactancia hasta la pubertad, y desde ésta hasta los 25 años aproximadamente» (afirma BLANCO SOLER), «cuando el desarrollo de la enfermedad parece más independiente de los factores etiológicos considerados como desencadenantes para la diabetes del adulto.» La etiología de la diabetes de los niños, dice LABBE, es aún menos conocida que la de la diabetes de los adultos. La gran causa del tipo de diabetes sin disnutrición de los adultos, la sobrealimentación prolongada falta generalmente en los niños.

En resumen, sería precisamente durante la fase del desarrollo cuando la diabetes se pone en marcha, obedeciendo sin duda fundamentalmente a factores endógenos y no a causa exógeneas. Los llamados por PALLARDO «factores de emergencia», que son factores externos etiológicos para la diabetes del adulto, no se evidencian en la diabetes del niño, ni en la juvenil; esta última diabetes no parece tener etiología o, de otro modo, *la etiología es indesengarzable de la patogenia mientras el crecimiento dura.*

Aun existen otros rasgos, sin duda llenos de significación, en la diabetes infantil, tales como los que señala la gran autoridad de DUNCAN, considerándolos expresivos de la hiperfunción hipofisaria anterior: 1) precocidad, que explica por el hiperpituitarismo; 2) desarrollo esquelético y dentario anticipado en un año o año y medio sobre la edad cronológica; 3) metabolismo basal elevado, en la mayor parte de los casos; 4) desarrollo precoz y pubertad precoz. Entiéndase que DUNCAN *se refiere al estado del niño en el momento de la*

eclosión del trastorno, pues es evidente que la evolución de la enfermedad, especialmente en los casos no correctamente tratados, puede invertir totalmente los rasgos que acabamos de señalar, determinando un hipocrolutivismo somatopsíquico al repercutir desfavorablemente sobre el desarrollo.

La talla superior a la media del niño diabético en el momento de la eclosión del trastorno ha sido también denunciada por JOSLIN y sus colaboradores ROOT y PRISCILLA WHITE, que encuentran en el exceso de talla en 90 por 100 de todos sus casos, siendo el promedio del exceso de talla 7 cms.

MORRISON y BOGAN han examinado a rayos X los diabéticos infantiles tratados por JOSLIN y han encontrado, cuando el trastorno era reciente, un desarrollo excesivo del sistema óseo.

LADD, SPEGCER, BOYD y NELSON, RAVINOVITCH y BAZIN subrayan también los hechos señalados.

MARCEL LABBE y GRINGOIRE, según sus estadísticas, resumen que en el momento de constituirse la diabetes 85'14 por 100 de los niños son demasiado grandes para su edad y que el exceso de talla es un promedio nada menos que 10'5 cms.

LABBE ofrece los siguientes datos referentes a la observación de seis casos (1).

Así:	C A T :	4 años	talla	1'03 m.	peso 16' — Kgs.						
				1'— »	» 15'— »	tablas de Maurel (normal)					
	A U B :	7 »	»	1'20 »	» 21'1 »						
				1'10 »	» 18'— »	»	»	»	»		
	C A R :	7½ »	»	1'30 »	» 21'4 »						
				1'15 »	» 19'— »	»	»	»	»		
	M I C H :	13 »	»	1'56 »	» 41— »						
				1'45 »	» 35'— »	»	»	»	»		
	CHART :	13½ »	»	160 »	» 41'150 »						
				1'50 »	» 40'— »	»	»	»	»		
	D U R :	16 »	»	1'72 »	» 45'5 »						
				1'60 »	» 50'— »	»	»	»	»		

El hecho que comentamos había sido ya observado por CUSHING quien ya entonces supuso un funcionamiento exagerado del lóbulo anterior hipofisario.

La mayor frecuencia de la diabetes infantil hacia los 12 años (JOSLIN) y 15 años (PRIESEL y WAGNER) señala un posible factor hipofisario puberal.

Otro rasgo de la diabetes infantil sería la forma de comienzo abrupta y violenta, en contraste con el de los adultos, en los cuales es habitualmente insidioso. DUNCAN dice: «La diabetes infantil en su inicio se parece a la diabetes producida experimentalmente en los perros por inyección de grandes cantidades de hormona diabetógena.» El profesor de Filadelfia considera que dado que la hipófisis anterior presenta una hiperactividad temporal durante el período de crecimiento activo y durante el clematerio. La incidencia de la diabetes en estos momentos «pudiera ser y probablemente así es, que estuviese en conexión con un trastorno del balance endocrino». Es evidente que en este desequilibrio la hipófisis jugaría un papel trascendental.

X. Esbozo de una síntesis conceptual

¿Es posible realizar un intento de síntesis a simple título de hipótesis de

(1) La talla expresada 1.° es la real, y la 2.° es el promedio de niños normales de la misma edad

trabajo entre los datos obtenidos del estudio de las diabetes experimentales y el estudio clínico de los niños diabéticos? Es este problema que yo deseaba plantear como resultado de nuestra excursión por la fisiopatología.

La hipótesis de trabajo sería la siguiente: consideramos que el modo como se desencadena una diabetes en un niño podría estar representado esquemáticamente en un plano experimental, por la secuencia de fenómenos que designaremos con el nombre de los autores que los observaron por primera vez:

EVANS, HOUSSAY, LUKENS, DOHAN y YOUNG; o sea EVANS: crecimiento tendenciosamente provocado que evoluciona hacia la constitución de una disglucosis que se desencadena cuando el crecimiento ya no puede proseguir.

HOUSSAY, hiperpituitarismo anterior originario de diabetes.

LUKENS y DOHAN, hiperglucemia sostenida determinante de lesión pancreática.

YOUNG, irreversibilidad a la larga de la disglucosis prolongada de EVANS-HOUSSAY, sin duda, porque ambas constituyen un estado hiperglucémico, un fenómeno de LUKENS y DOHAN permanente de génesis endógena.

O sea, en el plano experimental, un crecimiento provocado tendenciosamente, que es en su origen disarmónico (desde un punto de vista biológico, podremos decir, asimétricamente provocado, pues es el resultado de una acción unilateral), determina un desequilibrio metabólico una alteración profunda de todos los metabolismos que finalmente se expresa como disglucosis. La transición del crecimiento a la diabetes es el fenómeno de EVANS, la eclosión misma de la disglucosis es el fenómeno HOUSSAY.

Probablemente (según toda verosimilitud) el preparado hipofisario ejerce el mismo efecto en la fase de crecimiento de EVANS *que cuando se desencadena la diabetes de* HOUSSAY. *Sin duda la acción metabólica de la hormona del crecimiento es enormemente compleja y requiere múltiples colaboraciones endocrinas y la puesta en marcha de innumerables funciones fisiológicas. Si la hipófisis nunca trabaja sola es lógico pensar que cuando el crecimiento se detiene y surge la diabetes alguna colaboración hipofisaria ha quedado excluida. La esencia misma del trastorno que aparece señala que esa glándula es el páncreas.* La posibilidad de que el crecimiento se reanude administrando insulina ratifica esta idea. ¿Es que hemos convertido la insulina en hormona de crecimiento? No. Es que ahora estamos actuando sobre el desarrollo desde dos direcciones.

La acción hipofisaria es estimular la gluconeogénesis y glucogenolisis, luego estamos en pleno fenómeno de LUKENS y DOHAN de génesis endógena; en efecto tan pronto como sea desbordada la capacidad metabólica del páncreas o la utilización periférica o ambas cosas, se constituye lo que llamaríamos la crecida glúcida que es como un experimento de LUKENS y DOHAN provocado desde dentro. En una primera fase estamos en plena diabetes extrapancreática. Pero la hiperglucemia sostenida equivale al cerco del páncreas y a la larga si no se levanta el trastorno funcional se constituye una diabetes irreversible tipo YOUNG.

Es evidente que hay que valorar la resistencia del páncreas ya que la diabetes aparece con mayor facilidad cuando el animal ha sufrido una reducción quirúrgica de la glándula. Si realmente el niño diabético tiene una tara genética «localizada» en el páncreas, cosa dudosa, pero no imposible, puede admitirse que su situación clínica es desde un punto de vista *funcional grosso modo* comparable a la del animal del experimento de SANDMEYER. En todo caso es lógico pensar y casi es ya evidente si se tiene en cuenta la evolución del desarrollo de los niños antes y después de la eclosión de la disglucosis, que el crecimiento provocado por la hipófisis es posible mientras exista una colaboración pancreática, pero que cuando se actúa más allá de lo normal, y más allá de las resistencias insulares llega un momento en que el páncreas fracasa: el crecimiento no puede continuar y se objetiva una diabetes.

En síntesis, sobre lo que nos interesa insistir es en que crecimiento y diabetes no son dos cosas inconexas. Es demasiado pronto y sería aventurado intentar precisar hasta sus últimos detalles en qué consiste esta conexión. Por

el momento puede afirmarse que todo pasa como si la acción metabólica que conduce al efecto crecimiento pudiera en ciertas condiciones (falta de una adecuada colaboración insular) abocar a la diabetes. Que se obtenga el crecimiento o la diabetes en modo alguno parece depender exclusivamente de la pituitaria.

Es evidente después de los trabajos de HOUSSAY y EVANS y tantos otros, que la hipófisis desarrolla una acción proglúcida. Que esta acción proglúcida se transforme en estado de disglucosis, es decir en la acción diabetizante, depende sin duda no de la pituitaria sino de otras glándulas que, o bien mantienen en equilibrio la actividad hipofisaria o bien, quizás, están encargadas de recoger el proceso metabólico en la fase que lo ha dejado la hipófisis y continuarlo en una dirección adecuada. El fracaso en este cometido de colaboración con la hipófisis estaría en el origen de la disglucosis diabética del crecimiento.

«Se ha demostrado que la hormona de crecimiento, afirma en un interesante trabajo JIMÉNEZ VARGAS, tiene efectos anabólicos en presencia de insulina y efectos catabólicos en el organismo diabético y que tales acciones comprenden fenómenos de síntesis o degradación de proteínas que, por lo tanto, afectan a la retención de aminoácidos y a la excreción de nitrógeno», y aduce las investigaciones de YOUNG, MIRSKY y GAEBLER.

Es evidente que surgen múltiples y complejísimos problemas al intentar situar la diabetes infantil «dentro» de la patología del crecimiento, y que sólo largas investigaciones y estudios clínicos pueden resolver todas las cuestiones que surgen. Sin embargo, parece ya, desde ahora, seguro que hipófisis y páncreas deben considerarse ligadas no sólo por una cadena de apasionantes investigaciones experimentales (que, hay que reconocerlo, han sido hasta ahora desde el punto de vista clínico casi estériles a pesar de su gran interés), sino en cuanto al desarrollo de una de las funciones más trascendentales desde el punto de vista biológico y desde el punto de vista de la clínica humana: la función crecimiento y su patología. Nuestro intento reside precisamente en una síntesis conceptual de hechos experimentales y clínicos que tengan como consecuencia una mayor eficacia terapéutica que la obtenida hasta ahora en el terreno de las disglucosis graves de la infancia.

Repetimos que se trata de una hipótesis de trabajo: Posiblemente existe en los niños que después tendrán una diabetes clínica antes de la evidenciación de un trastorno una conducta metabólica aun en los límites de la normalidad, pero cuya evolución les conduce a la disglucosis. Es muy poco probable, por no decir que es sencillamente inverosímil, que el trastorno patogénico, su expresividad fisiopatológica y su traducción clínica, o sea lo que podríamos denominar las tres dimensiones biológicas del trastorno, hayan sido, por así decirlo, tan perfectamente sincronizadas que surjan o se actualicen con una absoluta coetaneidad. Posiblemente, casi seguramente, existe en los niños que después tendrán una diabetes clínica, ya antes de la evidenciación de su trastorno una conducta metabólica aun en los límites de la normalidad, pero cuya acentuación hacia la descompensación les conduce a la disglucosis. La diabetes infantil es, sin duda, un proceso que tiene una larga fase preclínica aun cuando a veces por la brusquedad con que surgen las manifestaciones de grave descompensación parece un accidente, «una tormenta que estalla bruscamente en cielo despejado». El crecimiento adelantado excesivo con relación a los standards de la edad, se produce, en conexión con el modo de ser endocrino-metabólico de estos pequeños. Puede, pues, establecerse la sospecha de una semejanza de fisiopatología clínica con el fenómeno de EVANS del crecimiento excesivo que abocaba a la diabetes. Si esta hipótesis de trabajo corresponde a la verdad podríamos aclarar un misterio comprendiendo en su aspecto fisiopatológico a través de ella la realidad tan empírica como evidente de la herencia diabética.

Es posible que tan aludida debilidad congénita del páncreas sobre la que se ha querido hacer pesar todo el problema conceptual de la diabetes infantil se *exprese fisiopatológicamente como una dificultad de esta glándula en dejarse conducir indefinidamente por una "exigencia" hipofisaria que precisamente en estos casos parece excesiva.*

Lo que en el terreno experimental, en el fenómeno de EVANS, era disarmonía por tratarse de una estimulación unilateral podría ser aquí *disarmonía por diferencia del tono o de la capacidad funcional de las dos glándulas: hipófisis y páncreas.*

Mientras el estímulo hipofisario es encajado el crecimiento es superior al control, aquí no se trata de hipótesis, sino de hechos. El ejemplo clínico del gigantismo y la acromegalia es como un experimento espontáneo con la hormona de EVANS y es evidente que el trastorno glúcido se intensifica o aparece especialmente cuando ya no crecen.

Los diabéticos infantiles que hemos tenido ocasión de estudiar y tratar últimamente no sólo estaban adelantados considerablemente para su edad cuando surgió el trastorno, sino que sus hermanos lo están también y el hermano adulto del mayor de nuestros dos enfermos, tiene una talla excesivamente elevada.

Cuando el estímulo hipofisario no es encauzado, el crecimiento se detiene. Al cabo de unos años los niños diabéticos, especialmente los incorrectamente tratados, han perdido el avance en el desarrollo que tenían en el momento de la eclosión de su trastorno e incluso en algunos se constituye el enanismo diabético.

También se presta a establecer el paralelismo clínico experimental, la forma de comienzo de la diabetes infantil. Recuérdase la afirmación de DUNCAN y el paralelismo que este autor encontraba con la diabetes experimental de HOUSSAY.

El momento en que se desencadena el trastorno sería el momento crítico en que el páncreas se substrae a su colaboración en el juego hipofisario del crecimiento. Pero se trata, como hemos dicho, de un momento crítico que incide sobre un proceso ya en evolución desde mucho antes.

Aun hay más, en la diabetes infantil (y este es el dato más esperanzador) por lo menos en su fase inicial según los testimonios a que antes aludíamos el páncreas no presenta lesión en un gran porcentaje de casos. El paralelismo es también absoluto, esta diabetes es como la parahipofisaria de HOUSSAY *teóricamente* (decimos teóricamente) recuperable con sólo evitar que lo que hemos llamado estado de LUKENS-DOHAN, la hiperglucemia sostenida, dure excesivamente.

Aun podemos continuar señalando analogías. Esta diabetes precisa para ser controlada, como la experimental, grandes cantidades de insulina, quizá porque también aquí, como en aquélla, se trata sobre todo de una diabetes por inundación glúcida. Ni la acción metabólica hipofisaria ligada al crecimiento se desencadena de modo exclusivo sobre los hidratos de carbo, ni el niño diabético tiene una alteración aislada de su metabolismo glúcido.

El niño diabético tiene un trastorno del metabolismo intermediario del crecimiento que se exterioriza por un síndrome diabético que es quizás el eslabón final de su desajuste endocrino complejo. No es el páncreas el primun movens del trastorno sino el que sufre las últimas repercusiones. Lo que está alterado es la "función crecimiento", así concebido el síndrome diabético no es esencialmente el resultado de una tara hereditaria localizada en el páncreas si no la expresión clínica de un trastorno fisiopatológico de una función inlocalizable, "la función crecimiento". De otro modo, es la desintegración por trastorno de la regulación, adaptación e integración de las distintas funciones parciales que conducen al desarrollo que no llegan a totalizarse unificándose en su dirección y en su sentido.

Así comprendemos, finalmente, el origen fundamentalmente endógeno del proceso, la ausencia de factores etiológicos externos bien definidos y la superposición cronológica de este tipo de trastorno a la fase de duración del desarrollo.

XI. Perspectivas terapéuticas

Si el encadenamiento de razonamientos que llevamos realizando es legítimo parece evidente que ahora al llegar al final de nuestro recorrido, debemos preguntarnos si nuestra concepción patogénica del trastorno ofrece la promesa de alguna fecundidad terapéutica. Si la diabetes del niño es un capítulo de la patología del desarrollo, si todo pasa como si el páncreas en un momento determinado se revelase como incapaz de seguir el juego fisiológico hipofisario del crecimiento que precisamente en estos casos parece denunciarse como excesivo. ¿No entrañan estos conceptos una sanción terapéutica? ¿Si nuestra hipótesis es cierta y hemos hecho fisiopatológicamente comprensible el trastorno al aprehender su sentido, no quiere esto decir que estamos en el camino de poder conseguir su corrección terapéutica? ¿No debemos intentar equilibrar el crecimiento, moderar la actividad hipofisaria, corregir el trastorno metabólico en sus fases iniciales?

Se trataría de frenar un crecimiento excesivo que ha evidenciado su asimetría biológica, actuando sobre las glándulas que le estimulan. Se trataría de procurar una disminución de la actividad hipofisaria y liberar el páncreas de un estímulo excesivo.

Por tanto, si las hormonas sexuales y más concretamente los estrógenos se han revelado como capaces de inhibir la liberación hipofisaria de hormonas de crecimiento y de hormona diabetógena que, como hemos visto, hay motivos fundamentados para considerarlas sinónimas capaces de hacer involucionar el timo, capaces de aumentar el contenido insulínico del páncreas (lo que sin duda expresa su liberación de una sobrecarga previa) y capaces de disminuir el caudal glúcido disminuyendo la neoglucogenesis, si todo esto es cierto, y lo es, ¿no valdrá la pena intentar hacer fecundas las premisas que han sido experimentalmente demostradas realizando el *ensayo clínico de aplicar los estrógenos al tratamiento de la diabetes infantil con la idea directriz de corregir el trastorno diabético, no ya en sus consecuencias metabólicas finales sino en su núcleo patogénico causal?*

No hemos creído en los peligros de la aplicación correcta una medicación que se utiliza sin riesgos para tratar o coadyuvar el tratamiento de algo tan banal como es la vulvovaginitis gonocócica.

La literatura ofrece precedentes hondamente significativos referentes al tema de diabetes e hipófisis en la edad adulta que no sería oportuno exponer aquí, pero que serán presentados en otro estudio. Nos limitaremos a señalar brevemente algunos datos experimentales que tienen honda conexión con nuestro tema.

XII. Precedentes experimentales

Barnes Regan y Nelson partiendo del hecho de que ha sido demostrado que la administración de estrógenos inhibe el factor de estímulo gonadal de la pituitaria, se propusieron en 1933 investigar si también el factor diabetógeno podía ser inhibido por la acción de las hormonas sexuales sobre la hipófisis. Los resultados fueron definitivos, pues los autores citados demostraron que respecto a la atenuación de la diabetes pancreopriva la acción de los estrógenos era comparable a la hipofisectomía.

Inyecciones diarias sucutáneas de 200 u. r. de estrógeno (Amniotin) fueron administradas a cuatro perras pancreatectomizadas, tres de las cuales recibieron este tratamiento durante tres semanas antes de la extirpación pancreática.

En el cuarto animal el páncreas fué extirpado en condiciones adecuadas para provocar una copiosa glucosuria y sólo después de esto comenzaron las inyecciones diarias de estrógeno. *La glucosuria fué frenada con las inyecciones de hormona folicular y aun cuando perdieron algo de peso los animales sobrevivieron perfectamente el tratamiento con estrógeno, fué suprimido y al cabo de tres días los perros sufrían una fuerte glucosuria.*

NELSON y OVERHOLSER hicieron la misma especie de experimento en el macacus rhesus; dosis diarias de 100 r. u. de oestrina fueron administradas durante quince días y al final de los cuales se extirpó el páncreas, siendo continuada la administración de la hormona seis días más, durante este tiempo no se produjo glicosuria. *La cesación de las inyecciones de foliculina fué seguida de glucosuria que desapareció con la administración diaria de* 200 *u. r. de la hormona.*

VÁZQUEZ LÓPEZ da cuenta en 1940 de que el ratón que ha sido tratado con estrógenos durante varios meses. existe en cada célula de las ínsulas langerhans un aparato de Golgi hipertrófico más grande del que él veía en el ratón normal; él sugiere que este cambio histológico indica una hiperactividad funcional de las células derivadas de una influencia de los estrógenos sobre la pituitaria.

FRAENKEL, CONRAT, HARRING SIMPSON y EVANS, en 1941, realizan investigaciones confirmadoras de las de VÁZQUEZ LÓPEZ y de la interpretación que ese autor les dió.

GRIFFIHS y YOUNG implantaron comprimidos pellets de estrona o estilbestrol subcutáneamente en ratas Wistas y encontraron que se producía un aumento en el contenido insulínico del páncreas 1 12 un mes después de la implantación de 12 miligramos de estrona el contenido pancreático de insulina ascendió 1 12 unidas por 100 gramos de peso corporal y un resultado similar ha sido obtenido con estilbestrol.

XIII. Ejemplos clínicos de la aplicaciòn de los estrógenos en el tratamiento de la diabetes infantil

A título de nota previa desde el punto de vista clínico y más que nada como ilustración práctica de la tesis que se defiende en el presente trabajo, presentamos las primeras observaciones que hemos realizado sobre el tratamiento de la diabetes infantil con estrógenos. Recientemente, el Profesor RAMOS ha realizado interesantísimas observaciones favorables a este método terapéutico de la diabetes infantil.

Consideramos que cada nuevo caso aumenta el valor demostrativo de los anteriores y que es deseable acumular experiencia para fijar el real valor práctico de esta nueva terapéutica de un trastorno, la diabetes infantil, que, como hemos recordado, sigue aún siendo muy grave.

OBSERVACIÓN 1.ª

Los doctores Arandes y Fabra nos enviaron una niña de dos años y medio con el diagnóstico de diabetes. Trae una glucemia en ayunas de 3'60 y una determinación de azúcar en orina con la cifra asombrosa de 125 gr. 0/00 (?), cuerpos cetónicos intensamente positivos. Es sorprendente que llevara ya unos días con cuarenta unidades de insulina y régimen, ni una cosa ni otra parecía haber ejercido aún una influencia sobre la evolución del proceso.

La enfermedad de la niña habíase desarrollado con una violencia y brusquedad extraordinarias. Apareció agudamente una polidipsia y poliuria intensísimas y anorexia, excepto para las féculas, que era lo único que quería comer. Dice el padre que su hija rechinaba los dientes, que se quejaba de dolor en las manos y en los pies, no dormía, estaba agitada, con rosetas rojas en las mejillas

y orinando constantemente. No jugaba y quería estar siempre en brazos. Por la noche, tenía la cama constantemente mojada, aun cuando habían decidido levantarla a orinar cada hora. El trastorno fué diagnosticado por el analista en la ciudad donde viven al sospechar el padre un proceso renal y hacer analizar la orina. Entonces se sometió a régimen con reducción de glúcidos y 40 u. i. de insulina. Doce días después, aún cuando mejorada, continuaba con sus síntomas y una glucosuria de 40 gr. 0/00.

Los *antecedentes familiares* de esta niña señalan diabetes mellitus en una tía materna y diabetes insípida en un tío paterno. La niña tenía una altura de 90 cms. y un peso de 15, después de haber perdido varios kilos. Quedaba comprendida en los valores medios de 3 años y medio, o sea tenía un año de adelanto con respecto a su edad cronológica. Se trata, pues, de una niña macrosómica, pero absolutamene eumórfica.

Reglamentamos el régimen y la dejamos con la misma cantidad de insulina pero repartida en cuatro fracciones de 10 unidades que hacíamos preceder a 4 comidas de idéntica composición y valor calórico y separadas por el mismo número de horas. Es decir utilizamos la técnica que recomienda ESCUDERO para luchar contra la inestabilidad de la glucemia del niño diabético.

Añadimos a esto 1.000 unidades diarias de Foliculina de un preparado de confianza. La transformación fué asombrosa por lo rápida, en 4 o 5 días la glucosuria había desaparecido, la niña empezó a recuperar peso y se esfumó la sintomalogía diabética. Fué imprescindible retirar la insulina progresivamente, el día que sólo tomó 6 unidades de insulina la glucemia estaba a 0'74. Toleraba perfectamente 100 gramos de glúcidos. A los 10 o 12 días de tratamiento una curva de glucemia dió los siguientes datos:

Ayunas 1'04 $^1/_2$ h. 1'17 s. h. 1'30 s. h. 0'90.

La niña ha marchado a su lugar de origen con un régimen respetuoso de su páncreas. No se la considera curada. Queda bajo estrechísima vigilancia con controles semanales de glucosa en orina y glucemias quincenales, que han oscilado entre 0'80 y 1'15. Será vista periódicamente. Recientemente la hemos vuelto a ver y todo sigue en orden perfecto.

29-II-948. Glucosuria, 125 gr. 0/00.
1-III-948. Glucosuria, 38 gr. 0/00. Acetona + + + (recibía 40 u. i. insulina).
2-III-948. Glucemia, 3'60 gr. 0/00. Acetona + (recibía 40 u. i. insulina).
3-III-948. Glucosuria, 38 gr. 0/00. Acetona +
6-III-948. Glucosuria, 46 gr. 0/00 (recibía 40 u. i. insulina).
8-III-948. Foliculina, 1.000 unidades diarias desde hoy.
11-III-948. Glucemia, 1'07 gr. Glucosuria, 0.
Hacia el 13, manifestaciones hipoglucémicas, se disminuye la insulina.

16-III-948. Glucemia, 0'74. Glucosuria, 0'06 unidades de insulina.
17-III-948. Glucemia, 0'84. Glucosuria, 0, sin insulina desde hoy.
19-III-948. Glucemia, 1. Glucosuria, 0, en orina de 24 H. 7'4 0/00.
Aparecen pequeñas glucosurias y se vuelve a dar foliculina, que se había suprimido después de administrar 5.000 u. se prescriben otras 5.000 unidades.

22-III-948. Curva: Ayunas ... ... 1'04
$^1/_2$ H. ... ... 1'17
1 H. ... ... 1'30
2 H. ... ... 0'99

Han pasado cinco meses desde el inicio del tratamiento. La niña está so-

metida a un régimen que contiene 150 gr. de hidratos de carbono que tolera perfectamente. Una fase que pasó sin control, por excesivo optimismo de los padres y coincidiendo con una bronquitis agudo febril volvió a presentar moderados signos de descompensación en forma de elevación de la glucemia y ligera glucosuria pasajera. Un nuevo ciclo de estrógenos normalizó las cosas. La niña ha continuado desarrollándose perfectamente, pesa 16'800 kgs. y ha ganado 1 $^{1}/_{2}$ cms.

El control que realizan actualmente los padres de esta niña es modélico. Todos los días se elabora un parte sobre su estado, en el que constan la alimentación, la diuresis y con frecuencia la investigación de glucosa en orina, que es sistemáticamente negativa. A intervalos prudentes se hacen determinaciones de glucemia y test de tolerancia.

OBSERVACIÓN 2.ª — F. M., 14 a.

Los antecedentes genealógicos son negativos respecto a diabetes u otro tipo de endocrinopatías.

Ha padecido varicela, tos ferina, sarampión, antes de los 7 años.

Después de esto no ha estado enfermo hasta hace pocos meses.

Desde fines del año pasado notaron que crecía con una rapidez que sorprendía a todos, por desgracia esta impresión sobre la que insisten los familiares, que atribuyen empíricamente la enfermedad del «estirón», no se puede objetivar en datos concretos, pues no tenían costumbre tallarlo. Cuando lo vemos por primera vez tiene una talla de 1'65, que sobrepasa en 7 cm. los valores medios de los standards de su edad. A principios del año en curso constató polidipsia poliuria y adelgazamiento rápido. Dicen los padres que cuando entraban en su habitación notaban un olor especial que definen de «olor de fiebre». Este olor se lo encontraban también en el aliento y en la orina.

Una glucemia en ayunas realizada en febrero, dió la cifra de 2'08 con una glucosuria de 45'5 0/00. No se hizo curva. Se le recomendó por el facultativo que lo vió entonces que se administraran 10 unidades de insulina y un régimen totalmente desprovisto de glúcidos. Continuó agravándose y enflaqueciéndose. En marzo lo vimos nosotros. Acusaba una gran astenia, pesaba 45'5 kgs. para una talla de 1'65. Los síntomas fundamentales, la poliuria, polidipsia e hiperorexia eran muy acusadas.

Una curva de glucemia realizada entonces dió los siguientes resultados:

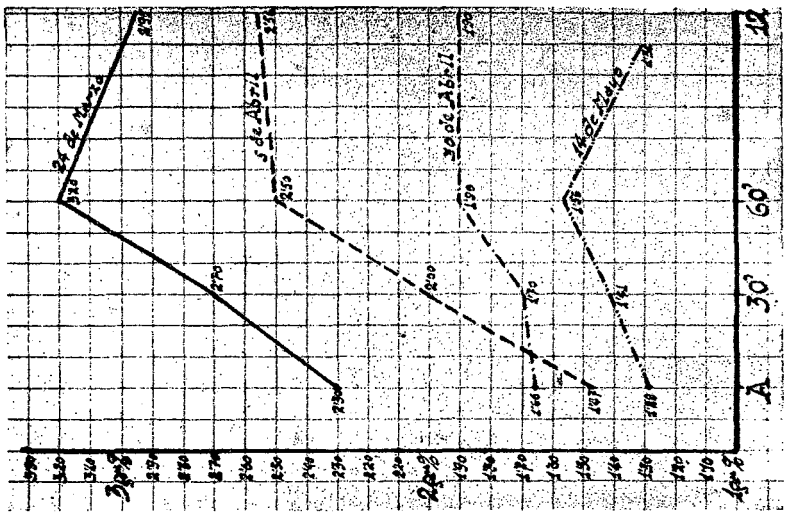
	Glucosuria
Ayunas 2'30	33 gr. 0/00
30 M. 2'70	47 gr. 0/00
60 M. 3'20	59 9r. 0/00
120 M. 2'95	51 gr. 0/00

Reglamentamos el régimen aumentando la insulina a 40 unidades y comenzamos a administrarle propionato de testosterona. Rápidamente se corrige la poluria y la polidipsia desapareciendo la nicturia antes intensa, disminuye la astenia, mejora su estado psíquico antes de depresión y gana peso. A los 10 días nos asegura que ha ganado 1'700 y que sólo orina cuatro veces en 24 horas. Persiste la hiperorexia; la testosterona se le administra a la dosis de 20 mgr. en días alternos. El enfermo ha mejorado indudablemente, pero se trataba de un paciente antes mal conducido terapéuticamente, que parecía caminar hacia la disnutrición acentuada y el coma, es difícil de valorar hasta qué punto en esta mejoría ha intervenido simplemente la corrección del régimen y la elevación de la insulina y si también ha colaborado la hormona sexual masculina. Una curva de glucemia realizada a los 15 días de tratamiento, cuando

lleva recibidos 150 miligramos de propionato de testosterona da los siguientes resultados.

Ayunas 1'47 gr. 0/00
30 M. 2'00 gr. 0/00
60 M. 2'50 gr. 0/00
120 M. 2'56 gr. 0/00

Cuando lleva aproximadamente un mes de tratamiento aun cuando ha mejorado mucho tendiendo a normalizarse su peso, pues ha ganado 4 kilos, convencidos de que no sigue una evolución tan favorable como nuestro primer caso y que no podemos retirar o disminuir al menos como en aquél la insulina, decidimos ensayar los estrógenos. Optamos por emplear un estilbeno de confianza (dietil-dioxiestilbeno) en dosis de 2 miligramos al principio, en días alternos. No observamos ningún efecto después de la primera inyección, pero al cabo de pocas horas de la segunda se presenta una crisis hipoglucémica en que no recuerda nada, pues perdió el conocimiento. El padre manifiesta que empezó por quejarse de dolor en las extremidades, inmediatamente después em-



Observación II. Para relacionar la cura de glucemia con el tratamiento realizado, consultar el resumen de la historia de este caso.

pezó a mostrar agitación e inquietud, risa y llanto. Poco después, se desplomó en el suelo sin conocimiento. Entonces le administraron una solución azucarada, recuperándose minutos después. Desde entonces pudimos descender la insulina a la mitad y ampliar el régimen, más adelante se hizo otro ciclo con estilbenos, llegándose a una dosis total aproximada de 20 miligramos en los meses que lleva bajo nuestro control.

En cinco meses ha ganado 6 kilos y 2 centímetros. Puede decirse que está transformado. Hace vida normal, habiéndose reintegrado a su trabajo; las curvas de glucemia dieron los siguientes resultados:

30 de abril de 1948	14 de mayo de 1948
Ayunas 1'66	Ayunas 1'29
½ H. 1'70	½ H. 1'41
1 H. 1'90	1 H. 1'56
2 H. 1'90	2 H. 1'31

* * *

Es obvio que las consideraciones que se han hecho durante la exposición de este trabajo conducen al planteamiento de múltiples y enjundiosos problemas, tanto de indole teórica como práctica. No hemos considerado oportuno entrar en su examen, durante el desarrollo de este estudio, pues ello nos hubiera hecho derivar del tema central y de las ideas directrices fundamentales a las que hemos deseado circunscribirnos. En publicación próxima nos referiremos concretamente a las normas prácticas que por el momento parecen las más adecuadas y prudentes para tratar o coadyuvar al tratamiento de las desglucosis diabéticas de la infancia con hormonas sexuales. Es evidente que sólo merced a la experiencia de muchos y al desarrollo de nuevas investigaciones se logrará fijar el valor práctico real del tratamiento que hoy proponemos. Por ello nos ha parecido más constructivo y más humano, en lugar de esperar a tener una experiencia propia extensa, sólo lograble a largo plazo, llamar la atención sobre el problema, desde ahora sugiriendo, a los que tengan la oportunidad de hacerlo, el ensayo de un método no peligroso y que, por lo menos eso, simplifica extraordinariamente la conducción terapéutica del proceso ahorrando serias preocupaciones al médico y a los familiares y trances desagradables cuando no francamente graves al enfermo. Los únicos incidentes que se presentaron en nuestros enfermos con esta terapéutica fueron las crisis hipoglucémicas del inicio del tratamiento que nos obligaron a retirar o disminuir considerablemente la insulina y fueron la rúbrica de la eficacia del tratamiento con hormonas gonadales de la diabetes infantil.

El tiempo dirá la última palabra pero creemos que hay motivo para empezar a pensar desde ahora que la terapéutica con hormonas sexuales de la diabetes infantil si va acompañada de una comprensión correcta de su mecanismo de actuación aumentará los dos goces más nobles que son la mejor compensación de la vocación yatrica: el placer afectivo de curar y la satisfacción intelectual de comprender.

Bibliografía

A

ALBRECHT, HANS: «Das Schicksal der jugendl. Diabetiker nach dem Krankenmaterial der Kieler Universitaetsklinik von 1921-35», Kiel, Diss. 1936. — ALBEAUX-FERNET, M.: «Les hormones en Therapeutique», Legrand-Bertran, Paris, 1945.

B

BLACK: «Evperimental Diabetes», I. I. Missouri M. A. 41, 231, 1944; Amer. J. Dis. Chil. 69, 92, 1945. — BARACH: «Normal standards in the Treatment of young persons with diabetes. — BARNES, REGAN and NELSON: J. A. M. A., 1933, 101, 926. — BERGMAN, G. VON: «Patologia funcional», Labor, Barcelona, 1940. — BLANCO SOLER, C. & PALLARDO, L. F.: «La diabetes mellitus entre otras disglucosis». Calpe, Madrid, 1943; «Tratamiento de la diabetes», Col. Esp. de Monogr. Méd., Barcelona, 1944. — BOULIN, R.: «Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Glandes Endocrines, Nutrition», Paris, 1941. — BOYD y NELSON: Citados por Boulin (Op. cit.) — BENSON: Citado por Candela (Op. cit.) — BURROWS, H.: «Biological Actions of Sex Hormones», Cambridge, 1945.

C

CAMFORD: Citado por Candela (Op. cit.) — CAMMINGE, P. J.: «Diabetes mellitus

and heredity», Brit. Med. J., Oct. 27, 1928. — CAMPS JUNCOSA: «Tratamiento dietético de la diabetes». Ponencia a la Asoc. de End. y Nutr. de Barcelona, Mayo, 1948. — CANDELA, J. L. R.: «Comentarios y sugestiones sobre la patogenia y tratamiento de la diabetes mellitus», Bol. del Consejo G. de Med. de Esp. núm. 15. Vol. III, XII, 1947.

D

DIXON: Citado por Candela. — DAHLBER, G.; JORPES, E; KALLNER, S; LICHTENSTEIN, A.: «Diabet es mellitus in Sweden». Acta Médica Scandinávica. Supplementum CLXXXVIII. — DOHAN, F. C.; FISH, C. A.; LUKENS, F. D. W.: Citado por Young. — DUNCAN, G. G.: «Diseases of Metabolism», Saunders, Philadelphia, 1943.

E

ESCUDERO, P.: «Tratado de la diabetes». El Ateneo, Buenos Aires, 1933. — EVANS, H. M.: Citado por Young.

F

FARRERAS VALENTI: «Breve estudio fisiopatológico de la glándula timo y de su hormona», Rev. Clín. Esp., T. V, núm. 3, 1942. — FANCONI, GUIDO: Citado por Rosenbusch. (Op. cit.). — FORSELL: Citado por Rosenbusch. (Op. cit.). — FRAENKEL-CONRAT, H. L., HERRING, V. V., SIMPSON, M. E., EVANS, H. M.: Citado por Burrows. (Op. cit.). — FREISE & JAHR: «Die Klinik des Diabetes mellitus im Kindesalter», Berlín, 1932 (Heft 30 d. Abh. a. d. Kinderheilkunde). — FREUND, G.: «Statistische Zusammenstellung der Faelle von Diabetes mellitus des Kinderspitals Zuerich», Diss. Zuerich, 1938.

G

GLANZMANN, ED.: «Krankheiten der Druesen mit innerer Sekretion. Lehrbuch der Kinderheilkunde», Springer, 1942; «Einfuehrung in die Kinderheilkunde», Springer, Berlín, 1939. — GRIFFINS & YOUNG: Citado por Burrows. (Op. cit.).

H

HANNART, E.: «Neue Beitraege zur Kenntnis der Vererbung des Diabetes mellitus». Helv. Med. Acta, Vol XIV, fasc. III, p. 243-262. — HAUNER: Citado por Schwartzman. (Op. cit.). — HOMANN & ALLAN: Citado por Rosenbusch (Op. cit.). — HOUSSAY, B. A.: Klin. Woch., 1933, I, 733; «La acción diabetógena de la hipófisis», Amorrortu, Buenos Aires, 1945. — HOUSSAY & BLASOTTI, A. C.: Soc. Biol., París, 105, 121, 1930.

I

IRAZOQUI: «Discusión de las ponencias sobre diagnóstico y tratamiento de la diabetes». Asoc. Endoc. y Nutric., mayo 1948.

J

JIMÉNEZ DÍAZ: «Diabetes y lesiones pancreáticas». Rev. Clín. Esp., Tomo XXIII, número 6, 31-12-46; «Patología de los fermentos y herencia de enfermedades. Rev. Clín. Esp., Tomo XXIII, número 4, 29-2-48. — JIMÉNEZ VARGAS, J.: «Acción fisiológica de la insulina». Medicina Clínica, año VI,

tomo X, número 4, abril 1948. — JORES: «Endocrinologia clinica». Traducción española. Editorial Labor. 1948. — JOSLIN, E. P.: «A diabetic manual», Lea & Febiger, Philadelphia, 1934; «An appraisal of the present treatment of diabetes», J. A. M. A., vol 97, p. 595-601, 1931; «Ann. Int. Med.», 11, 1348, 1938; «Medical progress: Diabetes mellitus», The New England J. of Med., vol. 234, núm. 14, 4 abril 1946, p. 476-482; «The ambulatory diabetic and the family doctor», Cincinnati J. of Med., 1947, 28, 4, p. 233-242; «Tratamiento de la diabetes», Muntaner y Simón, Barcelona, 1925. — JOSLIN, E. P., ROOT, H. F., WHITE, P.: «The Growth, Development and Prognosis of diabetic Children», J. A. M. A., vol. 85, p. 420-422, 1925. — JOSLIN, ROOT, WHITE, MARBLE, A.: «Treatment of diabetes mellitus», Lea & Febiger, Philadelphia, 1940, p. 42-48, 687, 692.

K

KEILTY-CONROY: Citado por Schwartzman. (Op. cit.).

L

LABBÉ, M.: «Leçons cliniques sur le diabète», Masson, Paris 1932. — LAIPPLY, EITZEN, DUTRA: Citados por Schwartzman. (Op. cit.). — LANDABURE, P. B.: «Diabetes infantil», El Ateneo, Buenos Aires, 1933. — LAWRENCE, R. D.: «The diabetic life», Churchill, Londres, 1944. — LICHTMAN: Citado por Candela. (Op. cit.). — LADD: Citado por Boulin. (Op. cit.). — LICHTENSTEIN, A.: «Behandlung des Kinderdiabetes», Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., vol, 2, Fasc. 2/3, p. 97-118. — LUKENS, F. D. W. & DOHAN, F. C.: «Endocrinology» (Am.), 30, 175; 1942. — LUKENS, F. D. W., DOHAN, F. C., & WOLCOTT, M. W.: «Endocrinology» (Am.), 32, 475; 1943.

M

MORRISON y BOGAN: Citados por Boulin. (Op. cit.). — MIRSKY: Citado por Jiménez Vargas. (Op. cit.). — MARKS, H. P. & Y!¿flfi, F. C.: «J. Endocrinology», 1, 470; 1939. — MORTON: Citado por Boulin. (Op. cit.). — MOSENTHAL, H. O. & ROSEN, A. P.: «Insulin regulation in one hundred and twenty six diabetic children», The J. of C. Endocrinology, vol. 7, núm. 3, marzo 1947. — NADAL BAIXERAS: «Estado actual del problema de la hormona fímica de Bomskov», Medicina Clínica, año III, tomo V, núm. 1, julio 1945. — NELSON & OVERHOLSER, P. B.: Proc. Soc. exp. Biol & Med., 32, 130, 1934. — NOBEL, E.: «Las secreciones internas y la constitución en la infancia», Ed. Cultural, Habana 1942.

O

ODIN, M.: «Overdosage of insulin», Acta Med. Scand., 1946; suppl. 170, 111-118.

P

PORGES & ADLERSBERG: «Le traitement du diabète sucré par un régime pauvre en graisses». Presse Médicale, 11 marzo 1933. — PREISLER & WAGNER: Citado por Rosenbusch. (Op. cit.). — PUSCHL: Citado por Rosenbusch (Op. cit.).

R

RABINOVITCH y BAZIN: Citados por Boulin. (Op. cit.). — RICKETS: Citado por J. Luis R. Candela. (Op. cit.). — RICHARDSON, K. C. & YOUNG, F. G.: Citado

por Young. — ROBBINS y TUCKER: Citados por Schwartzman. (Op. cit.). — ROLLO: Citado por Schwartzman. (Op. cit). — ROSENBUSCH, H: «Prognose und Spaetkomplikationen des Diabetes mellitus im Kindesalter», S. Karger, Basel, 1945. — ROTSCHILD, L.: «In: Kraus und Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie», Berlin, 1919.

S

SCHWARTZMAN, J.: «Diabetes mellitus in infants under one year of age: Report of a case and Review of the literature», Am. J. of Diseases of Children, vol. 74, núm. 5, noviembre 1947. — SELANDER: Citado por Rosenbusch. (Op. cit.). — SODERLING: Citado por Rosenbusch. (Op. cit.). — STOLTE, HIRSCH-KAUMANN. SCHADRICH: «Régime libre dans le diabète», Mediz. Klinik., 5, VI, 1931. — STOLTE, K.: Med. Klinik., 831, 1931. — SPENCER: Citado por Boulin. (Op. cit.).

T

TALBOT, F. B.: «The internal secretory system and metabolism in infancy and childhood», Appleton, Nueva York, 1928. — TEILMAN: «Diabetikerkost», Ugeskrift for Laeger, 108/32, 897-99, 1946. — TRUSEN & VALENTA: Citado por Rosenbusch. (Op. cit.).

U

UMBER, F.: «Las enfermedades de la nutrición». Editorial Labor. Barcelona, 1929.

V

VALLS ROVIRA: «Tratamiento insulínico de la diabetes». Ponencia a la Asoc. de End. y Nutric. de Barcelona. Mayo 1948. — VÁZQUEZ-LÓPEZ, E.: Citado por Burrows. (Op. cit.). — VILACLARA MIR, J.: «Diagnóstico de la diabetes». Ponencia a la Asoc. de End. y Nutric. de Barcelona. Mayo 1948. — VIELLARD-BARON: «Resultats du traitement par l'insuline dans le diabète sucre infantile», Thèse de doctorat. Paris 1926.

W

WARENBOURG: «Les hyperglycémies». Masson, Paris 1936. — WHITE, P.: «Diabetes in childhood and adolescence», Lea & Febiger, Philadelphia, 1932.

Y

YOUNG, F. G.: Ann. Sci., 2, 47, 1937; Lancet, 3, 372, 1937; «"Growth" and the diabetogenic action of the anterior pituitary preparations», Brit. Med. J., Dec. 2, 1944; «Experimental diabetes mellitus», Schweiz. Med. Wchschr., vol. 76, núm. 37-38, sep. 1946.