

## INSULINA

## SU EFECTO, SU VALOR TERAPÉUTICO EN LA DIABETES Y SU MANUFACTURA

Los carbohidratos, tales como los almidones, se convierten en meros azúcares, principalmente glucosa. La glucosa u otra azúcar, se absorbe en el intestino y se transporta al hígado, en donde se almacena en grandes cantidades, en forma de glucógeno. Antes de estas alteraciones, se cambia en alguna forma la composición química de la glucosa, de modo que de inactiva se vuelve activa. En la *diabetes mellitus* es probable que la azúcar absorbida en el intestino no se transforme ya en activa, de modo que no puede almacenarse en el hígado en forma de glucógeno ni oxidarse en los tejidos, sino que circula en cantidades mayores en la sangre (hiperglicemia) y se excreta por la orina (glucosuria). Por lo tanto, es una pérdida para el organismo como fuente de energía. A consecuencia de ello se agota con rapidez la provisión de energía y se ataca la proteína, como fuente de glucosa. Además, como se necesitan carbohidratos para el metabolismo normal de la grasa en el organismo, en la *diabetes mellitus* es incompleta la combustión de grasas, culminando esto en acidosis y coma diabéticos. Por lo tanto puede considerarse que la *diabetes mellitus* es una enfermedad del metabolismo, en que no se utilizan debidamente los hidratos de carbono, lo que produce un desarreglo del metabolismo normal de las proteínas y de las grasas, así como de los carbohidratos. Este trastorno metabólico se reconoce por el apetito voraz, la hiperglicemia (aumento en el porcentaje de la azúcar sanguínea) y la glucosuria (azúcar en la orina).

## DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

Gracias a los experimentos de von Mering y Minkowski, en que se demostró que la pancreatometría en los perros iba seguida de glucosuria persistente, y de otros síntomas de diabetes, se estableció la importante relación entre esta glándula y la diabetes. El páncreas consta de dos clases de tejidos: la porción acinosa, que segrega el jugo pancreático, (secreción externa) y que llega al intestino por vía del conducto pancreático, y los grupos de células esparcidas en todas las glándulas, conocidos con el nombre de *islotas de Langerhans*. Estas células poseen un riego sanguíneo rico. Dado que los islotas de Langerhans revelan alteraciones patológicas que varían en intensidad hasta llegar a la destrucción completa en la mayoría de los pacientes que sucumben por la *diabetes mellitus*, opinaban que probablemente proporcionaba una secreción interna necesaria para el metabolismo hidrocarbonado normal. Varios investigadores trataron de preparar extractos pancreáticos que

contenían esta secreción interna, pero con resultados inciertos, probablemente debido a que los poderosos fermentos digestivos, que también existen en dichos extractos, destruyen la sustancia activa. A Banting, quien trabajaba con la colaboración de Beste en el departamento de fisiología, bajo la dirección del profesor Macleod, le cupo el honor de demostrar que existe la secreción interna, y determinó la relación del páncreas con la *diabetes mellitus*.

Ya se había demostrado que si se ligaba el conducto pancreático se producía una degeneración con mucha más rapidez en la porción acinosa, que en los islotes de Langerhans. Banting concibió la idea de que si se preparaba un extracto del tejido pancreático que queda algún tiempo después de la ligadura de los conductos, debería contener la supuesta secreción interna de los islotes de Langerhans, por no quedar una cantidad suficiente de los fermentos digestivos para destruirla.

En 1912 Banting y Beste prepararon un extracto del páncreas degenerado y lo inyectaron en perros diabéticos. Después de la inyección observaron una baja marcada de la azúcar sanguínea y una disminución de la azúcar excretada por la orina. Demostraron, además, que si se inyectaba suficiente extracto, con intervalos apropiados, podían mantenerse vivos y sin síntomas los perros completamente despancreatizados durante un período prolongado. Estos experimentos produjeron la impresión de que los islotes de Langerhans contienen una sustancia que disminuye la azúcar sanguínea y que merma o agota la excreción de azúcar en la orina de los perros diabéticos. Luego, tratando con alcohol el páncreas normal, bien del feto o del adulto, prepararon un extracto que contenía otras sustancias que provocaban mucha irritación local, lo que impedía verificar inyecciones repetidas. Con la ayuda de J. B. Collip se preparó un extracto puro y apropiado para la inyección repetida en el hombre. El principio activo de este extracto se ha denominado *insulina*, nombre que había indicado previamente Sir E. Sharpey Shefer.

#### EFFECTO FISIOLÓGICO DE LA INSULINA

Al llegar aquí, se llevaron a cabo investigaciones detenidas en el laboratorio fisiológico de la Universidad, para determinar los efectos de la insulina en los animales normales y diabéticos. Gracias a una colaboración cordial, en que participaron los precitados investigadores y E. C. Noble, John Hepburn, J. K. Latchford y otros, fue posible en un período relativamente breve demostrar, entre otras cosas, que la insulina produce los siguientes efectos:

1. Hace disminuir la azúcar sanguínea en los conejos normales, y sobrevienen síntomas característicos cuando se llega a cierta cifra baja; para estos síntomas la glucosa es un antidoto específico.

2. Puede impedir la hiperglicemia, debida a *piquure*, asfixia, epinefrina, éter.
3. Aumenta el consumo de azúcar por el corazón aislado de mamífero.
4. Hace que se deposite glicógeno en el hígado de los animales diabéticos, alimentados con azúcar.
5. Eleva el cociente de los animales diabéticos alimentados con azúcar.
6. Afecta la migración de grasa en los animales diabéticos.
7. Hace que los cuerpos acetónicos desaparezcan de la orina de los animales diabéticos.

#### DOSIFICACIÓN DE LA INSULINA

Al principio se declaró que la unidad fisiológica de la insulina era la cantidad que hace bajar a 0,045 por 100 dentro de tres horas, el porcentaje de azúcar en la sangre de un conejo normal que pese dos kilogramos y mantenido en ayunas tres horas. Por haberse declarado que esta cantidad de insulina era mayor que la que se necesita en el tratamiento de algunos casos de diabetes humana, ha resultado conveniente designar como unidad clínica un quinto de dicha unidad fisiológica. Esta unidad clínica es la que se ha estampado en los rótulos de todas las preparaciones de insulina para aplicación en el hombre. Al llevar a cabo los ensayos en los conejos, se encontró mucha variación en el grado en el que los distintos animales reaccionan a dosis iguales de insulina. Por lo tanto, era necesario emplear muchos animales para el ensayo de cada muestra de insulina y para obtener el promedio de los resultados máximos.

Se verificó nueva investigación empleando otros animales distintos del conejo (ratón, perro diabético), a fin de perfeccionar el procedimiento de ensayo. En las grandes clínicas diabéticas puede obtenerse un ensayo valioso, determinando cuántos grados extras de hidratos de carbono puede metabolizar la unidad de insulina; para este fin hay que utilizar pacientes comprobados, es decir, pacientes que han estado en observación mucho tiempo y cuyo equilibrio hidrocarbonado se conoce con precisión.

#### EFFECTO TERAPÉUTICO DE LA INSULINA Y SU VALOR EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Como ya se había encontrado un método para preparar la insulina en forma apropiada, resultó posible comprobar su valor en el tratamiento de la *diabetes mellitus*. Esto se verificó, en parte, en la clínica médica de la Universidad de Toronto, bajo la dirección del doctor Duncan Graham, y en parte en varias clínicas de los Estados Unidos y el Canadá.

Las investigaciones subsecuentes de la administración de la insulina a perros diabéticos, y en casos graves de *diabetes*

*mellitus* han demostrado que la inyección de insulina devuelve al organismo su perdida capacidad para oxidar hidratos de carbono, y que se almacena de nuevo glicógeno en el hígado. Produce esto, manifiestamente, por convertir la glucosa en su forma activa; y si se ha administrado insulina en cantidad suficiente y con los intervalos debidos, se mantiene la azúcar sanguínea a una cifra normal y la orina permanece libre de azúcar. También se consume por completo la grasa. A consecuencia de ello, los cuerpos acetónicos desaparecen de la orina y se impiden la acidosis y el coma diabético.

En resumen, la administración artificial de insulina devuelve al organismo su metabolismo normal de hidratos de carbono, grasa y proteínas.

Aunque la administración de insulina alivia los síntomas cardinales de la *diabetes mellitus*, no debe considerarse que la insulina puede reemplazar el tratamiento dietético de la enfermedad. En la diabetes merma la producción de la insulina, debido al debilitamiento de la función de los islotes de Langerhans. Dado que todos los pacientes afectos de *diabetes mellitus*, pueden metabolizar cierta cantidad de carbohidratos, puede averiguarse el grado de lesión de los islotes y su capacidad para producir insulina, calculando la tolerancia del enfermo para los hidratos de carbono. No se han descubierto el factor o factores etiológicos que producen esta lesión en el páncreas. Sin embargo, se sabe que los regímenes que contienen cantidades excesivas de hidratos de carbono o proteínas, grasas y carbohidratos en proporciones o cantidades indebidas, así como las infecciones, debilitan más la función del páncreas ya lesionado.

El objeto del tratamiento debe ser conceder descanso a los islotes lesionados, y conservar su facultad para producir insulina. Antes de la introducción de la insulina, esto se lograba mejor por medio de la dietoterapia, tal como la han bosquejado Allen, Joslin y otros.

Por medio de la restricción marcada del régimen combinado con períodos de ayuno, Allen demostró que aun en los casos graves de diabetes podía mantenerse la orina sin azúcar, y la azúcar sanguínea a una cifra normal durante períodos prolongados. Más tarde, muchos pacientes permanecen aglucosúricos, sin tener que ayunar. Este método terapéutico proporcionaba el mismo descanso al páncreas lesionado, y le permitía mantener y hasta aumentar su facultad para producir insulina. La vida de los pacientes de diabetes grave se prolongaba marcadamente, en tanto que en los casos ligeros se recobraba una tolerancia para los hidratos de carbono, que permitía a los pacientes recibir un régimen más rico y sin embargo permanecer sin síntomas. Por desgracia, la desnutrición extremada producida por el uso prolongado del régimen restringido con el ayuno, provocaba una marcada pérdida de pesos y de fuerzas, y hacía difícil continuar el tratamiento.

La introducción de la insulina en la terapéutica de la diabetes permite comenzar el tratamiento hasta de los casos más graves, con un régimen apetecible de proteína, grasa y carbohidratos, en cantidades adecuadas para llenar los requisitos del organismo, mientras se descansa en cama, o con ejercicio moderado, y al mismo tiempo proporciona un descanso adecuado a los islotes de Langerhans lesionados.

Después que haya desaparecido la glucosuria y la quetonuria, y que la azúcar sanguínea haya retornado a lo normal, puede aumentarse gradualmente el régimen hasta que el paciente reciba suficiente alimento para mantener el peso del cuerpo ligeramente por debajo de lo normal y proporcionar suficientes calorías para que el cuerpo desempeñe las funciones ordinarias de la vida. En algunos casos el páncreas ha recobrado a tal punto su facultad de producir insulina, que no hay que aumentar la dosis diaria. En otros, en los que la lesión pancreática es más permanente, hay que administrar más insulina para mantener la orina del enfermo sin azúcar con el régimen aumentado.

La hiperdosis de insulina da origen al desarrollo de signos y síntomas que exigen tratamiento inmediato. El paciente se queja de una sensación de debilidad y fatiga, asociada con sudores, sensación de temor y a veces palidez y llamaradas. En las formas más graves existe una molestia aguda, con trastornos mentales y hasta pérdida del conocimiento. Estas reacciones se deben a una hoja de la azúcar sanguínea, por debajo de la cifra normal de 0,1 por 100. Cuando la azúcar sanguínea baja a 0,07 por 100 se producen síntomas, y el paciente pierde el conocimiento. Estos síntomas, aunque alarmantes, tanto para el paciente como para los que lo asisten, se alivian por completo si se administran glucosas en el acto.

#### INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA

La aplicación impremeditada de la insulina en el tratamiento de la *diabetes mellitus*, constituye un peligro real. Al comenzar el tratamiento debe encamarse al paciente y administrársele un régimen de sostenimiento basal, a menos que el paciente se encuentre en acidosis grave o coma. Este régimen contiene suficiente proteína para compensar el desgaste diario de los tejidos, que es, aproximadamente, de 0,3 gramos por 454 gramos de peso. Se proporcionan más calorías, en forma de carbohidratos y grasas, en la proporción debida, para impedir la producción de cuerpos acetónicos, y en una cantidad correspondiente a la talla, pesos y sexo del paciente. Si la orina del paciente queda libre de azúcar con este régimen, debe aumentarse gradualmente, hasta que reciba un régimen apropiado para el desempeño de las tareas ordinarias de la vida. Si el paciente continúa aglicosúrico con este régimen, no está indicada la

insuloterapia; aproximadamente el 75 por 100 de los diabéticos puede aliviarse con la dietoterapia.

Si al cabo de una semana de tratamiento con un régimen basal la orina contiene aún azúcar, el paciente necesita insulina. La cantidad que debe inyectarse diariamente depende del total de glucosa que contenga la orina al terminar el período preliminar de observación. Se administra en dosis debidas, inyectadas subcutáneamente, por lo común antes del desayuno y de la cena, o en los casos más graves, antes de cada comida.

Bajo el tratamiento dietético e insulínico combinados, el paciente mejora con rapidez. A medida que el organismo recibe una cantidad adecuada de insulina, se movilizan debidamente los carbohidratos, desaparecen la azúcar y la acetona de la orina, y la azúcar sanguínea retorna a su cifra normal. El paciente saborea su alimento y se siente más fuerte, y se trueca en viveza la depresión mental, tan característica de los afectos de diabetes grave. Algunos pacientes han podido volver a sus antiguas ocupaciones en el plazo de un mes de tratamiento (1).

Probablemente los resultados más brillantes obtenidos con la insulina han sido en el tratamiento de la acidosis y coma diabéticos. En estos casos hay que administrarla inmediatamente. En todos los casos de acidosis y de coma inminente, se produce una reacción favorable con el tratamiento dietético e insulínico combinados. En los de coma avanzado, sin complicaciones, la mayoría de los pacientes—cuatro de cada seis—se han repuesto después de recibir repetidas inyecciones intravenosas de insulina, combinadas con una cantidad apropiada de glucosa, para impedir que la azúcar sanguínea baje a una cifra peligrosa. En todos los otros casos fatales de coma que recibieron tratamiento, había una infección asociada, lo suficientemente grave para producir la muerte, aparte del estado diabético.

Desde hace algún tiempo se ha reconocido la susceptibilidad del diabético a la infección. El médico siempre temía los efectos de una infección superpuesta o de una operación quirúrgica sobre la evolución futura de un caso de diabetes. Combinadas con la acidosis y el coma, constituían puntos peligrosos en la vida del diabético. Si se produce infección o se hace necesario operar en un caso de diabetes bien dominada por el régimen, debe administrarse suficiente insulina para mantener la orina sin azúcar y acetona, hasta que se reponga el paciente. En los casos más graves de diabetes, ya bajo la insuloterapia, hay que aumentar la dosis diaria. Con el tratamiento combinado por la dieta y la insulina, los pacientes se han repuesto de las afeccio-

(1) Se encontrarán más detalles en cuanto a las observaciones clínicas con la insulina en los trabajos de Banting, Campbell y Fletcher y de Allen, Joslin, Pitz, Geyelin, Wilder, Williams y otros, en el *Journal de Metabolic Research*, mayo de 1923.

nes ligeras en un período normal, se han extraído dientes, extirpado amígdalas y verificado amputaciones sin riesgo.

Los casos de *diabetes mellitus* de tipo menos grave, pueden tratarse con buen éxito, administrando un régimen bien equilibrado en el tipo más grave, por medio del régimen conveniente y de una apropiada dosis diaria de insulina. El éxito del tratamiento depende del médico, en cuanto a la institución de tratamiento apropiado, y del paciente, en cuanto a la continuación del tratamiento aconsejado. La prescripción de un régimen bien equilibrado en un caso de *diabetes mellitus*, es de tanta o quizá más importancia que los medicamentos en la mayoría de las enfermedades que tiene que tratar el médico. Al comenzar el tratamiento no puede exagerarse el valor para el paciente, de la estancia de un mes o seis semanas en un establecimiento que disponga de los recursos necesarios para la investigación y dominio dietético de los casos de *diabetes mellitus*. Allí pueden investigarse mejor los casos, y comprobarse con cuidado los efectos de un régimen exacto. El paciente aprecia con más facilidad el valor del régimen apropiado en el tratamiento, y se familiariza con el estado, cantidad y preparación de los varios alimentos que constituyen su régimen. En un establecimiento, el tuberculoso aprende la manera de vivir; el diabético, lo que debe comer.

#### FABRICACIÓN DE LA INSULINA

Dado que el método que se utiliza para la fabricación de la insulina del material de los mataderos, exige mucho esmero y la estricta observación de ciertos principios de extracción, y dado el descubrimiento de que se producen con facilidad síntomas tóxicos por una dosis excesiva, la Universidad de Toronto ha tomado las medidas necesarias para conseguir la manufactura apropiada de la insulina, y guardar algún dominio sobre su distribución a los médicos. En resumen, la historia de estas medidas es la siguiente: después de descubrir que podía obtenerse una preparación no irritante y activa de la insulina en pequeña escala, por la extracción del páncreas con alcohol débil, y la depuración subsecuente del extracto, por la precipitación fraccionada con alcohol más concentrado, se hicieron esfuerzos para agrandar la escala de la producción, de modo que hubiera suficiente material para la aplicación en la clínica. En esta labor se encontraron muchas dificultades, y durante más de dos meses, apenas pudo obtenerse insulina. Cuando, por fin, se vencieron las dificultades y se elaboraron con precisión los pormenores de un procedimiento digno en grande escala, hubo que considerar la cuestión de la publicación del método. Sin embargo, se indicó que dicha publicación probablemente daría por resultado que alguna casa comercial modificara el proceso lo suficiente para obtener una patente, lo que le concedería el monopolio en la manufactura, y que la única forma satisfactoria de impedir

esto era que los principales inventores del método solicitaran dichas patentes en su nombre, y las traspasaran después a alguna organización no comercial que las administrara de tal manera que impidiera la explotación comercial del producto. Por lo tanto, se presentaron solicitudes para patentar el proceso, y se le suplicó a la Junta de Regentes de la Universidad de Toronto que aceptara dichas patentes y tomara la responsabilidad de su administración, partiendo de la base, primero de que la «Universidad retiene la patente, con el único objeto de impedir que alguna otra persona obtenga una patente semejante que pudiera restringir la preparación de dicho extracto.»

La Junta de Regentes aceptó la comisión, y nombró un Comité integrado por el Carnel. A. E. Gooderham (Presidente), Sir Robert Falconer, Presidente de la Universidad; y el señor A. Russel, con el doctor F. G. Banting, Profesor Duncan Graham, señor C. H. Best, doctor J. B. Collip y Profesor J. J. R. Macleod (Secretario), y Profesor J. G. Fitzgerald y doctor R. Diefries, como representantes de los Laboratorios Connaught de la Universidad de Toronto, gracias a cuyo apoyo había sido posible la fabricación de la insulina, en una escala moderadamente grande, y el señor C. H. Riches, como Consejero legal.

Uno de los primeros puntos que debe considerar el Comité se relaciona con la subsecuente expansión de la manufactura de la insulina. Sin embargo, dado que todavía no se había desarrollado el método en una gran escala suficiente para obtener un producto de potencia constante se decidió, antes de otorgar licencias a los fabricantes, elaborar los detalles de dicho método. Al mismo tiempo se comprendió que no podían conseguirse los medios adecuados para hacer esto, en una escala práctica de fabricación, a menos que fuera por medio de la colaboración entre el Comité y alguna casa o casas bien organizadas que se dedicaran a la fabricación de extractos animales de naturaleza semejante. Dado que se demostró que dicha colaboración no podría llevarse a cabo al mismo tiempo con varias casas, se decidió después de consideración cuidadosa, invitar a la Eli Lilly Company, de Indianópolis, para que enviara representante a Toronto a discutir el asunto. Como resultado de esta conferencia se firmó un acuerdo por medio del cual dicha Casa recibió una licencia exclusiva en los Estados Unidos, para la fabricación de la insulina, durante el período experimental que se estableció previamente en un año, bajo las siguientes condiciones:

1.ª Que la razón social utilice sus medios y personal disponibles para la fabricación del producto, y sufrague todos los gastos que entraña la fabricación en grande escala, en su fábrica.

2.ª Que la razón social someta muestras de su producto a la Universidad de Toronto para la aprobación antes de repartirlo a los médicos, para uso en los pacientes.

3.ª Que el producto aprobado se distribuya, bien gratuitamente o al costo únicamente, a los médicos que se elijan después de consultar a la Universidad de Toronto.



4.<sup>a</sup> Que el producto aprobado se distribuya, bien gratuitamente o al costo a la Universidad de Toronto, para uso en sus laboratorios de experimentación y para fines clínicos en los hospitales asociados con ella.

5.<sup>a</sup> Después de expirar el período de experimentación, la Universidad de Toronto licenciará a dicha razón social para fabricar su producto bajo los mismos términos favorables que se concedan a otras razones sociales que trabajen en el mismo territorio.

En consideración a la aceptación de estas condiciones contenidas en un acuerdo entre la razón social y la Universidad de Toronto; que se firmó el 13 de mayo de 1922, se proporcionaron a la Elli Lilly Company todos los detalles conocidos sobre el método de fabricación de la insulina, y dicha Casa emprendió inmediatamente el trabajo en grande escala.

Habiendo tomado estas disposiciones para la expansión gradual de la fabricación y aplicación de clínica de la insulina en los Estados Unidos, el Comité consideró luego la cuestión de su dominio en forma semejante en la Gran Bretaña, y se decidió a solicitar patentes en dicho país y recomendar a la Junta de Regentes que cuando se recibieran, se traspasaran al Consejo de la Investigación Médica de la Gran Bretaña, en los mismos términos generales en que se le traspasaron a la Universidad de Toronto, a saber: que las administrara según creyera más conveniente, a fin de impedir la explotación comercial y la fabricación sin trabas, en dicho país.

Durante la última parte de 1922 la labor intensa en la fabricación de insulina, tanto en Indianópolis como en Toronto, dio lugar al aumento gradual de la población, de modo que fue posible ofrecer insulina para comprobación clínica a un número crecido de médicos, cuyos informes sobre el valor terapéutico del producto han sido de mucho valor para guiar al Comité y a los fabricantes en las cuestiones referentes a la dosis apropiada, los posibles riesgos debidos a la hiperdosis y la eliminación de las impurezas irritantes. Dicha insulina fue repartida gratuitamente por la Elli Lilly Company.

Los muchos gastos hechos por dicha razón social hasta entonces la obligaron a cobrar un precio que representaba el costo del producto. Con la aprobación del Comité de la Universidad de Toronto también se aumentó el número de médicos colaboradores, a fin de que hubiera en cada gran centro de los Estados Unidos por lo menos una clínica en posición de emprender el tratamiento de los casos de urgencia de diabetes, por medio de la insulina. También se tomaron disposiciones por medio de los laboratorios Connaught, para llevar a cabo una expansión semejante de la distribución en el Canadá.

Gracias a la colaboración cordial de la Universidad de Toronto y de la Elli Lilly Company, y de la valiosa ayuda de su consejero científico el doctor G. H. A. Cloves, ha proseguido

la producción en grande escala de la insulina, con una rapidez satisfactoria, y esperamos que será posible, dentro de poco, dar por terminado el período experimental.

La prueba de que la política bosquejada ha sido justificada la proporciona el hecho de que varias casas han explotado, para el tratamiento de la diabetes, preparaciones absolutamente inservibles, a las que les han dado nombres tan semejantes a la *insulina*, que producen la impresión de que contienen la hormona antidiabética. Aunque puede suceder que éstas no produzcan más daño que el inherente al consumo de medicinas inútiles, esto indica que podrían haberse producido muertes por hiperdosis, si se hubiese publicado, sin dominio alguno, el método para la fabricación de preparados potentes de insulina y sin vigilancia sobre su distribución. En dichas circunstancias el mercado estaría ahora inundado de preparaciones de potencia y durabilidad desconocidas, e indudablemente se habrían producido accidentes graves debidos a la hiperdosis.

El método de expansión gradual, en la aplicación clínica de la insulina, ha eliminado los riesgos de tales accidentes. Por la descripción de su uso que se ha hecho en la primera parte de este artículo, se verá bien que estos dichos accidentes hubieran ocurrido, indudablemente si la profesión hubiera podido disponer a su placer de la insulina. Aun a riesgo de incurrir en repeticiones, debe indicarse que los síntomas de hipoglucemia, debidos a la hiperdosis de insulina, pueden presentarse mientras el paciente está dormido, y además que a veces no son distintos de los últimos estados de muchos casos de coma.... Cuando se emplea insulina para el tratamiento del coma diabético—y su valor es indudable—el medico precavido debe tener cuidado de que el azúcar sanguíneo no baje a la cifra a que se producen los síntomas hipoglucémicos. La experiencia nos ha demostrado que pueden reconocerse dichos síntomas y combatirse, de modo que no hay que temer su producción.

Esperamos que pueda disponerse de la insulina para la práctica general dentro de pocos meses, y en anticipación de esto, el Comité de la Insulina recomienda con ahinco que los facultativos que deseen emplear en su clientela este remedio antidiabético, visiten alguna clínica en la que se haya empleado. Esto es conveniente, no tan sólo para familiarizarse con las cuestiones de la dosificación y el tratamiento de los casos que revelan síntomas de hiperdosis, sino además para que aprendan a reconocer la clase de casos en los que debe recetarse. En este sentido debe observarse que muchos, si no la mayoría de los casos de diabetes, pueden tratarse adecuadamente con métodos diatéticos solos y que la necesidad de la insulino terapia debe determinarse únicamente por medio de un cuidadoso estudio clínico.

## POLÍTICA FUTURA DE LA UNIVERSIDAD DE TORONTO

Ahora que ya se ha elaborado un proceso satisfactorio para la fabricación de la insulina en grande escala, el Comité de la Insulina considera que al expirar este acuerdo temporal con la Elli Lilly Company se concederán licencias para preparar insulina a otras casas que puedan y quieran conformarse a ciertas condiciones que imponga el Comité.

La Elli Lilly Company se ha comprometido a traspasar al Comité las patentes referentes a ciertos perfeccionamientos en la fabricación de insulina. El Comité traspasará a los fabricantes las licencias y toda la información de que se dispone, incluyendo los varios métodos involucrados en la manufactura de la insulina, ya estén patentados o no, sobrentendiéndose sin embargo que, por su parte, los últimos se comprometen a poner a la disposición del Comité todos los procesos nuevos que inventen, ya sean patentables o no, para que el Comité pueda luego transmitir esta información a los fabricantes. En otras palabras, la política consiste en que todas las patentes ya solicitadas y datos referentes a la fabricación de la insulina, se reunirán y se pondrán a la disposición de los manufactureros que satisfagan al Comité de la Insulina de que están en posición de emprender la fabricación de la sustancia. En esta forma se considera que se llenarán los fines para los que la Universidad de Toronto tiene los derechos de patente, y que la profesión médica obtendrá el producto más satisfactorio a un costo mínimo.

El Comité de la Insulina desea expresar su apreciación por la manera cordial en la que los laboratorios de Lilly de investigación han cooperado en resolver los problemas de la producción de la insulina en gran escala. Sin esta colaboración es improbable que hubiera podido producirse un producto no irritante, de tal potencia y durabilidad, que llenara las demandas de la profesión médica, y esto en un período comparativamente breve.

(Traducción de la *Gaceta Médica de Caracaá*)