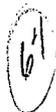


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



PRODUCCION Y AISLAMIENTO DE
INSULINA EN MEXICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A

JOSE JAIME MIJARES BASOCO

México, D. F.

1980

M-19155



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

PRESIDENTE: Q. ALICIA BENITEZ DE ALTAMIRANO.

VOCAL: I.Q. CARLOS DORMAN MONTERO.

SECRETARIO: I.Q. ROBERTO ANDRADE CRUZ.

1er. SUPLENTE: I.Q. ALFONSO FRANYUTTI ALTAMIRANO.

2o. SUPLENTE: I. Q. MAURO CRUZ MORALES.

Sitio donde se desarrolló el tema:

México, D.F.

Nombre del sustentante:

José Jaime Miñares Basoco.

Nombre del asesor del tema:

I.Q. Alicia Benítez de Altamirano.

A mi madre, como el más humilde homenaje en agradecimiento a su confianza y apoyo que siempre ha depositado en mí; por los grandes sacrificios realizados para legar a sus hijos la más preciada de las herencias: una profesión.

A mi hija, por la inmensa alegría de escucharle decir papá.

A mi esposa, por su comprensión y estímulos.

A mis hermanos, por la superación constante que han demostrado siempre.

A la memoria de mi padre.

I N D I C E

| CAPITULO I | PAGINA |
|---|--------|
| - Introducción y Objetivo | 1 |
| - Antecedentes Históricos sobre la diabetes | 2 |
| - Bioestadística de la diabetes | 6 |
| - Incidencia | 6 |
| - Raza | 7 |
| - Ubicación y Ocupación | 8 |
| - Herencia | 9 |
| - Leyes Mendelianas de la herencia en la diabetes | 11 |
| - Obesidad | 13 |
| - Mortalidad | 15 |
| | |
| CAPITULO II | |
| - Insulina | 19 |
| - Origen | 19 |
| - Constitución química | 21 |
| - Fórmula estructural | 23 |
| - Obtención | 24 |
| - Purificación | 26 |

| CAPITULO III | PAGINA |
|-----------------------------------|--------|
| - Obtención de Insulina en México | 28 |
| - Datos Estadísticos | 29 |
| - Estudio Cuantitativo | 37 |
| - Consumo de Insulina en México | 41 |
| - Costo de la Insulina | 42 |
| CAPITULO IV | |
| - Preparaciones | 44 |
| - Insulina no Modificada | 44 |
| - Insulina Cinc-cristalina | 44 |
| - Insulina Cinc-protamina | 46 |
| - Insulina Cinc-globina | 48 |
| - Insulina Isofánica | 49 |
| - Insulinas lentas | 51 |
| - Acción de las Insulinas | 52 |
| - Administración de Insulina | 55 |
| - Dosis | 55 |
| - Otros Usos | 55 |
| - Contraindicaciones | 57 |
| CAPITULO V | |
| - La diabetes en México | 58 |
| - Incidencia | 58 |
| - Morbilidad | 62 |
| - Mortalidad | 66 |

CAPITULO VI

PAGINA

- Resúmen

69

CAPITULO VII

- Conclusiones

70

CAPITULO VIII

- Bibliografía

71

CAPITULO I.

INTRODUCCION Y OBJETIVO

Dentro de la gran variedad de enfermedades que existen en el mundo, la Diabetes ocupa uno de los lugares más importantes, tanto en el ámbito nacional como internacional.

Siendo un padecimiento que día a día afecta a más seres humanos, trae consigo la necesidad de mayores y mejores recursos para combatirlo.

Tal preocupación es el objetivo fundamental de este trabajo, ya que en él quedan estudios muy importantes, los cuales nos guiarán a la obtención de la materia prima fundamental para la manufactura del fármaco antidiabético por excelencia, la Insulina.

ANTECEDENTES HISTORICOS SOBRE LA DIABETES

Si bien la diabetes era conocida antes de la era cristiana, las primeras descripciones se refieren a casos aislados. Después de la descripción de Areteó en el Siglo I, Galeno en el Siglo II dice haber visto solamente dos casos. Durante muchos siglos no se habló más de la diabetes, hasta que Aviceno en el Siglo XI habla de ella en su famoso Canon de la Medicina. Hay luego un largo intervalo hasta que Tomás Willis en 1679 hace un estudio magistral de la diabetes que dice era bastante frecuente en esa época.

Brisbane un siglo después en Londres dice sin embargo, haber visto solamente 4 casos en 30 años, y Rollo habla de 7 casos tratados por su método original a base de alimentos protídicos, en la misma época. En la segunda mitad del Siglo XIX el gran clínico francés Bouchardat señaló la frecuencia de la diabetes en la clase social más acomodada y entre los individuos obesos que hacían vida sedentaria. Desde entonces la diabetes alcanza una difusión cada vez más frecuente y una mayor importancia médico-social.

Las causas que han influido principalmente en este fenómeno son la siguientes:

- 1.- El aumento de la longevidad.
- 2.- El mejoramiento de las condiciones económicas y del nivel de vida de las poblaciones
- 3.- El descubrimiento de la insulina.
- 4.- Los progresos de la medicina preventiva y de la educación sanitaria.

El aumento de la longevidad general, ha sido una consecuencia de las grandes conquistas en la lucha contra las enfermedades infecciosas que tuvieron como base los descubrimientos de Pasteur y que repercutieron en el mejoramiento de la higiene general y urbana.

La quimioterapia antiinfecciosa y los antibióticos, contribuyeron a reducir al máximo la mortalidad por enfermedades infecciosas, agudas y crónicas (1). Los nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento, redujeron también la mortalidad en las enfermedades crónicas no infecciosas, como el cáncer y las afecciones cardio-vasculares.

Hace 100 años, la expectativa de vida alcanzaba a los 40 años para los nacidos en esa época; en 1940 era de 50 años y actualmente el promedio es de 66 años para el hombre y de 71 para la mujer. Siendo la diabetes una afección que comienza en la edad adulta y sobre todo después de los 40 años, se comprende porque el prolongamiento de la longevidad general haya influido tanto en la incidencia de la diabetes.

Las condiciones económicas y las costumbres alimentarias tienen una influencia notable sobre la difusión de la diabetes. Debemos señalar que después de la introducción del pan blanco en Europa en 1820, se produce un aumento considerable en la frecuencia de la obesidad y por consiguiente de la diabetes. Son los países que tienen mayor abundancia de alimentos y que consumen mayor cantidad de feculentos, azúcares y grasas, los que tienen el mayor número de diabéticos. Japón y los países orientales de alimentación más sobria o subalimentados tienen las cifras más bajas de diabéticos (0.18 por mil para el Japón).

Durante las últimas guerras entre los pueblos combatien

tes que estuvieron sometidos a restricciones alimenticias más severas, el número de diabéticos disminuyó así como la mortalidad por diabetes. Hay, sin embargo, diferencias inexplicables entre países que tienen las mismas condiciones de población, sociales y alimentarias. (La mortalidad por diabetes es de 12 por cien mil para el Uruguay y de 6 por cien mil para la Argentina).

El descubrimiento de la insulina transformó la vida de los diabéticos haciendo que ella se acerque a lo normal. La insulina restablece el equilibrio metabólico y la actividad biológica integral (19). La vida del diabético se ha prolongado notablemente para los casos que comienzan durante la infancia o la adolescencia, siendo el promedio de sobrevivencia de unos 40 años. Para los diabéticos adultos que hacen un tratamiento correcto, la diabetes es casi un seguro de larga vida.

Los exámenes médico preventivos periódicos realizados con una extensión creciente en los países de mejor organización sanitaria, han contribuido al descubrimiento de numerosos casos de diabetes en personas aparentemente sanas. Los nuevos procedimientos para la investigación de la glucosa en la orina y las pruebas de tolerancia a la glucosa, facilitan también del despistaje en la diagnosis de la diabetes. Difundiendo en el pueblo los síntomas de la diabetes por medio de la educación sanitaria, se favorece el reconocimiento de esta enfermedad.

La diabetes tiene un mayor desarrollo en las grandes ciudades y se ha visto favorecida con el progreso de la industria que economiza el esfuerzo manual. La agitación y la inquietud de la vida moderna, la complejidad de los problemas derivados de la lucha por la vida inciden, en el siglo

actual en la frecuencia creciente de la diabetes. Señalaremos aquí también discordancias notables en los porcentajes de mortalidad diabética entre dos capitales grandes del mundo: Nueva York, 39.8 por cien mil y Londres, 14.6 por cien mil habitantes (3).

BIOESTADISTICA DE LA DIABETES

INCIDENCIA.

No hay estadísticas que indiquen con precisión el número de diabéticos en los diversos países. Se han realizado encuestas en ciertas colectividades o grupos sociales que dan una idea sólo aproximada de la frecuencia y distribución de esta afección. En Estados Unidos se estimaba en un millón el número de diabéticos conocidos en 1950 y actualmente se habla de varios millones y de una cantidad casi igual de casos ignorados (1).

Dentro de las poblaciones urbanas es posible que el número de diabéticos alcance al 1% de los mayores de 20 años, mientras que en las poblaciones rurales no sobrepasaría de 0.5%.

La incidencia de la diabetes varía con los factores demográficos siguientes: edad, sexo, raza, ubicación y ocupación (3).

EDAD Y SEXO.

La diabetes es muy poco frecuente por debajo de la edad de 20 años, aumenta ligeramente hasta los 40, haciéndose muy frecuente entre los 50 y 70 años para declinar después. En la mayoría de las estadísticas casi el 50% de los casos han

comenzado entre los 40 y los 60 años. Dentro de la diabetes infanto-juvenil la mayor incidencia se encuentra entre los 10 y los 15 años.

En una estadística realizada en 1961 por el Departamento de Salud Pública de Washington, se encuentran las cifras siguientes por mil habitantes:

| <u>E D A D</u> | <u>Menos de 35 años</u> | <u>35-54 años.</u> | <u>Más de 55 años</u> |
|----------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| Hombres | 9 | 9 | 15 |
| Mujeres | 8 | 24 | 38 |

La frecuencia de la diabetes es casi la misma en los dos sexos por debajo de los 30 años, después de los 40 años la diabetes predomina netamente en el sexo femenino lo cual se puede atribuir a las siguientes causas:

- 1.- Una mayor proporción de mujeres en la población.
- 2.- Influencia de trastornos hormonales en la edad crítica.
- 3.- Obesidad más frecuente y acentuada en la mujer.
- 4.- Vida más sedentaria.
- 5.- Sobrevida más prolongada en el sexo femenino.

Cuando las condiciones socio-económicas obligan a la mujer a realizar las mismas tareas del hombre, la diabetes disminuye en el sexo femenino. Este hecho se observa especialmente en las zonas rurales.

RAZA.

No se conoce bien la influencia de la raza sobre la diabetes. En general parece que la raza blanca tenga mayor predisposición. En los países asiáticos la diabetes es poco frecuente pero quizá por sus condiciones socio-económicas y por sus hábitos alimentarios. Se creía que la raza negra tenía menor predisposición a la diabetes, pero las estadísticas hechas en Estados Unidos indican que existe la misma incidencia entre los negros que en el resto de la población. La mortalidad por diabetes es mayor en las mujeres de la raza negra después de los 40 años que entre las mujeres blancas. Quizá esto se deba a que la obesidad es más frecuente y marcada entre las mujeres de raza negra. Los judíos presentan una incidencia muy alta de diabetes, pero la proporción varía según los países y las condiciones económicas. Joslin atribuye esta mayor frecuencia a los siguientes factores:

- 1o. Mayor tendencia a la obesidad.
- 2o. Fuerte predisposición hereditaria debida a la consanguinidad y a los intermatrimonios.
- 3o. Una mayor educación sanitaria.
- 4o. La dedicación a tareas sedentarias en los centros urbanos.

UBICACION Y OCUPACION.

La proporción de los diabéticos aumenta en los centros de mayor densidad de población siendo menor en las zonas rurales que en las urbanas.

Está también en relación con la ocupación de los habi-

tantes.

La diabetes se observaba antes casi exclusivamente en las clases sociales más elevadas o entre las personas que se dedicaban a ocupaciones sedentarias. El desarrollo industrial mejorando la situación del obrero, ha favorecido la aparición de la diabetes en todas las clases sociales. La diabetes aumenta con la civilización y es en los países o regiones poco desarrolladas, que se observa menor cantidad de diabéticos.

HERENCIA.

La transmisión hereditaria de la diabetes es una de las características más importantes. Las estadísticas confirman que en la mayor parte de los casos la herencia tiene un carácter recesivo siguiendo en su transmisión las leyes de Méndel (3). La existencia de dos tipos de diabetes; juvenil y adulto, ha planteado el problema de si existe para cada uno de ellos un factor genético diferente. Thompson y colaboradores opinan que ambos tipos son variedades de un mismo carácter genético. Harris ha sugerido que los casos juveniles son hereditariamente hemocigóticos y que las diabetes del adulto serían heterocigóticas.

Otros autores admiten que la herencia puede tener su expresión morfológica influyendo en el desarrollo de los islotes pancreáticos y afectando sea su número o el tamaño de los mismos.

La incidencia de la diabetes en las familias de diabétii

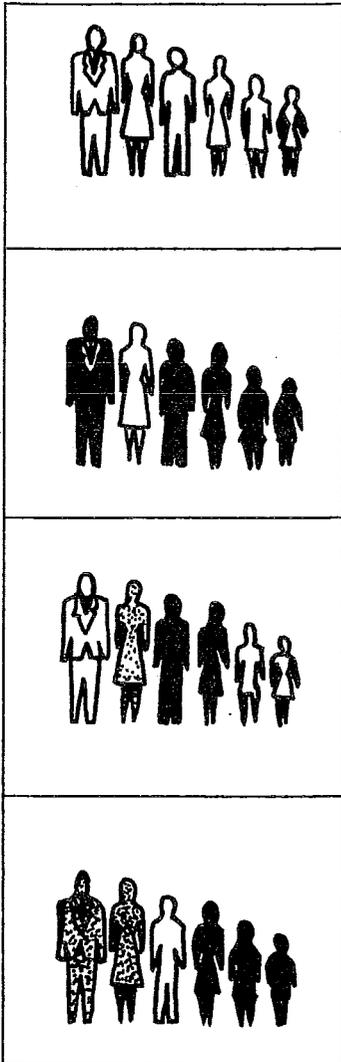
cos es cinco veces mayor que en la población no diabética. En las estadísticas publicadas por diversos autores, los antecedentes hereditarios o familiares varían entre el 30 y 60% de los casos. Entre 1,072 casos de diabetes juvenil con una sobrevida mayor de 20 años, P. White encontró antecedentes hereditarios en el 57% de los casos.

Thompson, Ralli y otros autores, están de acuerdo en que los antecedentes hereditarios son más comunes en los casos en que la diabetes aparece antes de los 40 años. Se puede atribuir este hecho a que esos antecedentes corresponden con gran frecuencia a los abuelos y a que cuando la diabetes comienza después de los 50 años, es difícil investigar la existencia o no de diabetes en los antepasados más alejados.

Woodyatt y Spetz señalaron nuevamente el hecho constatado por Naunyn de la anticipación de la diabetes. En muchos casos la diabetes aparece a edades más tempranas en los descendientes que en los padres o abuelos. Actualmente no se cree que este hecho tenga verdadera significación biológica y se le atribuye solamente un valor estadístico. (véase figura Núm. 1.)

FIGURA Núm. 1.

APLICACIONES DE LAS LEYES MENDELIANAS DE LA HERENCIA EN LA DIABETES.



□ Diabético
■ No Diabético
▣ Portador

Si dos diabéticos se casan todos sus hijos serán diabéticos en potencia.

Si un diabético se casa con un no diabético que no es un portador es casi seguro que ninguno de sus hijos será diabético.

Si un diabético se casa con un portador; hay un 50% de probabilidad de que sus hijos sean diabéticos.

Si un portador se casa con otro portador, hay un 25% de probabilidad de transmitir la diabetes a su descendencia.

En la figura anterior vemos una expresión gráfica de la transmisión hereditaria de la Diabetes. Se han establecido las siguientes reglas:

- 1.- Si dos padres son diabéticos la diabetes puede aparecer en todos sus hijos.
- 2.- Si uno de los padres es diabético y el otro no tiene antecedentes, los hijos pueden no ser diabéticos, pero serán portadores de la enfermedad.
- 3.- Si uno de los padres es diabético y el otro es portador las tres cuartas partes de los hijos pueden tener la diabetes.
- 4.- Si los dos padres son portadores, una cuarta parte de los hijos pueden ser diabéticos (1).

El número de portadores diabéticos es cada vez más numeroso.

En Estados Unidos se admite que existe un portador por cada cuatro personas. Teniendo en cuenta el número de portadores desconocidos entre los familiares o padres de diabéticos, es probable como ha dicho Joslin, que la incidencia de la herencia alcance realmente al 100 por ciento de los casos. Afortunadamente la influencia hereditaria no es decisiva en la patogenia de la diabetes. El desarrollo de la enfermedad exige la participación de otros agentes diabetógenos internos y externos. La aparición de la diabetes en la pubertad y en la edad crítica indica la existencia de influencias hormonales que pueden determinar la diabetes. Se admite que la diabetes sea el resultado de un conjunto de factores que obran en un terreno preparado hereditariamente. Si se puede combatir y evitar esos factores, la incidencia de la diabetes puede disminuir.

OBESIDAD.

La obesidad precede la aparición de la diabetes en una proporción muy elevada. Ella constituye un factor constitucional vinculado con frecuencia a los antecedentes hereditarios o familiares de diabetes. La asociación de la obesidad y de la diabetes aumenta con la edad; es poco frecuente antes de los 20 años y alcanza el 85% después de los 40 años en la estadística de Joslin. El grado de obesidad aumenta las posibilidades de aparición de la diabetes. La mortalidad de las personas con diabetes y obesidad es cuatro veces superior a la de las personas de peso normal. La obesidad favorece quizá la producción de la diabetes por un mecanismo de sobrecarga funcional del páncreas.

La diabetes se mejora con la reducción del peso. La obesidad puede explicar algunas particularidades demográficas de la diabetes:

- 1o. Bouchardat señaló la frecuencia de la diabetes entre los grandes comilones de vida sedentaria.
- 2o. La frecuencia de la diabetes en los países con alimentación abundante.
- 3o. La tendencia a la obesidad en la edad crítica favorece las otras influencias diabetógenas de origen hormonal.
- 4o. Observaciones realizadas en diferentes épocas y en diversas ciudades de los Estados Unidos indican que más del 20% de la población tiene un exceso de peso. (véase Cuadro Núm. 1.)

C U A D R O N ú m . 1

Proporción de obesos entre personas examinadas en una clínica preventiva.

| <u>1976</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|---------------------|----------------|----------------|
| Total de examinados | 7090 | 4887 |
| Obesos | 1316 (18.5%) | 1276 (28%) |
| <u>1977</u> | | |
| Total de examinados | 7503 | 6181 |
| Obesos | 1458 (19.4%) | 1723 (28.5%) |

MORTALIDAD.

A pesar de su valor relativo, la mortalidad diabética es el único dato disponible, sobre la distribución de la diabetes en el mundo. Se hará referencia aquí a las causas de la mortalidad de los diabéticos, estudio de gran importancia que revela lo siguiente:

- 1.- Actualmente el diabético muere por las complicaciones degenerativas y muy raramente por su diabetes.
- 2.- Que la vida de los diabéticos se ha prolongado hasta los límites normales excepto en la diabetes juvenil.
- 3.- Que la mayor parte de los diabéticos mueren de afecciones vasculares por encima de los 60 años.
- 4.- Que la causa más frecuente de muerte en la diabetes que comienza en la infancia es la nefropatía diabética.

En el Cuadro Núm. 2 figuran las causas de muerte de los diabéticos en la clínica de Joslin en los periodos correspondientes a 1898 - 1914 y 1960 - 1965.

En el primer periodo la causa más común (63.8%) fue el coma diabético, mientras que a las complicaciones vasculares corresponde el 17.5%. En el periodo más reciente la mortalidad por coma fue de 1.3% mientras que las complicaciones vasculares produjeron un 75.3% (19). En el Cuadro Núm. 3 figuran las causas de muerte en diabetes juveniles con más de veinte años de evolución, estudiadas por P. White en la clínica de Joslin. La causa más frecuente (50.9%) es la nefropatía diabética y en segundo lugar la esclerosis coronaria (26.6%).

C U A D R O N ú m . 2

PERIODOS: 1898 A 1914 - 1960 A 1965

CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES DIABETICOS

Experiencia de la clínica de Joslin, Boston.

| CAUSAS DE MUERTE | ERA PRE-INSULINA Periodo 1898 a 1914 | | ERA INSULINICA Periodo 1960 a 1965 | |
|--------------------------|---|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | <u>Número</u> | <u>Porcentaje</u> | <u>Número</u> | <u>Porcentaje</u> |
| Todas las causas | 326 | 100 | 4,048 | 100 |
| Coma diabético | 208 | 63.8 | 52 | 1.3 |
| Arterio esclerosis | | | | |
| Cardio-vásculo-renal ... | 57 | 17.5 | 3,047 | 75.3 |
| Cardíaca | 20 | 6.1 | 75 | 1.8 |
| Nefropatía | 11 | 3.4 | 398 | 9.8 |
| Otras causas | 0 | 0 | 26 | 0.6 |
| Infecciones | 24 | 7.4 | 221 | 5.5 |
| Riñón | 0 | 0 | 23 | 0.6 |
| Abcesos | 0 | 0 | 7 | 0.2 |
| Accidentes | 0 | 0 | 82 | 2 |
| Hipoglucemia | 0 | 0 | 8 | 0.2 |
| Otras enfermedades | 6 | 1.8 | 109 | 2.7 |

C U A D R O N ú m . 3

P. WHITE — CLINICA JOSLIN — 1966

Causas de muerte de 169 casos. (16% de 1,072 casos de Diabetes juvenil).

| | <u>Número</u> | <u>Porcentaje</u> |
|-------------------------------|---------------|-------------------|
| Coma diabético | 1 | 0.6 |
| Arterio esclerosis | | |
| Cardíaca | 8 | 4.7 |
| Angina de pecho | 45 | 26.6 |
| Nefropatía | 86 | 50.9 |
| Apoplejía | 9 | 5.3 |
| Infecciones | 5 | 2.9 |
| Tuberculosis | 2 | 1.2 |
| Accidentes | 3 | 1.8 |
| Suicidios | 1 | 0.6 |
| Homicidios | 1 | 0.6 |
| Apendicitis | 2 | 1.2 |
| Sepsis | 1 | 0.6 |
| Papilitis necrotizante | 1 | 0.6 |
| Hipoglicemia | 1 | 0.6 |
| Desconocidas (Diabetes) | 3 | 1.8 |

|

Estos datos indican que en la diabetes del adulto las lesiones vasculares afectan de preferencia las arterias gruesas y medianas, mientras que en la diabetes juvenil predomina la angiopatía diabética con lesiones preferentes de las arteriolas renales y retinianas (4).

CAPITULO II

I N S U L I N A

ORIGEN:

La insulina es la hormona hipoglucemiante del páncreas, descubierta por Banting y Best en el año de 1921 y es producida por las células β de los islotes de Langerhans (2).

Banting y Best extrajeron el principio activo del páncreas y demostraron en 1921 y 1922, sus efectos terapéuticos en perros y seres humanos diabéticos. De gran importancia fue la demostración hecha por Von Mering y Minkowski en 1889, de que los animales pancreatectomizados presentan aberraciones en el metabolismo de los carbohidratos, parecidas a las que se ven en la diabetes sacarina del hombre, observación afortunada, pues Von Mering y Minkowski trabajaban en el estudio de las funciones digestivas del páncreas, no de los islotes, cuando hicieron su descubrimiento.

Banting abordó el problema con dos hipótesis de trabajo:

- 1) El tejido de los islotes secretaba insulina.
- 2) Los fracasos anteriores en el aislamiento del principio activo, fueron debidos en muchos casos a la destrucción proteolítica de la insulina por las enzimas digestivas

del páncreas, en el curso de la extracción. Entonces planeó un método sencillo para eludir esta dificultad.

Ligó los conductos pancreáticos para que degenerara el tejido acinar y quedara intacto el tejido insular, y de éste extrajo el principio activo en una concentración relativamente alta. También utilizó, como material de partida, páncreas fetales, en los que hay islotes funcionales, pero carecen de actividad proteolítica. Actualmente se utilizan páncreas porcinos y vacunos como fuente comercial, empleando para extraer la insulina, alcohol ácido que impide la destrucción proteolítica de la hormona.

Los trabajos de investigación en el descubrimiento de la insulina, dieron comienzo el 16 de mayo de 1921, en la Universidad de Toronto, Canadá. El 27 de julio del mismo año, uno de los canes destinados para el experimento es sometido a una pancreatectomía; inmediatamente después de la operación, la glándula fue picada en pequeños pedazos y colocados en un recipiente con salmuera congelada. Del extracto obtenido, le fueron aplicados 5 ml por vía intravenosa al animal operado. Poco después, le tomaron muestras de sangre a intervalos de 30 minutos, observándose que el contenido de azúcar había disminuido de 0.20 a 0.11% en dos horas (5).

El 11 de enero de 1922, el primer paciente recibe el extracto preparado por Best. Cuando esta persona se presentó en el Hospital General de Toronto, presentaba una excreción diaria de 3 a 5 litros de orina y 500 mg de azúcar por cada 100 ml de sangre. El 23 de enero de 1922 se empezó la inyección diaria del extracto, que produjo pronta mejoría. La excreción del azúcar se redujo de 100 a 7.5 g por día.

En verdad, el descubrimiento de la insulina, fue un

acontecimiento de singular importancia, pero con el tiempo, se vio que el tratamiento era algo más que la simple inyección de insulina y que la explicación de la acción de la hormona, era un problema muy complejo que requería el esclarecimiento del metabolismo intermedio, no sólo de los carbohidratos, sino también de las proteínas y de las grasas. La química de la insulina ha ido progresando desde la preparación de extractos activos, a la preparación de insulina cristalina, a la determinación de la secuencia de aminoácidos que forman la molécula y finalmente, a la síntesis completa de la hormona (23).

CONSTITUCION QUIMICA.

La insulina es una proteína constituida por 51 aminoácidos, los cuales forman dos cadenas no ramificadas de polipéptidos de 21 y 30 aminoácidos respectivamente; éstos a su vez están sostenidos por dos puentes de azufre, en forma de unión ditio S - S.

El peso molecular para esta estructura es de 6,000, existiendo conglomerados de peso molecular 12,000 (dímero) y 48,000 (octámero). Las uniones de azufre son esenciales, puesto que la ruptura de dicho enlace por reducción suprime la actividad de la proteína. También es destruida por enzimas proteolíticas, como la pepsina y tripsina, por lo que es inactiva si se le suministra por vía oral, debiendo ser su administración por vía parenteral (22).

Una de las cadenas tiene un grupo glicina terminal, cuatro amino libres y su propio puente disulfuro; la otra cade-

na presenta un grupo terminal fenilalanina y dos amino libres. Se ha demostrado que existen leves diferencias en la estructura de la cadena de glicina según los animales, mientras que la cadena de fenilalanina es igual en todas las insulinas, excepto la humana, que tiene en ella un grupo terminal treonina en vez de alanina.

OBTENCION.

Sea cualquiera el método adoptado para obtener la insulina, es preciso estabilizar las glándulas inmediatamente después que el animal ha sido sacrificado.

La estabilización puede lograrse por los métodos siguientes: (7, 8)

- a) Congelación.- Puede considerarse como esencial esta fase, ya que generalmente es necesario transportar las glándulas desde el lugar donde se sacrifica el animal, hasta la planta productora de insulina.
- b) En presencia de alcohol puro en frío.
- c) Con alcohol acidulado a una temperatura de 14 - 16°C.
- d) Con agua destilada acidulada.
- e) En presencia de acetona pura.

Procedimiento:

- 1) Sepárense los nexos del páncreas para evitar en lo posible, altos contenidos de sales y materias insolubles.
- 2) Píquense las glándulas y adiciónese un peso igual de alcohol de 95°.
- 3) Déjese en maceración durante 10 ó 12 horas, agitando cada 30 minutos aproximadamente.

- 4) Una vez transcurrido el tiempo de maceración, exprímase la mezcla a través de una malla muy fina.
- 5) Fíltrese inmediatamente el líquido obtenido y adiciónense 2 volúmenes de alcohol de 95°.

Con este tratamiento se precipitan la mayor parte de las proteínas, quedando en solución el principio activo.

- 6) Después de unas cuantas horas de reposo (8 - 10 horas), para que la precipitación sea completa, se filtra el líquido alcohólico.
- 7) Concéntrese la solución alcohólica a presión reducida a una temperatura comprendida entre 18 y 20°C.
- 8) Después de la concentración, se separan las grasas por tratamiento con éter y se concentra nuevamente la solución a presión reducida, hasta consistencia pastosa.
- 9) Adiciónese alcohol de 80° y centrifúguese la suspensión.

Se obtienen así cuatro capas superpuestas:

- 1a. Capa: Está formada por alcohol que contiene la hormona en solución.
 - 2a. Capa: Contiene un precipitado de materias protéicas.
 - 3a. Capa: Es una solución de materias minerales.
 - 4a. Capa: Formada por sales cristalizadas.
- 10) Se decanta la capa superior y se diluye con varios volúmenes de alcohol absoluto. El alcohol en estas condicio

- 4) Una vez transcurrido el tiempo de maceración, exprímase la mezcla a través de una malla muy fina.
- 5) Filtrese inmediatamente el líquido obtenido y adiciónense 2 volúmenes de alcohol de 95°.

Con este tratamiento se precipitan la mayor parte de las proteínas, quedando en solución el principio activo.

-) Después de unas cuantas horas de reposo (8 - 10 horas), para que la precipitación sea completa, se filtra el líquido alcohólico.
-) Concéntrase la solución alcohólica a presión reducida a una temperatura comprendida entre 18 y 20°C.
-) Después de la concentración, se separan las materias grasas por tratamiento con éter y se concentra nuevamente la solución a presión reducida, hasta consistencia pastosa.

Adiciónese alcohol de 80° y centrifúguese la suspensión.

Se obtienen así cuatro capas superpuestas:

- 1a. Capa: Está formada por alcohol que contiene la hormona en solución.
 - 2a. Capa: Contiene un precipitado de materias proteícas.
 - 3a. Capa: Es una solución de materias minerales.
 - 4a. Capa: Formada por sales cristalizadas.
- 10) Se decanta la capa superior y se diluye con varios volúmenes de alcohol absoluto. El alcohol en estas condicio

nes precipita el principio activo.

- 11) Cuando el principio activo ha sido separado de la solución, se disuelve en agua destilada acidulada (pH 3.0).
- 12) Se filtra la solución de agua destilada obteniéndose lo que se conoce como insulina no modificada.

PURIFICACION.

Abel en 1926, es el primero en obtener la insulina en forma cristalina; ésto lo logra adicionando pequeñas porciones de cloruro de cinc a la solución amorfa de insulina no modificada.

En 1934, Scott hace la observación de que todas las muestras de insulina cristalina, contenían pequeñas cantidades de metales pesados como cinc, cadmio, níquel o cobalto. Descubre también que la solución de insulina completamente libre de estos metales, no podía ser cristalizada (5, 9).

Estudios cristalográficos demuestran que los contenidos metálicos no son impurezas en los cristales, sino que forman parte integral en la estructura cristalina de la insulina; recientes experimentos indican que un ion cinc está ligado a dos grupos imidazol de subunidades adyacentes de peso molecular 12.000.

La purificación de la insulina se logra elevando el pH de la solución amorfa no modificada, al punto isoeléctrico de la proteína (pH 5.5), lográndose la cristalización con la

adición de solución reguladora de fosfato de sodio, el cual contiene una pequeña cantidad de cloruro cinc en solución; la cantidad de cinc en los cristales obtenidos es de aproximadamente el 0.4%.

Un proceso de purificación más avanzado, consiste en la utilización de solución reguladora de acetato de sodio en lugar de fosfato, la cual contiene iones cinc en exceso (2%), a un pH de 7.0.

Los cristales obtenidos por este método, tienen la característica de ser más insolubles que los primeros; de tal forma que son los obtenidos por esta vía, los utilizados en las preparaciones de las insulinas lenta y semi-lenta.

La insulina purificada es soluble en ácidos diluidos y álcalis, prácticamente insoluble a pH comprendidos entre 4.5 y 7.0.

CAPITULO III.

OBTENCION DE INSULINA EN MEXICO

Siendo los páncreas de origen animal la materia prima fundamental en la obtención de insulina, es indispensable conocer la cantidad disponible de estas glándulas en nuestro país.

Partiendo de la información referente al número de cabezas de ganado sacrificado para el consumo, se hizo un estudio para cuantificar la cantidad teórica de insulina que es posible fabricar, y lo más importante; saber si es factible obtenerla en las proporciones que satisfagan la demanda interna de los mexicanos (10).

Se consideran únicamente los suministros de ganado vacuno y porcino, ya que actualmente son los dos tipos de insulina de origen animal que se vienen fabricando.

A continuación aparecen los cuadros que señalan el número de cabezas de ganado sacrificado anualmente en los Estados Unidos Mexicanos.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1970

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 14,517 | 24,134 | 15,213 | 11,683 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 113,726 | 30,560 | 2,093 | 63 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 17,222 | 627 | 135 | - . - |
| CAMPECHE | 11,734 | 27,172 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 81,368 | 69,316 | 65,818 | 9,760 |
| COLIMA | 14,688 | 32,270 | 3,401 | - . - |
| CHIAPAS | 42,547 | 46,836 | 11 | 572 |
| CHIHUAHUA | 94,100 | 44,728 | 4,176 | 3,534 |
| DISTRITO FEDERAL * | 282,164 | 643,737 | - . - | 555,992 |
| DURANGO | 38,843 | 12,791 | 4,723 | 2,147 |
| GUANAJUATO | 89,133 | 190,565 | 121,064 | 9,251 |
| GUERRERO | 55,984 | 103,869 | 16,673 | 279 |
| HIDALGO | 30,974 | 49,729 | 28,237 | 60,259 |
| JALISCO | 176,722 | 466,115 | 16,293 | 8,796 |
| MEXICO | 317,113 | 573,739 | 118,811 | 113,093 |
| MICHOACAN | 103,369 | 129,824 | 18,861 | 5,898 |
| MORELOS | 26,353 | 56,346 | 8,490 | 346 |
| NAYARIT | 32,637 | 44,655 | 3,779 | 188 |
| NUEVO LEON | 137,749 | 166,948 | 25,093 | 11,876 |
| OAXACA | 38,672 | 71,332 | 23,059 | 7,609 |
| PUEBLA | 48,894 | 148,044 | 45,231 | 38,995 |
| QUERETARO | 18,233 | 38,597 | 12,102 | 6,551 |
| QUINTANA ROO | 2,121 | 7,335 | - . - | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 42,735 | 39,693 | 24,477 | 7,425 |
| SINALOA | 103,066 | 77,180 | 4,254 | 14 |
| SONORA | 108,665 | 41,289 | 3,668 | 40 |
| TABASCO | 44,699 | 22,764 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 137,777 | 65,222 | 169,602 | 2,886 |
| TLAXCALA | 7,193 | 12,197 | 859 | 4,004 |
| VERACRUZ | 158,970 | 176,413 | 1,232 | 4,714 |
| YUCATAN | 37,323 | 118,627 | 650 | - . - |
| ZACATECAS | 22,312 | 17,546 | 15,549 | 11,023 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 2.451,603 | 3.549,605 | 753,554 | 876,998 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1971

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 13,339 | 25,675 | 19,073 | 9,530 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 104,077 | 29,824 | 2,326 | 234 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 15,108 | 552 | 135 | - . - |
| CAMPECHE | 11,183 | 27,579 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 75,476 | 69,584 | 56,509 | 12,046 |
| COLIMA | 13,621 | 33,527 | 3,395 | - . - |
| CHIAPAS | 45,026 | 50,299 | 56 | 870 |
| CHIHUAHUA | 91,043 | 39,603 | 4,943 | 3,079 |
| DISTRITO FEDERAL * | 258,983 | 703,916 | - . - | 511,377 |
| DURANGO | 38,267 | 15,578 | 4,302 | 2,592 |
| GUANAJUATO | 86,928 | 186,327 | 108,991 | 6,334 |
| GUERRERO | 54,628 | 99,741 | 15,104 | 356 |
| HIDALGO | 32,258 | 50,574 | 33,623 | 64,025 |
| JALISCO | 174,408 | 500,715 | 63,777 | 5,632 |
| MEXICO | 357,112 | 737,803 | 91,859 | 10,793 |
| MICHOACAN | 96,444 | 131,847 | 16,862 | 5,285 |
| MORELOS | 26,831 | 60,277 | 14,512 | 331 |
| NAYARIT | 28,999 | 42,901 | 3,834 | 68 |
| NUEVO LEON | 131,397 | 149,819 | 22,976 | 9,363 |
| OAXACA | 37,052 | 62,632 | 21,741 | 7,621 |
| PUEBLA | 52,772 | 144,072 | 47,041 | 37,119 |
| QUERETARO | 17,215 | 40,622 | 14,588 | 4,599 |
| QUINTANA ROO | 2,376 | 6,059 | - . - | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 40,928 | 50,747 | 26,757 | 6,907 |
| SINALOA | 99,093 | 77,141 | 3,734 | 86 |
| SONORA | 109,718 | 39,483 | 3,785 | 189 |
| TABASCO | 61,857 | 34,787 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 136,127 | 66,118 | 122,215 | 2,514 |
| TLAXCALA | 9,024 | 15,977 | 1,027 | 4,156 |
| VERACRUZ | 168,620 | 198,398 | 1,333 | 5,058 |
| YUCATAN | 51,516 | 130,968 | 717 | - . - |
| ZACATECAS | 22,101 | 22,795 | 17,201 | 11,427 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 2.453,527 | 3.849,950 | 722,416 | 818,721 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1972

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 11,797 | 30,359 | 21,086 | 10,367 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 106,888 | 48,491 | 2,315 | 88 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 17,078 | 3,680 | 266 | - . - |
| CAMPECHE | 11,038 | 30,084 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 70,361 | 69,034 | 72,687 | 10,849 |
| COLIMA | 13,708 | 37,946 | 3,864 | - . - |
| CHIAPAS | 46,917 | 55,069 | 18 | 331 |
| CHIHUAHUA | 90,367 | 44,265 | 6,153 | 1,861 |
| DISTRITO FEDERAL * | 254,532 | 629,325 | - . - | 491,503 |
| DURANGO | 36,919 | 19,433 | 5,399 | 1,865 |
| GUANAJUATO | 82,670 | 212,090 | 105,827 | 5,228 |
| GUERRERO | 55,876 | 112,112 | 16,664 | 284 |
| HIDALGO | 32,819 | 53,522 | 30,324 | 66,257 |
| JALISCO | 173,006 | 538,364 | 58,730 | 4,039 |
| MEXICO | 377,865 | 797,875 | 75,067 | 113,414 |
| MICHOACAN | 98,688 | 172,277 | 18,753 | 5,627 |
| MORELOS | 28,789 | 60,592 | 14,845 | 370 |
| NAYARIT | 25,327 | 40,584 | 3,322 | 80 |
| NUEVO LEON | 122,532 | 161,605 | 10,877 | 5,877 |
| OAXACA | 38,976 | 73,760 | 22,942 | 7,483 |
| PUEBLA | 52,606 | 156,331 | 65,147 | 40,970 |
| QUERETARO | 16,437 | 46,059 | 17,792 | 1,620 |
| QUINTANA ROO | 2,387 | 6,828 | - . - | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 39,087 | 55,864 | 24,741 | 6,297 |
| SINALOA | 98,088 | 93,637 | 3,111 | 11 |
| SONORA | 108,203 | 44,954 | 3,251 | 44 |
| TABASCO | 61,305 | 41,137 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 132,968 | 76,188 | 124,426 | 2,291 |
| TLAXCALA | 8,032 | 15,306 | 931 | 3,789 |
| VERACRUZ | 161,027 | 214,319 | 1,666 | 5,237 |
| YUCATAN | 42,445 | 138,524 | 795 | 3 |
| ZACATECAS | 21,116 | 27,164 | 16,776 | 11,648 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 2.438,854 | 4.107,798 | 727,765 | 797,433 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1973

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 12,619 | 33,099 | 22,250 | 10,910 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 83,433 | 48,744 | 2,366 | 1 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 15,604 | 6,298 | 529 | 94 |
| CAMPECHE | 9,982 | 30,440 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 69,998 | 92,936 | 52,054 | 16,098 |
| COLIMA | 11,841 | 35,398 | 3,926 | - . - |
| CHIAPAS | 38,982 | 49,692 | 21 | 208 |
| CHIHUAHUA | 80,899 | 49,142 | 5,196 | 885 |
| DISTRITO FEDERAL * | 175,567 | 531,115 | - . - | 459,675 |
| DURANGO | 31,956 | 20,413 | 4,064 | 1,464 |
| GUANAJUATO | 73,710 | 197,788 | 104,708 | 3,951 |
| GUERRERO | 53,745 | 123,894 | 14,900 | 166 |
| HIDALGO | 31,539 | 66,586 | 28,845 | 58,292 |
| JALISCO | 148,929 | 529,086 | 60,481 | 3,763 |
| MEXICO | 389,478 | 828,460 | 78,994 | 98,998 |
| MICHOACAN | 91,853 | 157,373 | 18,543 | 5,705 |
| MORELOS | 27,098 | 72,232 | 15,722 | 347 |
| NAYARIT | 22,907 | 48,327 | 800 | 1,727 |
| NUEVO LEON | 103,007 | 139,127 | 43,778 | 3,861 |
| OAXACA | 38,622 | 90,626 | 24,380 | 7,611 |
| PUEBLA | 53,520 | 173,943 | 98,446 | 42,212 |
| QUERETARO | 15,889 | 49,718 | 17,367 | 1,376 |
| QUINTANA ROO | 2,257 | 6,982 | - . - | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 37,167 | 56,554 | 21,430 | 5,922 |
| SINALOA | 83,302 | 90,205 | 2,880 | 47 |
| SONORA | 100,600 | 51,459 | 3,441 | 62 |
| TABASCO | 54,124 | 38,369 | 3 | 4 |
| TAMAULIPAS | 116,987 | 80,425 | 115,360 | 2,555 |
| TLAXCALA | 6,362 | 10,895 | 932 | 2,880 |
| VERACRUZ | 141,570 | 198,431 | 1,521 | 4,819 |
| YUCATAN | 46,384 | 441,142 | 578 | 3 |
| ZACATECAS | 19,310 | 25,084 | 16,132 | 11,026 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 2.189,241 | 4.073,983 | 759,647 | 744,662 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1974

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 14,881 | 28,554 | 19,749 | 9,980 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 97,983 | 46,244 | 2,457 | 68 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 17,788 | 5,432 | 471 | 8 |
| CAMPECHE | 9,948 | 30,156 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 80,424 | 83,546 | 38,934 | 14,263 |
| COLIMA | 12,732 | 38,138 | 4,545 | - . - |
| CHIAPAS | 41,903 | 53,394 | 34 | 444 |
| CHIHUAHUA | 98,851 | 44,188 | 4,194 | 2,937 |
| DISTRITO FEDERAL * | 157,431 | 380,102 | - . - | 463,406 |
| DURANGO | 35,857 | 17,799 | 3,439 | 1,272 |
| GUANAJUATO | 82,465 | 196,309 | 102,750 | 3,769 |
| GUERRERO | 47,467 | 114,895 | 15,460 | 146 |
| HIDALGO | 31,240 | 125,636 | 30,217 | 50,526 |
| JALISCO | 166,357 | 535,777 | 64,208 | 2,145 |
| MEXICO | 343,062 | 856,347 | 78,423 | 96,766 |
| MICHOACAN | 93,741 | 140,257 | 18,699 | 4,925 |
| MORELOS | 26,381 | 74,423 | 13,875 | 360 |
| NAYARIT | 21,353 | 46,157 | 659 | 4,905 |
| NUEVO LEON | 116,611 | 141,853 | 149,304 | 3,353 |
| OAXACA | 34,216 | 88,039 | 21,584 | 8,869 |
| PUEBLA | 51,831 | 168,405 | 71,670 | 35,603 |
| QUERETARO | 17,740 | 44,970 | 14,377 | 1,575 |
| QUINTANA ROO | 1,575 | 4,467 | - . - | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 38,820 | 59,833 | 20,123 | 4,180 |
| SINALOA | 88,590 | 82,060 | 2,328 | - . - |
| SONORA | 119,525 | 50,485 | 3,309 | 233 |
| TABASCO | 52,346 | 41,756 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 123,959 | 72,406 | 90,482 | 2,531 |
| TLAXCALA | 6,765 | 31,295 | 1,116 | 2,842 |
| VERACRUZ | 148,585 | 199,538 | 1,268 | 5,672 |
| YUCATAN | 40,063 | 142,658 | 1,301 | - . - |
| ZACATECAS | 23,124 | 26,041 | 16,807 | 6,939 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 2.243,614 | 3.953,160 | 791,773 | 727,714 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1975

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 19,165 | 31,584 | 26,350 | 12,877 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 77,292 | 30,625 | 2,578 | 64 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 21,676 | 8,169 | 303 | 22 |
| CAMPECHE | 10,834 | 31,502 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 92,070 | 73,727 | 25,381 | 10,878 |
| COLIMA | 15,308 | 37,382 | 3,859 | - . - |
| CHIAPAS | 51,548 | 53,438 | 19 | 331 |
| CHIHUAHUA | 146,075 | 48,642 | 4,569 | 4,309 |
| DISTRITO FEDERAL * | 206,878 | 316,832 | - . - | 494,457 |
| DURANGO | 50,574 | 17,979 | 2,765 | 661 |
| GUANAJUATO | 96,500 | 220,037 | 108,509 | 7,872 |
| GUERRERO | 57,011 | 130,330 | 17,355 | 161 |
| HIDALGO | 34,596 | 122,237 | 29,259 | 53,693 |
| JALISCO | 208,187 | 589,626 | 68,636 | 2,135 |
| MEXICO | 366,818 | 944,096 | 76,823 | 114,389 |
| MICHOACAN | 117,704 | 162,558 | 19,908 | 5,101 |
| MORELOS | 29,547 | 77,779 | 11,246 | 264 |
| NAYARIT | 26,830 | 45,428 | 698 | 2,827 |
| NUEVO LEON | 157,804 | 146,605 | 190,475 | 3,718 |
| OAXACA | 33,594 | 79,182 | 19,060 | 9,437 |
| PUEBLA | 55,781 | 179,954 | 76,657 | 37,129 |
| QUERETARO | 21,764 | 52,605 | 14,662 | 1,484 |
| QUINTANA ROO | 3,236 | 10,767 | - . - | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 47,732 | 61,974 | 20,112 | 4,253 |
| SINALOA | 125,476 | 107,136 | 7,187 | 418 |
| SONORA | 152,435 | 69,804 | 2,576 | 154 |
| TABASCO | 61,009 | 47,769 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 138,384 | 75,137 | 78,495 | 5,822 |
| TLAXCALA | 7,054 | 15,527 | 1,486 | 4,362 |
| VERACRUZ | 166,010 | 221,185 | 1,337 | 5,599 |
| YUCATAN | 42,796 | 147,023 | 490 | - . - |
| ZACATECAS | 29,652 | 30,424 | 16,209 | 5,500 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 2.671,340 | 4.187,063 | 821,004 | 787,917 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1976

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 21,054 | 35,076 | 17,205 | 16,565 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 90,026 | 41,652 | 2,605 | 137 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 24,352 | 8,338 | 244 | 14 |
| CAMPECHE | 12,771 | 32,828 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 117,364 | 90,617 | 26,304 | 11,977 |
| COLIMA | 16,774 | 37,726 | 3,811 | - . - |
| CHIAPAS | 61,114 | 57,810 | - . - | 382 |
| CHIHUAHUA | 158,381 | 51,238 | 3,038 | 724 |
| DISTRITO FEDERAL * | 229,678 | 367,763 | - . - | 508,608 |
| DURANGO | 55,582 | 16,483 | 2,020 | 509 |
| GUANAJUATO | 108,725 | 245,549 | 108,490 | 13,321 |
| GUERRERO | 65,863 | 143,478 | 19,461 | 287 |
| HIDALGO | 39,650 | 127,801 | 15,866 | 58,510 |
| JALISCO | 234,457 | 613,156 | 59,312 | 2,840 |
| MEXICO | 500,352 | 1.343,275 | 113,809 | 99,697 |
| MICHOACAN | 130,660 | 180,283 | 21,903 | 5,948 |
| MORELOS | 30,780 | 87,405 | 11,839 | 423 |
| NAYARIT | 39,808 | 53,004 | 866 | 122 |
| NUEVO LEON | 170,328 | 152,107 | 141,753 | 2,281 |
| OAXACA | 37,797 | 80,557 | 19,241 | 8,860 |
| PUEBLA | 63,182 | 184,056 | 82,054 | 42,294 |
| QUERETARO | 27,291 | 55,777 | 15,614 | 1,480 |
| QUINTANA ROO | 6,530 | 19,900 | 13 | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 54,472 | 65,614 | 17,688 | 3,973 |
| SINALOA | 134,498 | 114,196 | 9,335 | - . - |
| SONORA | 175,946 | 65,648 | 2,814 | 115 |
| TABASCO | 68,345 | 47,889 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 156,978 | 79,907 | 67,149 | 7,340 |
| TLAXCALA | 8,184 | 18,016 | 1,425 | 4,126 |
| VERACRUZ | 183,839 | 213,319 | 926 | 5,989 |
| YUCATAN | 49,291 | 159,103 | 619 | 2 |
| ZACATECAS | 32,159 | 28,879 | 13,134 | 3,962 |
| ESTADOS UNIDOS ME- XICANOS. | 3.106,231 | 4.818,250 | 778,538 | 800,486 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

GANADO SACRIFICADO PARA EL CONSUMO EN EL PAIS, POR ENTIDADES FEDERATIVAS.

AÑO 1977

| ENTIDAD | VACUNO CABEZAS | PORCINO CABEZAS | CAPRINO CABEZAS | LANAR CABEZAS |
|---------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| AGUASCALIENTES | 22,180 | 36,432 | 18,958 | 17,265 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 80,457 | 33,287 | 3,050 | 25 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 22,764 | 7,549 | 178 | - . - |
| CAMPECHE | 14,427 | 36,251 | - . - | - . - |
| COAHUILA | 231,467 | 100,972 | 23,328 | 6,403 |
| COLIMA | 20,008 | 45,271 | 4,547 | 18 |
| CHIAPAS | 71,531 | 60,595 | - . - | 462 |
| CHIHUAHUA | 149,863 | 2,804 | 3,176 | 5,126 |
| DISTRITO FEDERAL * | 265,933 | 545,672 | - . - | 538,092 |
| DURANGO | 52,867 | 16,566 | 1,998 | 408 |
| GUANAJUATO | 127,428 | 275,348 | 102,915 | 14,000 |
| GUERRERO | 73,198 | 141,900 | 17,964 | 281 |
| HIDALGO | 43,046 | 148,639 | 23,259 | 58,819 |
| JALISCO | 265,748 | 629,660 | 54,631 | 2,318 |
| MEXICO | 512,946 | 1,348,743 | 134,019 | 77,788 |
| MICHOACAN | 114,568 | 185,887 | 21,396 | 6,828 |
| MORELOS | 32,281 | 93,883 | 11,725 | 941 |
| NAYARIT | 44,104 | 60,209 | 729 | 84 |
| NUEVO LEON | 203,532 | 163,581 | 259,716 | 1,589 |
| OAXACA | 42,147 | 79,621 | 17,222 | 7,204 |
| PUEBLA | 65,666 | 243,271 | 84,793 | 42,272 |
| QUERETARO | 28,999 | 58,253 | 12,109 | 4,087 |
| QUINTANA ROO | 6,552 | 24,186 | 21 | - . - |
| SAN LUIS POTOSI | 63,159 | 73,977 | 17,056 | 4,586 |
| SINALOA | 140,833 | 109,517 | 9,641 | 355 |
| SONORA | 154,203 | 64,945 | 3,970 | 70 |
| TABASCO | 84,027 | 55,937 | - . - | - . - |
| TAMAULIPAS | 190,414 | 75,071 | 74,567 | 1,034 |
| TLAXCALA | 8,138 | 24,763 | 1,797 | 5,437 |
| VERACRUZ | 210,346 | 237,843 | 1,286 | 6,207 |
| YUCATAN | 52,528 | 154,810 | 534 | 81 |
| ZACATECAS | 35,350 | 33,230 | 14,600 | 3,009 |
| ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. | 3,457,711 | 5,168,673 | 919,185 | 804,789 |

* En el dato de ganado lanar incluye el correspondiente a caprino.

ESTUDIO CUANTITATIVO:

Páncreas disponibles:

| <u>AÑO</u> | <u>GANADO VACUNO</u> | <u>GANADO PORCINO</u> |
|------------|----------------------|-----------------------|
| 1970 | 2.451,603 | 3.549,605 |
| 1971 | 2.453,527 | 3.849,950 |
| 1972 | 2.438,854 | 4.107,798 |
| 1973 | 2.189,241 | 4.073,983 |
| 1974 | 2.243,614 | 3.953,160 |
| 1975 | 2.671,340 | 4.187,063 |
| 1976 | 3.106,231 | 4.818,250 |
| 1977 | 3.457,711 | 5.168,673 |
| TOTAL: | 21.012,121 | 33.708,482 |

Aún cuando en los últimos tres años se ha incrementado notablemente el número de cabezas sacrificadas, se va a ser conservadores considerando el promedio anual de los ocho años citados, estando éstos representados por \bar{X}_1 y \bar{X}_2 para ganado vacuno y porcino respectivamente.

$$\bar{X}_1 = \frac{21.012,121}{8} = 2.626 \times 10^6$$
$$\bar{X}_2 = \frac{33.708,482}{8} = 4.213 \times 10^6$$

Peso de los páncreas disponibles:

Para conocer el peso unitario de las glándulas, hubo necesidad de recurrir a pesadas individuales inmediatamente después de la muerte del animal, obteniéndose los datos que a continuación aparecen:

| | <u>Páncreas de Vacuno</u> | <u>Páncreas de Porcino</u> |
|------|---------------------------|----------------------------|
| | <u>gramos</u> | <u>gramos</u> |
| 1.- | 479 | 128 |
| 2.- | 503 | 146 |
| 3.- | 409 | 135 |
| 4.- | 427 | 111 |
| 5.- | 422 | 149 |
| 6.- | 428 | 162 |
| 7.- | 498 | 135 |
| 8.- | 376 | 114 |
| 9.- | 440 | 117 |
| 10.- | 430 | 152 |
| 11.- | 396 | 138 |
| 12.- | 445 | 140 |
| 13.- | 487 | 156 |
| 14.- | 436 | 122 |
| 15.- | 492 | 119 |
| 16.- | 472 | 137 |
| 17.- | 456 | 148 |
| 18.- | 490 | 132 |
| 19.- | 437 | 140 |
| 20.- | 488 | 131 |
| 21.- | 400 | 116 |
| 22.- | 377 | 144 |
| 23.- | 425 | 107 |

Páncreas de Vacuno

Páncreas de Porcino

| | <u>gramos</u> | <u>gramos</u> |
|--------|---------------|---------------|
| 24.- | 415 | 112 |
| 25.- | 436 | 101 |
| 26.- | 416 | 138 |
| 27.- | 421 | 126 |
| 28.- | 433 | 147 |
| 29.- | 458 | 113 |
| 30.- | 443 | 118 |
| 31.- | 440 | 109 |
| 32.- | 385 | 116 |
| 33.- | 431 | 129 |
| 34.- | 397 | 142 |
| 35.- | 410 | 121 |
| 36.- | 422 | 133 |
| 37.- | 471 | 139 |
| 38.- | 438 | 127 |
| 39.- | 476 | 136 |
| 40.- | 422 | 121 |
| 41.- | 435 | 133 |
| 42.- | 417 | 141 |
| 43.- | 450 | 122 |
| 44.- | 430 | 118 |
| 45.- | 418 | 120 |
| TOTAL: | 19,677 | 5,841 |

Considerando el peso promedio de las glándulas se tiene:

\bar{X}_3 = peso promedio de páncreas vacuno.

\bar{X}_4 = peso promedio de páncreas porcino.



$$\bar{X}_1 = \frac{19.677 \text{ g}}{45} = 437 \text{ g}$$

$$\bar{X}_2 = \frac{5.841 \text{ g}}{45} = 130 \text{ g}$$

Si se multiplica $\bar{X}_1 \cdot \bar{X}_3$ y $\bar{X}_2 \cdot \bar{X}_4$, se obtendrá la cantidad en peso de páncreas disponibles por año.

Sustituyendo:

$$\bar{X}_1 \cdot \bar{X}_3 = 2.626 \times 10^6 (437) - 1,147 \times 10^6 \text{ g/año.}$$

1,147 x 10⁶ g páncreas vacuno al año.

$$\bar{X}_2 \cdot \bar{X}_4 = 4.213 \times 10^6 (130) - 547.7 \times 10^6 \text{ g/año.}$$

547.7 x 10⁶ g páncreas porcino al año.

La insulina obtenida del páncreas de diversas especies (vaca, cerdo, peces, hombre, etc.), tiene la misma actividad y su contenido insulínico es similar (11).

1 gramo de páncreas = 2 U. I. de insulina.

La insulina se mide en Unidades Internacionales U. I., y para este caso, el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (O. M. S.), ha establecido un Patrón Internacional de insulina cinc cristalina y una Unidad Internacional que es equivalente a la actividad de 0.04167 mg del preparado estándar.

1 U. I. = 1 Unidad U. S. P.

1 Unidad U. S. P. = 0.04167 mg de la preparación estándar internacional.

1 mg. insulina U. S. P. = 24 U. I.

Si $\underline{1}$ g de páncreas = 2 U. I.:

$$1,147 \times 10^6 \text{ (2 U. I.)} = \boxed{2,294 \times 10^6 \text{ U. I. de insulina vacuna por año.}}$$

$$547.7 \times 10^6 \text{ (2 U. I.)} = \boxed{1,095 \times 10^6 \text{ U. I. de insulina porcina al año.}}$$

Estas últimas cifras muestran la cantidad teórica de insulina vacuna y porcina que es posible fabricar actualmente en México.

CONSUMO DE INSULINA EN MEXICO.

La insulina es una materia prima que no se fabrica en México, y por lo tanto, estamos obligados a su total importación. A continuación aparecen los datos del consumo nacional en los últimos cinco años (12).

| AÑO | CANTIDAD CONSUMIDA |
|------|-----------------------------|
| 1974 | 500 x 10 ⁶ U. I. |
| 1975 | 590 x 10 ⁶ U. I. |
| 1976 | 510 x 10 ⁶ U. I. |
| 1977 | 750 x 10 ⁶ U. I. |
| 1978 | 600 x 10 ⁶ U. I. |

Si estas cantidades se comparan con las cifras de obtención teórica, queda:

Consumo anual $\approx 600 \times 10^6$ U. I.

Cantidad teórica obtenida: $2,294 \times 10^6$ U. I. vacuna.

$1,095 \times 10^6$ U. I. porcina.

de los resultados obtenidos llegamos a las siguientes conclusiones:

México puede fabricar insulina, pues cuenta con suministros aceptables para obtenerla.

Se satisface la demanda interna del país, quedando un excedente para posibles exportaciones.

COSTO DE LA INSULINA.

Precio internacional actual: \$ 1.50 millar de unidades.

Al ser una materia prima de importación, está sujeta a una serie de impuestos que son los siguientes:

- a) Impuesto al valorem arancelario.
- b) Impuesto municipal.
- c) Impuesto estatal.
- d) Gastos aduanales.

Las tasas aplicables en cada uno de estos impuestos son:

10% de precio factura. (inciso a).

2% de precio factura. (inciso b).

3% del valor obtenido en inciso b. (inciso c).

2% aproximadamente de la suma de b y c. (inciso d).

Haciendo el cálculo de lo que cuesta importar 600 millones de unidades de insulina resulta:

Cantidad comprada: 600 millones de unidades.

Precio de la insulina: 1.50 dólares el millar de unidades.

$$1.50 \times 600 \times 10^3 = 900,000 \text{ dólares.}$$

$$900,000 \times \$ 23.00 = \$ 20.700,000.00$$

Precio Factura: \$ 20.700,000

Si a este valor se le suman los impuestos, resulta lo siguiente:

| | | | | |
|----|-----|---------------|---|--------------|
| a) | 10% | \$ 20.700,000 | = | \$ 2.070,000 |
| b) | 2% | \$ 20.700,000 | = | 414,000 |
| c) | 3% | \$ 114,000 | = | 12,000 |
| d) | 2% | \$ 426,420 | = | 8,528 |

TOTAL DE LA COMPRA: \$ 23.204,528

CAPITULO IV

PREPARACIONES

A partir de la insulina no modificada extraída directamente del páncreas, se ha logrado una serie de preparados que se diferencian esencialmente por su duración de acción. A continuación se describen los diferentes tipos de insulina que se fabrican actualmente en la industria farmacéutica (4, 14).

a) Insulina no Modificada.

Extraída directamente del páncreas; es soluble de acción rápida y corta, amorfa y no de gran pureza, actualmente se emplea muy poco.

b) Insulina-Cinc Cristalina.

Es una preparación cristalina que contiene el principio activo antidiabético del páncreas en adición a una pequeña cantidad de cinc.

El agregado de una pequeña cantidad de sales de cinc(-cloruro de cinc-), a una solución de insulina amorfa impura, permite obtener una forma cristalina muy pura, la cual contiene de 0.45 a 0.9% de cinc combinado químicamente.

Tales cristales son típicos de las únicas formas en que el principio activo antidiabético se ha preparado en estado cristalino químicamente puro.

Dado a su pureza, el empleo de insulina hecha de cristales de cinc-insulina, está particularmente indicado en los pacientes que acusan o se espera que acusarán reacción alérgica a la insulina. El efecto antidiabético de la insulina es esencialmente lo mismo, sea la solución hecha de preparaciones cristalinas o no cristalinas y cualquiera de las dos preparaciones puede emplearse rutinariamente en casos no alérgicos en que se indique insulina de acción rápida.

La rapidez del efecto hipoglucemiante de la insulina hecha de cristales de cinc-insulina, es idéntica a la de la insulina de origen amorfo, mientras que la evidencia indica que puede a veces actuar una o dos horas más que la insulina de origen no cristalino y, por lo tanto, en estas circunstancias, puede permitir un aprovechamiento ligeramente más grande del azúcar.

La insulina hecha de origen cristalino, se absorbe rápidamente y generalmente es mejor administrarla por vía subcutánea, treinta minutos antes de una comida, de modo que sus efectos fisiológicos, corran parejos con la absorción de la dextrosa. No debe inyectarse en la misma región del cuerpo más de una vez al mes. Los muslos

y brazos son las regiones comúnmente seleccionadas para la inyección (19).

La insulina se mide en unidades y puede obtenerse en varias concentraciones, conteniendo respectivamente 10, 20, 40, 80 y 100 unidades por mililitro. Una unidad término medio, metabolizará de uno a cuatro gramos de azúcar, pero hay variación considerable, dependiendo de las circunstancias individuales, contingencia ésta que claramente impone el estudio individual de cada caso.

Descripción:

Suspensión casi incolora, presenta pequeños cristales en el seno de la solución de aproximadamente 10 a 40 μ m. Contiene entre 0.15 y 0.17% (p/v) de acetato de sodio, entre 0.65 y 0.75% (p/v) de cloruro de sodio y entre 0.09% y 0.11% (p/v) de metilparabeno.

pH.- De 7.2 a 7.5, determinación potenciométrica.

Cinc.- Contiene entre 0.20 y 0.25 mg. por cada 100 unidades de insulina.

Caducidad.- 24 meses a partir de su fabricación.

c) Insulina-Cinc Protamina.

A pesar de los excelentes resultados obtenidos en la mayoría de los casos, ha quedado un tipo grave de diabetes en los que hasta las inyecciones múltiples de insulina, han dejado de evitar la hiperglicemia y la hipoglicemia, acompañadas de las desventajas y efectos indesea-

bles de estos estados. Tales dificultades se han atribuido mayormente al hecho de que la insulina es fácilmente soluble al pH de los tejidos del organismo (7.2) y se presume que se absorbe rápidamente con el resultado de que ejerce su efecto máximo, después de tres a cuatro horas de ser suministrada. Las dos insulinas anteriores poseen acción hipoglicemiante rápida y corta, lo que obliga a repetir inyecciones para mantener una glucemia normal en los enfermos diabéticos. Para obviar este inconveniente se han preparado insulinas de acción prolongada, todas insolubles y precipitadas al pH de los tejidos.

Si se une la insulina con una solución de protamina, proteína simple que existe en el esperma y testículo de ciertos peces (familia salmónidos), se produce una combinación química denominada, insulina protamina, que tiene un mínimo de solubilidad a pH 7.2 —el de los tejidos—, formando a dicho pH (que se consigue con una solución reguladora de fosfato de sodio), un precipitado flocculente que, inyectado por vía subcutánea en suspensión, se absorbe mucho más lentamente que la insulina cristalina, siendo pues su acción más prolongada.

El agregado de pequeñas cantidades de cloruro de cinc a la suspensión de insulina protamina la estabiliza, de manera que se conserva hasta dos años en vez de unos pocos días como el preparado original; se prefiere pues, el empleo de la insulina cinc protamina, producto amorfo e insoluble.

Descripción:

Suspensión casi blanca, libre de grandes partículas después de agitación moderada. Contiene entre 1.4 y 1.8% (p/v) de glicerina, entre 0.18 y 0.22% (p/v) de cre sol o entre 0.22 y 0.28% (p/v) de fenol. Coniente entre 0.15 y 0.25% (p/v) de fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4), y entre 1.0 y 1.5 mg de protamina por cada 100 unidades de insulina.

Los preparados de esta suspensión son de 40, 80 y 100 unidades de insulina por mililitro.

pH.- Entre 7.1 y 7.4, determinación potenciométrica.

Cinc.- Contiene entre 0.15 y 0.25 mg por cada 100 unidades de insulina.

Caducidad.- 24 meses a partir de la fecha de fabricación.

d) Insulina Cinc Globina.

La duración de acción del preparado recién descrito resultó demasiado prolongada, por lo que se propuso la utilización de mezclas de insulina cinc protamina, con insulina de acción corta, que deben prepararse en el momento de ser utilizadas.

Para obviar este nuevo inconveniente, se preparó la insulina cinc globina, compuesto formado por la unión de insulina, globina (proteína derivada de la hemoglobina bovina), y cloruro de cinc; tiene una velocidad de absor

ción intermedia entre la insulina y la insulina cinc pro
tamina.

Una vez producida la combinación entre los ingredientes citados, la solución final del producto es de reacción ácida (pH 3.6) a la que es estable; al pH de los tejidos precipita, por lo que se absorción es lenta.

Descripción:

Líquido casi incoloro, substancialmente libre de turbidez y de materia insoluble. Contiene entre 1.3 y 1.7% (p/v) de glicerina y entre 0.15 y 0.20% (p/v) de cresol o entre 0.20 y 0.26% (p/v) de fenol. Contiene también, entre 3.6 y 4.0 mg de globina por cada 100 unidades de insulina.

Las preparaciones de insulina cinc globina, contienen 40, 80 y 100 unidades de insulina por cada mililitro de inyección.

pH.- Entre 3.4 y 3.8, determinación potenciométrica.

Cinc.- Contiene entre 0.25 y 0.35 mg de cinc por cada 100 unidades de insulina.

Caducidad.- 24 meses después de la fabricación.

e) Insulina Isofánica.

La insulina isofánica o insulina NPH, es una insulina cinc protamina modificada que contiene menos protamina que la indicada en el inciso c, (una tercera parte) y también menos cinc (la décima parte), siendo el producto final cristalino e insoluble y la acción de la suspensión semejante a la mezcla 2 a 1 de insulina e insulina cinc protamina, es decir, intermedia entre ambas.

Descripción:

Suspensión blanca libre de grandes agregados de cristales después de una moderada agitación.

Contiene entre 1.4 y 1.8% (p/v) de glicerina, entre 0.15 y 0.17% (p/v) de metacresol y entre 0.06 y 0.07% (p/v) de fenol.

Contiene también entre 0.15 y 0.25% (p/v) de fosfato de sodio dibásico. Cuando la suspensión es examinada al microscopio, la materia insoluble se aprecia cristalina, existiendo solamente trazas de material amorfo.

Estas preparaciones contienen 40, 80 y 100 unidades de insulina por cada mililitro de suspensión.

pH.- Entre 7.1 y 7.4, determinación potenciométrica.

Cinc.- Contiene entre 0.01 y 0.04 mg de cinc por cada 100 unidades de insulina.

Caducidad.- 24 meses después de la fabricación.

f) Insulinas Lentas.

Son insulinas de acción más prolongada que la insulina corriente, pero sin agregado de ninguna sustancia protéica (protamina o globina), y consistentes en insulina precipitada con cinc y suspendida en un medio a pH 7.2. En esta forma se han obtenido tres tipos de insulinas lentas.

Partiendo de la insulina cristalina, con un exceso de cinc (10 veces más que la insulina corriente), puede obtenerse un precipitado amorfo a dicho pH si se emplea una solución reguladora de acetato, en vez de fosfato como habitualmente se acostumbra, cuya suspensión con partículas finas menores de 2 μ se denomina insulina semi lenta o suspensión de insulina cinc amorfa; es de acción más prolongada que la insulina corriente.

Cuando el precipitado obtenido es cristalino y la suspensión contiene dichos cristales de insulina cinc que son grandes, de 10 a 40 micrones, se le denomina insulina ultralenta o suspensión de insulina cristalizada es de absorción y acción muy prolongada.

La mezcla de las dos anteriores en proporción de 3 partes de insulina cinc amorfa y 7 de cristalina en suspensión, constituye la insulina lenta, o suspensión compuesta de insulina cinc, de acción intermedia, semejante a la insulina isofánica.

DIFERENCIA DE ACCION DE LAS INSULINAS.

Anteriormente se ha hecho referencia a los distintos tipos de insulina existentes. Así, las insulinas más solubles son de acción rápida y fugaz, mientras que las insolubles son las de los efectos más lentos y prolongados (11, 14).

En la figura Núm. 2 y el Cuadro Núm. 4 se aprecian las diferencias del tiempo de acción de los distintos tipos de insulina que permiten considerar tres clases:

1.- Insulinas de Acción Corta.

- a) Insulina Cinc Cristalina.
- b) Insulina Semilenta o Modificada. Está hoy prácticamente en desuso.

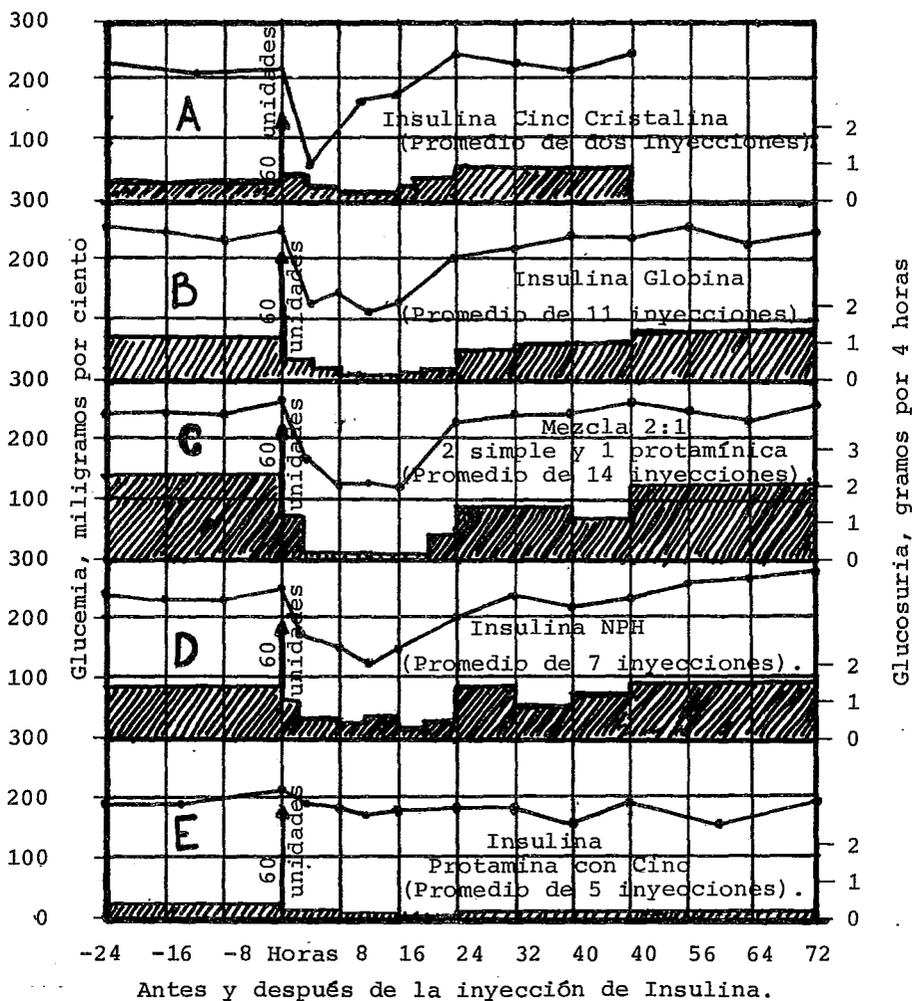
2.- Insulinas de Acción Intermedia.

- a) Insulina Cinc Globina.
- b) Insulina Isofánica. (NPH)
- c) Insulina Lenta.

3.- Insulinas de Acción Prolongada.

- a) Insulina Cinc Protamina.
- b) Insulina Ultralenta.

FIGURA No. 2



Curvas de glucemia en un paciente diabético bajo acción de los distintos tipos de Insulina.- A, Insulina Cinc Cristalina; B, Insulina Cinc Globina; C, Mezcla de Insulina corriente y Protamina Cinc Insulina; D, Insulina Isofánica (NPH); E, Insulina Cinc Protamina. La Insulina Lenta presenta una curva semejante a la de la Insulina Isofánica (NPH).

CUADRO No. 4

Velocidad y duración de acción de los distintos tipos de insulina.

| CLASE DE INSULINA | TIPO DE INSULINA | COMIENZO DE ACCION HORAS | ACCION MAXIMA HORAS | DURACION DE ACCION HORAS |
|-------------------|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| Acción Corta | Insulina Cinc Cristalina o corriente e Insulina no modificada | 1/2 a 1 | 2 a 3 | 6 a 8 |
| | Insulina Semilenta | 1 a 2 | 4 a 8 | 12 a 18 |
| Acción Intermedia | Insulina Cinc Globina | 1 a 2 | 6 a 12 | 18 a 24 |
| | Insulina Isofánica e Insulina Lenta | 1 a 2 | 10 a 20 | 20 a 30 |
| Acción Prolongada | Insulina Cinc Protamina | 4 a 6 | 16 a 24 | 24 a 40 |
| | Insulina Ultralenta | 5 a 8 | 20 a 26 | 30 a 48 |

ADMINISTRACION:

La vía de elección es la subcutánea, utilizándose la intravenosa de acción casi instantánea, únicamente en las graves emergencias como en el coma diabético, con circulación periférica tan alterada que la absorción se realiza con retardo; ésta última vía sólo es posible para las insulinas de acción corta (insulina cinc cristalina), solubles, estando completamente contraindicada con los preparados de acción prolongada e intermedia, insolubles (11).

DOSIS:

Depende del requerimiento de insulina individual del paciente, de acuerdo a la alteración metabólica existente, de manera que no puede establecerse una dosis usual. La cantidad de glucosa metabolizada por cada unidad internacional de insulina es variable de un enfermo a otro, pero puede establecerse como norma muy general, que se requiere una unidad internacional para metabolizar 1.5 g de glucosa, de manera que: (23)

Dosis diaria = g de glucosa excretados en la orina por día/1.5. En general es conveniente que el volumen de la inyección sea de 0.25 a 0.75 cm³, de manera que se elegirá la concentración de insulina según el caso.

OTROS USOS DE LA INSULINA:

Adelgazamiento.-

Se emplea insulina con el fin de aumentar el apetito

(por hipoglucemia), así como aumentar la secreción gástrica si es deficiente.

Esquizofrenia.-

Para su tratamiento, se provoca el shock insulínico inyectando dosis suficientes para producir convulsiones y coma. El coma dura unas tres horas y se hace terminar con la administración de glucosa. Los resultados obtenidos son excelentes, mejores que los del electroshock y el shock cardíaco y el mecanismo de acción parece ser análogo, pero el shock insulínico es peligroso y actualmente se prefiere el empleo de las drogas tranquilizantes.

Trastornos Alérgicos.-

No son frecuentes y consisten en aparición de urticaria, edema local (en el sitio de la inyección) y aún accesos asmáticos. En estos casos, es necesario cambiar de preparado (por ejemplo, reemplazar la insulina cinc protamina por insulina cinc globina); las drogas antihistamínicas pueden ser útiles.

Otros Trastornos.-

El edema insulínico aparece en la cara y en los miembros y desaparece espontáneamente a las dos o tres semanas de iniciado el tratamiento; no es frecuente y su causa es desconocida.

Contraindicaciones.-

En realidad no existen contraindicaciones cuando la insulina es necesaria; debe utilizársela con precaución en los enfermos coronarios, evitando cuidadosamente la hipoglucemia.

CAPITULO V.

LA DIABETES EN MEXICO

INCIDENCIA.-

Los últimos cálculos efectuados por varios investigadores del número de personas diabéticas, se han basado en el censo y en informes recibidos de compañías de seguros.

Los informes estadísticos han señalado la frecuencia creciente de la enfermedad y se ha pronosticado que a la velocidad actual de aumento, la diabetes no tardará en igualar a la tuberculosis como causa de muerte.

Se ha calculado recientemente que a la velocidad actual de aumento, quince de cada mil varones y veintisiete de cada mil hembras nacidas, terminarán por morir de diabetes. En el correr de cada década esta posibilidad ha aumentado casi por la sexta parte para varones y por la mitad para las hembras (15).

Parte de la incidencia creciente de la diabetes es meramente aparente y obedece a la aplicación general de métodos perfeccionados de diagnóstico y de tratamiento, pero, sin embargo, hay actualmente más casos, este hecho se explica parcialmente por la longevidad aumentada de la gente en general.

La diabetes se ve con más frecuencia en las mujeres de edad madura, aunque no hay edad que se escape a ésta.

A continuación aparecen algunos cuadros estadísticos en donde se manifiesta la incidencia de la diabetes en México,

ESTUDIOS PARA DESCUBRIR DIABETES (15)

I.- Personas estudiadas para descubrir Diabetes, Estudios complementarios y casos nuevos encontrados por Circunspección. *

I. M. S. S.

1977.

| ESTUDIOS REALIZADOS | APARENTEMENTE SANOS | % | CON FACTORES DE RIESGO | % | CON SOSPECHAS DE ENFERMEDAD (G. C. P.) | % | ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (C. T. G.) | % | CASOS NUEVOS | % |
|---------------------|---------------------|------|------------------------|------|--|-----|-------------------------------------|-----|--------------|-----|
| 1.137,939 | 664,884 | 58.4 | 422,468 | 37.1 | 50,587 | 4.4 | 41,077 | 3.6 | 16,120 | 1.4 |

* Estos datos corresponden al total en los Estados Unidos Mexicanos, exceptuando al Valle de México.

II.- Personas estudiadas para descubrir Diabetes, Estudios complementarios y casos nuevos encontrados por Unidades en el Valle de México.

| ESTUDIOS REALIZADOS | APARENTEMENTE SANOS | % | CON FACTORES DE RIESGO | % | CON SOSPECHAS DE ENFERMEDAD (G. C. P.) | % | ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (C. T. G.) | % | CASOS NUEVOS | % |
|---------------------|---------------------|------|------------------------|------|--|-----|-------------------------------------|-----|--------------|-----|
| 282,487 | 125,151 | 44.3 | 148,389 | 52.5 | 8,947 | 3.2 | 5,925 | 2.1 | 3,567 | 1.3 |

1).- La meta operacional se programó de acuerdo al rendimiento de los equipos y al coeficiente sobre la población derechohabiente de 15 años y más.

2).- G. C. P.- Glicemia Capilar Postglucosa.

3).- C. T. G.- Curva de Tolerancia a la Glucosa.

ESTUDIOS PARA DESCUBRIR DIABETES (15)

19

I.- Personas estudiadas para descubrir Diabetes, Estudios complementarios y casos nuevos encontrados por Circunspección. *

I. M. S. S.

1978.

| ESTUDIOS REALIZADOS | APARENTEMENTE SANOS | % | CON FACTORES DE RIESGO | % | CON SOSPECHAS DE ENFERMEDAD (G. C. P.) | % | ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (C. T. G.) | % | CASOS NUEVOS | % |
|---------------------|---------------------|------|------------------------|------|--|-----|-------------------------------------|-----|--------------|-----|
| 1.128,525 | 625,204 | 55.4 | 406,108 | 36.0 | 51,110 | 4.5 | 31,552 | 2.8 | 14,551 | 1.3 |

* Estos datos corresponden al total en los Estados Unidos Mexicanos, exceptuando al Valle de México.

II.- Personas estudiadas para descubrir Diabetes, Estudios complementarios y casos nuevos encontrados en el Valle de México.

| ESTUDIOS REALIZADOS | APARENTEMENTE SANOS | % | CON FACTORES DE RIESGO | % | CON SOSPECHAS DE ENFERMEDAD (G. C. P.) | % | ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (C. T. G.) | % | CASOS NUEVOS | % |
|---------------------|---------------------|------|------------------------|------|--|-----|-------------------------------------|-----|--------------|-----|
| 253,182 | 108,226 | 42.7 | 128,273 | 50.7 | 8,333 | 3.3 | 5,108 | 2.0 | 3,242 | 1.3 |

1).- La meta operacional se programó de acuerdo al rendimiento de los equipos y al coeficiente sobre la población derechohabiente de 15 años y más.

2).- G. C. P.- Glicemia Capilar Postglucosa.

3).- C. T. G.- Curva de Tolerancia a la Glucosa.

MORBILIDAD POR DIABETES

Valle de México I. M. S. S. (15)

1976

Motivos de consulta por causas Principales. *

| <u>CAUSA</u> | <u>CONSULTAS DE 1a. VEZ</u> | <u>% TOTAL</u> | <u>TOTAL DE CONSULTAS TODAS LAS ENFERMEDADES</u> |
|-------------------|-----------------------------|----------------|--|
| Diabetes Mellitus | 46,926 | 0.76 | 6.213,831 |

* Se hace notar que estos datos están referidos únicamente a derechohabientes que por iniciativa propia o del Médico familiar, solicitaron consulta en la clasificación de enfermedades por diabetes.

Demanda de Atención Externa por Causas Principales

| <u>CAUSA</u> | <u>CONSULTAS DE 1a. VEZ</u> | <u>% TOTAL</u> |
|-------------------|-----------------------------|----------------|
| Diabetes Mellitus | 46,926 | 0.82 |

En esta última cifra se ve que todos los casos sospechosos de diabetes, fueron declarados como diabéticos.

MORBILIDAD POR DIABETES (15)

Valle de México

I. M. S. S.

1976.

Demanda de Atención Externa por causas en Hombres de 45 a 65 años.

| LUGAR | CAUSA | CONSULTA 1a. VEZ | % DEL TOTAL |
|-------|--|------------------|-------------|
| 1o. | Infecciones Respiratorias | 40,006 | 15.52 |
| 2o. | Fracturas, Traumatismos y otras lesiones. | 31,783 | 12.32 |
| 3o. | Enteritis y otras enfermedades Diarreicas. | 18,249 | 7.08 |
| 4o. | Diabetes Mellitus. | 10,325 | 4.0 |

MORBILIDAD POR DIABETES (15)

Valle de México

I. M. S. S.

1976.

Demanda de Atención Externa por causas en Mujeres de 45 a 65 años.

| LUGAR | CAUSA | CONSULTA 1a. VEZ | % DEL TOTAL |
|-------|--|------------------|-------------|
| 1o. | Infecciones Respiratorias | 46,005 | 14.65 |
| 2o. | Enteritis y otras enfermedades Diarreicas. | 22,079 | 7.03 |
| 3o. | Fracturas, Traumatismos y otras lesiones. | 15,896 | 5.0 |
| 4o. | Enfermedades del Corazón. | 14,454 | 4.60 |
| 5o. | Diabetes Mellitus. | 14,079 | 4.48 |

MORBILIDAD POR DIABETES (15)

Valle de México

1976.

Demanda de Atención Externa por causas en Ambos Sexos de 65 años y más.

| LUGAR | CAUSA | CONSULTA 1a. VEZ | % DEL TOTAL | HOMBRES | % DE LA CAUSA | MUJERES | % DE LA CAUSA |
|-------|--|---------------------|----------------|---------|------------------|---------|------------------|
| 1o. | Infecciones Respiratorias | 15,403 | 12.83 | 7,910 | 51.4 | 7,493 | 48.6 |
| 2o. | Enfermedades del Corazón. | 9,671 | 8.05 | 4,362 | 45.1 | 5,309 | 54.9 |
| 3o. | Fracturas, Traumatismos y otras lesiones. | 7,488 | 6.24 | 5,386 | 71.9 | 2,102 | 28.1 |
| 4o. | Enteritis y otras enferme dades Diarreicas. | 7,285 | 6.07 | 3,206 | 44.0 | 4,079 | 56.0 |
| 5o. | Diabetes Mellitus. | 7,276 | 6.06 | 2,995 | 41.2 | 4,281 | 58.8 |

MORTALIDAD POR DIABETES (16)

Estados Unidos Mexicanos

Clasificación por Edades y Sexos
Quinquenio 1971 - 1975.

1 9 7 1

| <u>E D A D E S</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|--------------------|----------------|----------------|
| 15 a 29 años | 72 | 88 |
| 30 a 49 años | 530 | 516 |
| 50 a 69 años | 1,621 | 2,220 |
| 70 y más " | 1,134 | 1,739 |
| TOTALES: | 3,357 | 4,563 |

1 9 7 2

| <u>E D A D E S</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|--------------------|----------------|----------------|
| 15 a 29 años | 76 | 87 |
| 30 a 49 años | 557 | 508 |
| 50 a 69 años | 1,750 | 2,276 |
| 70 y más " | 1,126 | 1,794 |
| TOTALES: | 3,509 | 4,665 |

1 9 7 3

| <u>E D A D E S</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|--------------------|----------------|----------------|
| 15 a 29 años | 82 | 81 |
| 30 a 49 años | 592 | 488 |
| 50 a 69 años | 1,602 | 2,083 |
| 70 y más " | 1,063 | 1,746 |
| TOTALES: | 3,339 | 4,398 |

1 9 7 4

| <u>E D A D E S</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|--------------------|----------------|----------------|
| 15 a 29 años | 68 | 77 |
| 30 a 49 años | 552 | 523 |
| 50 a 69 años | 1,744 | 2,195 |
| 70 y más " | 1,295 | 1,875 |
| TOTALES: | 3,659 | 4,670 |

1 9 7 5

| <u>E D A D E S</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|--------------------|----------------|----------------|
| 15 a 29 años | 43 | 68 |
| 30 a 49 años | 527 | 562 |
| 50 a 69 años | 1,956 | 2,406 |
| 70 y más " | 1,932 | 2,914 |
| TOTALES: | 4,458 | 5,950 |

Quinquenio 1971 - 1975

| <u>E D A D E S</u> | <u>HOMBRES</u> | <u>MUJERES</u> |
|--------------------|----------------|----------------|
| Todas las Edades | 18,322 | 24,246 |
| T O T A L : | | 42,568 |

LAS DIEZ PRINCIPALES CAUSAS DE DEFUNCION EN ORDEN
DE IMPORTANCIA (17).

Estados Unidos Mexicanos
(1971 - 1975)

| <u>LUGAR</u> | <u>CAUSA DE DEFUNCION</u> |
|--------------|--|
| 1o. | Influenza y Neumonía. |
| 2o. | Enteritis y otras enfermedades Diarreicas. |
| 3o. | Accidentes, Envenenamientos y Violencia. |
| 4o. | Enfermedades del Corazón. |
| 5o. | Causas de Morbilidad y de la Mortalidad Perinatales. |
| 6o. | Tumores Malignos. |
| 7o. | Enfermedades Cardiovasculares. |
| 8o. | Cirrosis Hepática. |
| 9o. | Tuberculosis y todas las formas. |
| 10o. | DIABETES MELLITUS. |

CAPITULO' VI.

R E S U M E N

Las cuidadosas estadísticas realizadas por Joslin muestran un aumento del promedio de vida de más de 20 años desde el comienzo del uso de la insulina, y demuestran que antes del empleo de la misma, el 63.8% de los diabéticos morían por coma, mientras que actualmente no alcanzan el 1.0%, siendo la causa de muerte más frecuente ahora las lesiones arteriales (77.7 %), pero también éstas pueden ser disminuidas en su frecuencia merced a un buen control de la diabetes.

De los datos estadísticos se pueden obtener enseñanzas útiles para mejorar la suerte de los diabéticos y para prevenir la diabetes. Esta debe su difusión actual al prolongamiento de vida humana que ha sido obtenido gracias a los progresos de la ciencia médica y al más alto nivel económico y social de los pueblos.

Se puede, sin embargo, limitar la difusión de la diabetes combatiendo los factores que como la herencia y la obesidad favorecen su producción. Es posible disminuir los peligros de la diabetes por la educación y la instrucción de los propios pacientes. Ellos deben aprovechar todas las ventajas de un tratamiento bien conducido y controlado que les permite una existencia activa y casi normal. Quedan aún factores que ensombrecen el porvenir del diabético; son las complicaciones tardías. Se puede luchar también contra esos peligros remotos, ya que un tratamiento correcto puede evitar o disminuir esas consecuencias.

CAPITULO VII.

CONCLUSIONES.

En base a los estudios realizados y a las valiosas estadísticas obtenidas, se concluye lo siguiente:

México cuenta con suficientes recursos para obtener insulina y satisfacer su demanda interna.

Se vislumbra el panorama de ser un país autosuficiente, ya que la tecnología para la fabricación de insulina está al alcance de todos aquellos que deseen adquirirla.

Por último, se ha logrado la finalidad de este trabajo; demostrar que México es un país rico en recursos que puede ser menos dependiente del resto del mundo.

CAPITULO VII.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Burger, A., MEDICINAL CHEMISTRY, Third Edition, Part II, 1172 - 1175, (1972).
- 2.- Pfeiffer, E. F., Thum, Ch., Beischer, W., and A. Clemens, THE ARTIFICIAL BETA CELL IN CLINICAL RESEARCH, 35th, Meeting Am. Diab. Assoc., New York,
- 3.- Roca, F. F., DIABETES MELLITUS, Bioestadística, 395 - 400, (1968).
- 4.- Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, MANUAL MERCK, DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, E. U. A., 1009 - 1019, (1974).
- 5.- Hrantz, J. C. Jr., y C. Jelleffcarr, THE PHARMACOLOGIC PRINCIPLES OF MEDICAL PRACTICE, Fourt Edition, Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1147 - 1171, (1972).
- 6.- VAMCO, Sociedad Civil Particular, INSULIN FROM PANCREAS GLANDS, (16 Nov. 1976), Appl. 08, 25 - 32, April, (1974).
- 7.- Murlin, J. R., Clough, N. F., Gibbs, B. R. and Stokes, H. M., AQUEOUS EXTRACTS OF PANCREAS, I.
- 8.- Kimball, C. P., and J. R. Murlin, AQUEOUS EXTRACT OF PANCREAS, J. BIOL. CHEM., 58, 337, 1923, (1973).
- 9.- Eli Lilly and Company, PURIFICATION OF INSULIN, 139 -

156, (3 de agosto 1976), 17 - 28, (30 de enero 1975).

- 10.- Ganado Sacrificado para el Consumo en México, DIRECCION GENERAL DE ESTADISTICA, DEPARTAMENTO DE ESTADISTICAS ECONOMICAS, OFICINA DE COMERCIO INTERIOR, SECRETARIA DE COMERCIO, Estados Unidos Mexicanos, (1970 - 1977).
- 11.- J. Biol. Chem., FARMACOLOGIA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO, 56 - 253 - 1923, (1972).
- 12.- Eli Lilly y Cía. de México, S. A. de C. V., DEPARTAMENTO DE CONTROL DE MATERIALES, DEPARTAMENTO DE IMPORTACIONES.
- 13.- Tarifa del Impuesto General de Importación, INFORMACION ADUANERA DE MEXICO, 344, (1979).
- 14.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XIX, 253 - 258.
- 15.- ANUARIO ESTADISTICO POR ENFERMEDADES, DIRECCION GENERAL DE BIOESTADISTICA, I. M. S. S., (1977 y 1978).
- 16.- COMPENDIO DE ESTADISTICAS VITALES DE MEXICO, DIRECCION GENERAL DE ESTADISTICA, SUBSECRETARIA DE POBLACION, SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA, (1971 a 1975).
- 17.- COMPENDIO DE ESTADISTICAS VITALES DE MEXICO, DIRECCION GENERAL DE ESTADISTICA, CENTRO DE COMPUTACION DE DATOS, S. S. A.
- 18.- Steinberg, A. G. y R. M. Wilder, Int. Med., TRAITEMENT OF DIABETES MELLITUS, 36 - 1285, (1952).