

BIBLIOGRAFIA

1. TESTUT y LATARJET.—Tratado de Anatomía humana. Salval, ed., S. A., 1944.
2. VERA DIAZ, F.—Síncopes cardiovasculares. IV Congreso Nacional de Cardiología. Segunda Ponencia. Sevilla, 1953.
3. COUDRAY, G.—Presse Méd., 98, 886, 1920.
4. NUSSELT, H.—Der Chirurg., 17, 503, 1947.
5. WÜST HNO.—Wegweiser für die ärztliche Praxis, 10, 453, 1949.
6. DE LA VILLA.—Lecc. de Anat. Topogr. Madrid, 1945.
7. SHENKIN, H. A., HARMEL, M. H. y KETY, S. S.—Arch. Neurol. and Psychiat., 60, 3, 1948.
8. FERRIS, E. B.—Arch. Neurol. and Psychiat., 46, 377, 1941.
9. SCHMIDT, C. F., KETY, S. S. y PENNES, H. H.—Arch. Neurol. and Psychiat., 143, 33, 1945.
10. GIBBS, F. A., MAXWELL, H. y GIBBS, E. L.—Arch. Neurol. and Psychiat., 57, 137, 1947.
11. KETY, S. S. y SCHMIDT, C. F.—Am. J. Physiol., 143, 53, 1945.—J. Clin. Invest., 27, 476, 1948; 27, 484, 1948.
12. GRANDE COVIAN, F.—Rev. Clin. Esp., 39, 1, 1950.
13. GIBBS, F. A., MAXWELL, H. y GIBBS, E. L.—Arch. Neurol. and Psychiat., 57, 2, 1947.
14. SCHIEVE, F. J. y WILSON, W. P.—Amer. J. Med., 12, 106, 1952.
15. WOLFF, H. G. y LENNOX, W. G.—Arch. Neurol. and Psychiat., 23, 1, 097, 1930.
16. LENNOX, W. G., GIBBS, E. A. y GIBBS, E. L.—J. Neurol. and Psychiat., 1, 240, 1938.
17. SENSENBACH, W., MADISON, L. y OCHS, L.—Am. J. Med., 11, 259, 1951.
18. STARLING, E. H.—Fisiología humana, tomo II. Edit. Puhul, 1927.
19. WIGGERS, C. J.—Fisiología normal y patológica. España-Calpe, S. A., 1949.
20. HOUSSAY y otros.—Fisiología humana. El Ateneo, 1951.
21. HEYMANS, C. y BOUCKAERT, J. J.—La sensibilité réflexogène. Herman. Paris, 1934.
22. HEYMANS, C. y BROUHA, L.—Le tonus vasculaire. Journées internat. periodiques de Cardiolog. de Royat. Bruselas, 1937.
23. GREEN, LEWIS y WERLE.—Proc. Soc. Biol. and Med., 53, 228, 1943 (cit. WIGGERS).
24. HERING, H. E.—Die Karotidsinusreflex, Steinkopff. Dresde and Leipzig, 1927 (cita WIGGERS).
25. DE CASTRO, F.—Trab. Lab. Inv. Biol., 25, 331, 1928.
26. MC CREA y WIGGERS.—Am. J. Physiol., 103, 417, 1933 (cit. WIGGERS).
27. BRONK.—The Harvey Lectures Baltimore, 29, 245, 1934 (cit. WIGGERS).
28. MC DOWALL, R. J. S.—Physiol. Rev., 15, 98, 1935 (cit. WIGGERS). The Control of the Circulation of the Blood. Longmans. Green & Co. London, 1938 (cit. WIGGERS).
29. FRANKLIN, A.—Monograph on Veins. Charles C. Thomas. Springfield, 1937 (cit. WIGGERS).
30. BARREDA, P., JIMÉNEZ DIAZ, C. y MOLINA, A. F.—Rev. Esp. Cardiol., 1, 1, 1947.
31. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P. y MOLINA, A. F.—Rev. Clin. Esp., 24, 417, 1947.
32. BARREDA, P., MOLINA, A. F. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Bull. Int. Med. Res. Madrid, 1, 53, 1948.
33. MOLINA, A. F., BARREDA, P. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Bull. Int. Med. Res. Madrid, 2, 115, 1949.
34. MOLINA, A. F., MACHADO, B., BARREDA, P. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Bull. Int. Med. Res. Madrid, 2, 123, 1949.
35. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P., SOUTO, J. y ALCALÁ, R.—Rev. Clin. Esp., 39, 243, 1950.
36. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P., MOLINA, A. F. y ALCALÁ, R.—Rev. Clin. Esp., 43, 374, 1951.
37. BARREDA, P., MOLINA, A. F., ALCALÁ, R. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 44, 300, 1952.
38. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P., MOLINA, A. F. y ALCALÁ, R.—Rev. Clin. Esp., 53, 158, 1954.
39. GOLDBLATT, H.—Ann. Intern. Med., 2, 69, 1937.
40. HOUSSAY, B. A. y cols.—J. Physiol., 94, 281, 1938.
41. BRAUN MENÉNDEZ y cols.—Hipertensión arterial nefrógica. El Ateneo. Buenos Aires, 1943.
42. PAGE, I. H. y CORCORAN, A. C.—Hipertensión arterial. Edit. Alfa. Buenos Aires, 1946.
43. LAUSON, H. D., BRADLEY, W. E. y COURNAND, A.—J. Clin. Invest., 23, 281, 1944.
44. PHILLIPS, R. A. y otros.—Am. J. Physiol., 145, 314, 1946.
45. VAN SLYKE, D. D.—Ann. Int. Med., 28, 701, 1948.
46. RAAB, W.—Rev. Clin. Esp., 56, 297, 1955.
47. HARTMAN y otros.—Arch. J. d. Ges. Physiol., 298, 239, 1936 (cit. WIGGERS).
48. JIMÉNEZ DIAZ, C. y MORALES PLEGUEZUELO, M.—Rev. Clin. Esp., 52, 342, 1955.
49. HOUGH, H. B. y WOLFF, H. G.—J. Comp. Neurol., 71, 427, 1939.
50. ROF CARBALLO, J.—Ibys, enero-febrero, 1952.
51. SIMON RODBARD, M. D. y WALTER STONE, A. B.—Circulation, 12, 883, 1955.

ORIGINALES

EL EXAMEN DE LA REGULACION GLUCEMICA EN ALGUNOS ESTADOS ENDOCRINOS

A. SÁNCHEZ AGESTA y J. NÚÑEZ CARRIL.

Clínica Médica Universitaria y Sección del C. S. de I. C. Granada.

Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

En los últimos años hemos sido testigos de un considerable progreso en el examen funcional de las glándulas incretoras: basta recordar las sucesivas modalidades desarrolladas para la evaluación de la respuesta córtico-adrenal bajo el estímulo de ACTH o en la relativa perfección con que juzgamos de la función tiroidea por medio del I^{131} o mediante la estimación de la fracción activa hormonal del I proteico plasmático. Similar consideración podría hacerse de los restantes órganos de este sistema incretor.

Sin embargo, gran número de estas pruebas

—por cierto, las más rigurosas—se hallan fuera del alcance de la práctica corriente no sólo por su complejidad, sino también por exigir, como las efectuadas por isótopos, medios que únicamente se encuentran en un centro especializado. Además, en el examen de un enfermo endocrino nuestro interés no debe circunscribirse de modo exclusivo a conocer la eficiencia incretora de la glándula responsable, sino que debe proyectarse también a la repercusión que aquélla tiene sobre un aspecto determinado del metabolismo o la función de un sistema, de cuyo conocimiento a su vez puede obtenerse un juicio que matize o complete el adquirido por pruebas más directas que se dirigen a cuantificar su secreción hormonal.

Es en estos dos últimos aspectos en los que el examen de la regulación glucémica sigue manteniendo su interés en algunas endocrinopatías, porque nos informa sobre un sector del ciclo metabólico hidrocarbonado y porque, inversamente, de su conducta derivamos conclusiones sobre el estado de ciertas increciones

hormonales. Aún podría añadirse que como el trastorno funcional de una glándula altera frecuentemente el fisiologismo de otras de esta constelación endocrina—y esto no sólo cuando el órgano afectado en primer lugar es la anterohipófisis—, en último término deberemos esforzarnos por conocer la situación global del enfermo o de un aspecto de su metabolismo, aparte del estudio pormenorizado de todos los factores inductores que entran en juego en un caso determinado, porque de aquélla o aquél podremos alcanzar una mejor inteligencia de su estado y quizá un más ancho cauce terapéutico.

El metabolismo hidrocarbonado goza en este sentido del doble privilegio de ser fácilmente asequible a un estudio de su regulación—al menos en los rasgos sobresalientes del equilibrio glucémico—y hallarse sometido a la influencia modificadora de la mayor parte de las glándulas endocrinas: anterohipófisis, suprarrenales, tiroides e ínsula pancreática, con certeza; de forma que, según lo antes expuesto, en las pruebas verificadas para revelar su comportamiento pueden inferirse conclusiones sobre el estado de eficiencia de dichos órganos.

Tal ha sido, efectivamente, el fin de la clásica prueba de la tolerancia a la glucosa y de la tolerancia a la insulina del test de HIMSWORTH¹ (carga de glucosa oral e inyección de insulina endovenosa), que VOLK y sus cols.² han modificado haciendo la administración de la glucosa endovenosa y completado con la determinación de la diferencia glucémica, capilar-venosa, del triple test de FRASER y cols.³ (curva glucémica con glucosa "per os", prueba de tolerancia a la insulina y curva glucémica con glucosa oral e insulina) y, en fin—para mencionar sólo las que más directamente atañen a nuestro estudio—, la que recientemente han propuesto ENGELS y SCOTT⁴ con glucosa oral e insulina endovenosa, como modificación de la de HIMSWORTH, con objeto de hacerla más precisa para el despiste de algunas endocrinopatías.

La modificación introducida por estos últimos autores consiste en administrar una carga de glucosa por vía oral—0,8 gr. por kilo de peso—a los 30 minutos de inyectar por vía endovenosa una dosis de 0,1 u. de insulina por kilo de peso con el sujeto de experiencia en ayunas. Su fundamento es la observación de SOMOGY⁵ de que, en sujetos normales, la ingestión de glucosa a los 30-60 minutos de una inyección de insulina, o sea, en la fase de hipoglucemia, magnifica la reacción hiperglucémica subsiguiente que normalmente tiene lugar con una simple carga de glucosa; es decir, se potencia en ritmo e intensidad la fase reaccional de recuperación glucémica inducida por la hipoglucemia insulínica. La ventaja principal de la prueba, según sus autores, es que por este efecto de potenciación así conseguido se pueden eliminar aquellos casos de anorexia nerviosa o mixedema, que en la más simple de la tolerancia a la insulina no es posible discriminar de aquellas otras endo-

crinopatías como la insuficiencia suprarrenal, panhipopituitarismo y, en menor grado, el síndrome de hiperinsulinismo, en que la difícil recuperación de la hipoglucemia insulínica es un rasgo característico.

II

HOMOESTASIS GLUCÉMICA Y SU REGULACIÓN.

Vamos a resumir brevemente los factores que intervienen en el equilibrio dinámico de la glucemia para fijar de antemano la validez teórica de la prueba de Engel y Scott.

Normalmente la homeostasis glucémica se halla mantenida, por una parte, por el proceso de glucogenolisis hepática como fuente principal de liberación de glucosa a la sangre, a la que quizá contribuya también en una fracción pequeña el riñón⁶, y fuera de las condiciones de ayuno, la que es ingresada en la absorción intestinal; a su vez la formación del glucógeno hepático deriva de la glucosa sanguínea—y en algunas circunstancias del ácido láctico (ciclo de Cori)—, y por neoglucogénesis, de las proteínas y grasas. Y en el otro extremo el nivel glucémico se equilibra por el consumo periférico de glucosa en los tejidos, que se verifica de una manera irreversible, de tal forma que la glucosa ingresada en la célula no puede ser devuelta a la sangre debiendo seguir su destino ulterior en el proceso de utilización.

Esta homeostasis glucémica se halla a su vez regulada por el sistema nervioso y por una serie de factores endocrinos, que actuando sobre un punto u otro de este juego de producción y consumo mantienen un perfil glucémico normal si la correlación es fisiológica, alterando su dinámica estabilidad en caso contrario.

Considerando sólo el aspecto que nos interesa—el de la regulación glucémica—, estas influencias endocrinas se concretan en la forma siguiente:

Los islotes pancreáticos, por su secreción insulínica, hacen descender invariablemente la glucemia, aumentando la incorporación de la glucosa a los tejidos, con intervención de un proceso enzimático, según parece, cuyo detalle no se halla totalmente aclarado; al mismo tiempo se le atribuye un efecto sobre el contenido de glucógeno hepático y muscular, a los que hace descender; por intermedio del glucagón o principio hiperglucemiante, aumenta la glucogenolisis hepática por acción sobre la fosforilasa⁷, liberando glucosa a la sangre y sin que interfiera—al menos en sujetos normales⁸—sobre la utilización periférica de la misma (*); experimentalmente, "in vitro" se ha descrito un efecto inhibitorio sobre la insulina⁹.

Las suprarrenales, por la acción de los glu-

(*) Una experiencia reciente parece asegurar, por el contrario, un efecto favorecedor sobre la utilización periférica de la glucosa por los tejidos, según se deduce del aumento de la diferencia arteriovenosa que motiva su administración. H. ELRICK, C. J. HLAD JR. y T. WITTEN. *J. Clin. Invest.*, 34, 1.830, 1955.

corticoides, favorecen la neoglucogénesis hepática, al parecer estimulando la movilización de las proteínas y grasas: en el animal adrenalectomizado en ayunas el glucógeno hepático está descendido¹¹; la aldosterona o mineral-corticoide, según la escasa experiencia clínica¹² y¹³ que hasta el presente se dispone, corrige en parte la curva aplanada de tolerancia a la glucosa en sangre y reduce la hipoglucemia reaccional tardía de esta prueba. Un efecto indirecto del trastorno metabólico hidrosalino originado por el déficit de mineralo-corticoides es la dificultad para la absorción intestinal de los hidrocarburos, puesto que se corrige simplemente al normalizar aquél, y las condiciones circulatorias con la terapéutica salina¹⁴. En fin, la porción medular por su secreción adrenalínica—la noradrenalina es ineficiente en este aspecto—motiva hiperglucemia por glucogenolisis hepática.

También la glándula tiroidea por su secreción hormonal ejerce una acción favorecedora de la neoglucogénesis hepática¹⁵ y se cree que potencia la glucogenolítica de la adrenalina en ciertas condiciones—determinado depósito de glucógeno hepático—, sugiriéndose igualmente que puede aumentar la utilización de la glucosa por los tejidos¹⁶. Está bien comprobado, por otra parte, que ejerce una acción específica sobre la absorción intestinal de la glucosa¹⁷, que no es posible imitar con otras drogas que aumentan el metabolismo basal (por ejemplo, el dinitrofenil): en los estados hipotiroideos esta absorción es más lenta, normalizándose con la tiroxina, a lo que se atribuye la curva glucémica aplanada en la prueba de la tolerancia a la glucosa por vía oral.

Muy dudosa es una posible influencia gonadal, en todo caso indirecta, evidenciada en la experimentación animal por un efecto protector de los ovarios sobre los islotes pancreáticos en la rata diabética de Foglia por pancreatectomía subtotal (HOUSSEY¹⁸).

La regulación ejercida por la anterohipófisis se origina, por un lado, por intermedio de las glándulas incretoras—adrenocortical, tiroidea—, sometidas a su rectoría trófico-estimulante, trastornándose así la absorción intestinal y descendiendo la neoglucogénesis en su insuficiencia¹⁹, y por otro, por la acción directa desplegada por la hormona del crecimiento, de sentido hiperglucemiante, y que hace aumentar los requerimientos de insulina, no se sabe bien si por una acción competidora con ésta en la captación de glucosa sanguínea por los tejidos²⁰ o quizá, o de modo simultáneo, por un pretendido estímulo alfacitotrópico segregándose glucagón²¹,²² y²³; la administración de un extracto purificado de esta hormona del crecimiento disminuye la sensibilidad a la insulina del perro hipofisectomizado²⁴.

El papel del sistema nervioso en este mecanismo de regulación queda más bien limitado a circunstancias de compromiso o alarma: desde los centros hipotalámicos y núcleos bulbares,

con vía eferente final esplácnica, se produce un estímulo glucogenolítico en el hígado, en parte directamente por liberación de simpátina en este órgano y en parte por excitación de la médula suprarrenal y descarga de adrenalina en la sangre²⁵.

Finalmente, es preciso recordar el importante papel del hígado no sólo como fuente de la glucosa sanguínea, sino también como regulador de la misma "per se", que de manera tan brillante han puesto de relieve las experiencias de SOSKIN²⁶, dependiendo en gran parte de su contenido glucogénico la posibilidad de una buena recuperación del nivel de la glucemia cuando ésta ha descendido por cualquier circunstancia.

El proceso de contrarregulación evocado por la hipoglucemia insulínica en condiciones de ayuno se integra según lo dicho: por el contenido de glucógeno del hígado en esta situación y su facilidad para aumentarlo o reponerlo por neoglucogénesis (adrenales, tiroides, lóbulo anterior hipofisario) y por la estimación de la glucogenolisis hepática (adrenalina y quizá glucagón), a lo que pudiera añadirse la rapidez de liberación a la sangre de la glucosa engendrada en el hígado por este proceso; el ritmo de recuperación glucémica se verá influido además por las influencias que rigen la captación de glucosa por los tejidos y su consumo periférico. Este último factor, sin embargo—captación y consumo periférico de la glucosa—, lo suponemos de poca monta a los efectos del estudio de la respuesta de contrarregulación, una vez que la insulina extra administrada desplegó su máxima acción hipoglucémica en la prueba de tolerancia a la misma. Si, como en la prueba de Engels y Scott, se administra glucosa por vía oral aproximadamente en este momento—de máxima hipoglucemia—intervendrá también el ritmo de su absorción intestinal, que como hemos indicado se halla influido por factores hormonales, además de otros que atañen a ciertas condiciones del aparato digestivo—integridad de la mucosa intestinal, rapidez de tránsito, etc.—o del equilibrio vitamínico (complejo B)²⁷.

Teniendo presente estos datos del esquema de la regulación glucémica que acabamos de desarrollar y las consideraciones formuladas en el primer apartado, hemos querido confirmar qué validez tiene esta prueba de insulina-glucosa de Engels y Scott en la exploración de algunas endocrinopatías—hipofunción gonadal, tiroidea, suprarrenal e hipofisaria—para ver hasta qué punto puede ser de utilidad como complemento de los otros exámenes de que disponemos al juzgar la situación global de estos enfermos.

Debemos advertir que guiados por esta consideración clínica no hemos sometido al enfermo, sujeto de experiencia, a ninguna dieta especial previa a su verificación, aunque siempre se efectuó en enfermos hospitalizados que llevaban unos días con el régimen de alimentación general de la sala, es decir, un dieta completa y equilibrada en su valor nutritivo.

III

METÓDICA.

Después de unos días con el régimen dietético ordinario de la sala, por la mañana, en condiciones de ayuno, se hace una punción venosa para determinar glucemia basal y a continuación se le inyecta por esta misma vía 0,1 u. de insulina por kilo de peso del enfermo. A partir de este momento se hacen sucesivas extracciones venosas cada 30 minutos, la última a los 180 minutos de la inyección de insulina, administrando por vía oral a los 30 minutos de esta inyección una dosis de 0,8 gr. de glucosa por kilo de peso disuelta en agua, o sea, inmediatamente después de verificar la segunda extracción de sangre venosa. En ningún enfermo hubo que adelantar la administración de glucosa antes de cumplirse esta primera media hora de la prueba por aparición de signos hipoglucémicos—como recomiendan ENGEL y SCOTT en la eventualidad de este accidente—, ya que éstos sólo se presentaron en un addisoniano (caso núm. 5), pero justamente a los 30 minutos de la inyección de insulina, por lo que no hubo necesidad de modificar la metódica.

Igual que estos autores, y para fines de comparación, los valores glucémicos los hemos consignado como valor por 100 de la glucemia basal y ésta como 100.

IV

RESULTADOS.

Hemos verificado la prueba en un pequeño número de sujetos normales desde el punto de vista endocrino-metabólico y digestivo, pero como su grupo es muy reducido, como patrón de normalidad nos hemos valido del calculado por ENGEL y SCOTT sobre los resultados conseguidos en 30 sujetos que cumplían estas condiciones. Con estos datos dichos autores han construido la curva media normal y con el doble de la desviación standard la zona en que teóricamente deben proyectarse los valores glucémicos del 97 por 100 de los individuos normales que se sometían a este test.

TABLA I

SUJETOS NORMALES

SUJETO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial				
	Minutos: 30	60	90	120	150-180
Caso núm. 13	46	115	121	118	88 - 82
" " 17	66	100	137	127	105 - 100
" " 18	60	98	148	113	117 - 110
" " 19	54	102	154	117	124 - 116
" " 22	48	83	133	142	102 - 80

En la figura 1 proyectamos las curvas halladas por nosotros en sujetos normales, junto con la zona de la doble desviación standard de la media normal de ENGEL y SCOTT, y en la tabla I los valores individuales de estos mismos casos. Comparando estas curvas con la media normal de estos autores—no incluida en el gráfico—se encuentra una correspondencia bastante aproximada, aunque en la fase de recuperación—a partir de los 30 minutos—transcurran en un nivel algo más bajo; esto puede ser debido simplemente al azar, dado que el número de nuestros casos es mucho más reducido, o a un estado de nutrición menos satisfactorio de nuestra población hospitalaria, donde los hemos seleccionado, o a pequeñas diferencias de constitución racial. De todos modos, no hay ningún valor individual que se proyecte fuera de la zona de doble desviación standard. Lo característico de la curva en estos sujetos normales es su aspecto bifásico y la recuperación de la glucemia basal entre los 60' y 90'—o sea, a la media o una hora del nadir hipoglucémico—, con máxima hiperglucemia generalmente a los 90' y declinación desde este instante o algo más tarde hacia el valor basal o próximo al mismo, que se alcanza a los 180', en que la prueba se concluye.

SUJETOS NORMALES

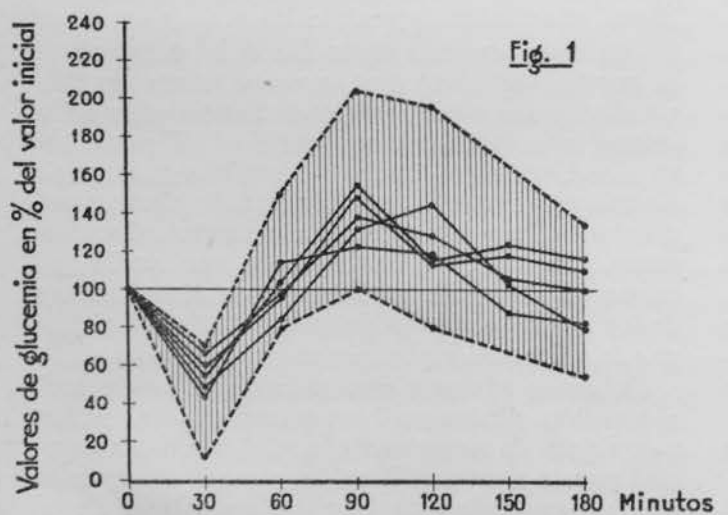
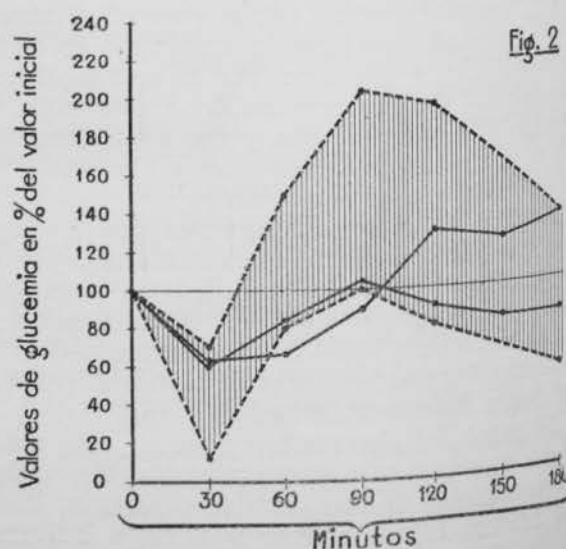


FIG. 1 al 6

Las líneas discontinuas corresponden al límite superior e inferior de la doble desviación standard de la media hallada por Engel y Scott en sujetos normales.

DESNUTRIDOS SIN ALTERACION ENDOCRINOPATICA



Aparte de estos casos normales hemos realizado el mismo test en 17 enfermos, verificando en ellos un total de 25 pruebas, cuyos resultados exponemos a continuación:

A) *Desnutridos sin alteración endocrinopática* (casos núms. 6 y 9).—En los dos casos en que se efectuó observamos como carácter diferencial con el sujeto normal un retardo en la recuperación del valor basal (fig. 2 y tabla II) que puede extenderse más allá de los 90' (caso número 9) y un aplanamiento de la segunda fase en la que puede faltar la reacción hiperglucémica (caso núm. 6). Una curva de Exton—doble carga de glucosa oral a los 0' y 30'—, verificada en el caso número 9 días antes, dió este resultado: 103-122-133 mg. de glucosa, respectivamente, a los 0', 30' y 60', es decir, también con reacción hiperglucémica tardía.

TABLA II

DESNUTRIDOS SIN ALTERACION ENDOCRINOPATICA

ENFERMO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
Caso núm. 6	62 - 66 - 91 - 135 - 132 - 135
" " 9	62 - 84 - 102 - 90 - 81 - 81

B) *Hipofunción gonadal* (casos núms. 12, 16, 21, 14 y 1).—La curva (fig. 3 y tabla III) puede ser completamente normal (14, 12 y 21) o tener una segunda fase en dromedario (16 y 1) con cenit hiperglucémico precoz—a los 60'—, retorno a los valores basales y una segunda ulterior reacción hiperglucémica. En conjunto se puede decir que es una respuesta normal, con plazo de recuperación basal y reacción hiperglucémica normales.

HIPOGONADALES

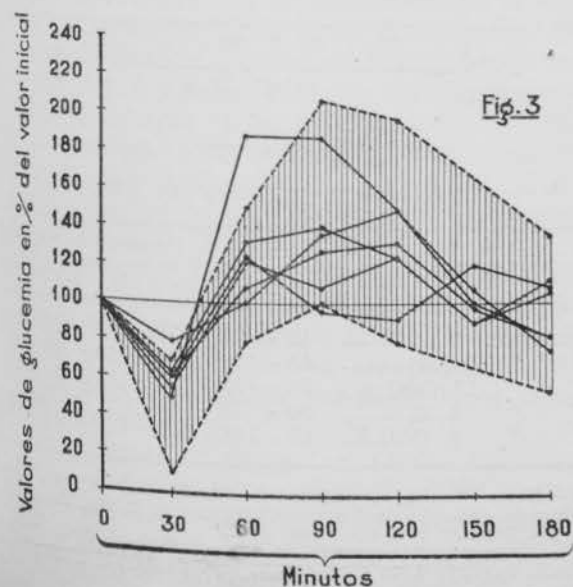


TABLA III

HIPOFUNCION GONADAL

ENFERMO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
Caso núm. 1	57 - 123 - 109 - 125 - 90 - 104
" " 12	80 - 101 - 136 - 148 - 108 - 77
" " 14	51 - 188 - 186 - 148 - 100 - 82
" " 14 (bis)	65 - 134 - 140 - 125 - 89 - 110
" " 16	61 - 124 - 97 - 92 - 120 - 108
" " 21	63 - 108 - 128 - 131 - 99 - 82

Bis.—Prueba repetida 15 meses más tarde en la misma situación clínica.

C) *Hipotiroidismo* (casos núms. 2, 3, 10 y 20).—Hay una manifiesta tendencia a una recuperación más tardía, con reacción hiperglucémica menor y de más breve duración, retornando en seguida a los valores basales (fig. 4 y tabla IV). En un caso (núm. 2) no hubo recuperación basal, transcurriendo toda la curva en valores hipoglucémicos.

HIPOTIROIDISMO

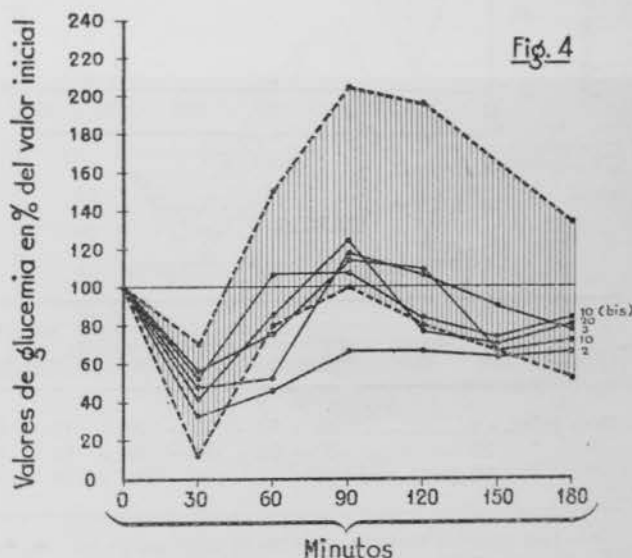


TABLA IV

HIPOTIROIDISMO

ENFERMO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
Caso núm. 2	33 - 45 - 66 - 66 - 63 - 66
" " 3	48 - 52 - 118 - 106 - 91 - 79
" " 10	57 - 78 - 116 - 108 - 68 - 71
" " 10 (bis)	44 - 85 - 124 - 77 - 69 - 89
" " 20	55 - 105 - 107 - 84 - 72 - 84

Bis.—Prueba repetida un mes más tarde en la misma situación sin haber administrado tiroxina.

D) *Insuficiencia suprarrenal* (casos núms. 5 y 15).—En los dos casos en que se verificó con síndrome addisoniano plenamente desarrollado sólo en uno (caso núm. 15) se obtuvo la recuperación basal (hallábase sometido a tratamiento con sal y Percorten y durante días antes también con cortisona), pero ninguno la superó, fallando la reacción hiperglucémica (fig. 5 y tabla V). Sin embargo, en uno de estos enfermos (número 15), cuando la crisis se iniciaba, la curva fué completamente distinta, no difiriendo de la normal (tabla V, núm. 15 bis).

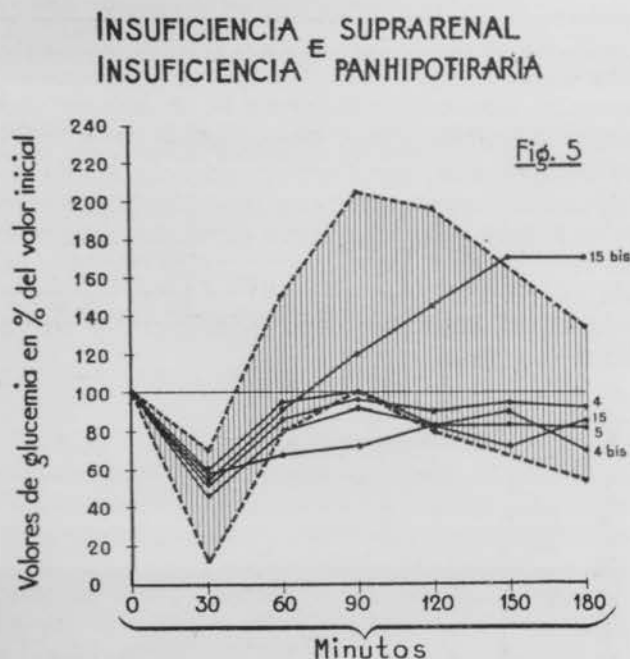


TABLA V
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

ENFERMO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
Caso núm. 5	48 - 80 - 93 - 84 - 72 - 84
" " 15	60 - 96 - 100 - 84 - 84 - 82
" " 15 (bis) x...	55 - 93 - 120 - 146 - 170 - 170

x.—Los valores de esta prueba se efectuaron en una fecha en que se iniciaba la crisis addisoniana.

E) *Insuficiencia panhipofisaria* (caso número 4).—En las dos pruebas efectuadas en este caso, con fechas distintas, el perfil glucémico es semejante al consignado en el síndrome addisoniano, sin recuperación basal y con una segunda fase aplanada hipoglucémica (fig. 5 y tabla VI).

F) *Sospechosos de una insuficiencia hipofisaria* (casos núms. 7, 8 y 11).—El caso núm. 7 (D. C. F.) es una enferma de 17 años con síndromes prueforme desde hace dos años, menarquia retrasada—primera y única menstruación hacía siete meses—y amenorreica desde entonces, con aspecto infantil acusado, ausencia de vello pú-

TABLA VI

INSUFICIENCIA PANHIPOFISARIA

ENFERMO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
Caso núm. 4	48 - 87 - 97 - 90 - 94 - 92
" " 4 (bis)	57 - 68 - 71 - 82 - 88 - 70

Bis.—Prueba repetida después de un tratamiento con radioterapia hipofisaria que sólo alivió su cefalea (adenoma hipofisario).

bico y axilar y útero muy pequeño, demostrando un examen citológico vaginal (profesor EDOYA) un hipoestrogenismo pronunciado. Desde el comienzo de su proceso intestinal había perdido 10 kilos de peso (pesó cuando se examinó 32 kilos). Thorn (con adrenalina): eosinofilia basal, 82; a las 4 horas, 127. Prueba de Robinson-Power-Kepler, 400 c. c. (orina nocturna): 125 c. c., 100 c. c., 125 c. c. y 50 c. c. (diuresis respectivas de cada hora después de la carga de agua). La curva de glucemia en la prueba insulina-glucosa es, como se ve (fig. 6 y tabla VII), igual que en los addisonianos o en la insu-

SOSPECHOSOS DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA
ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO (BIS)

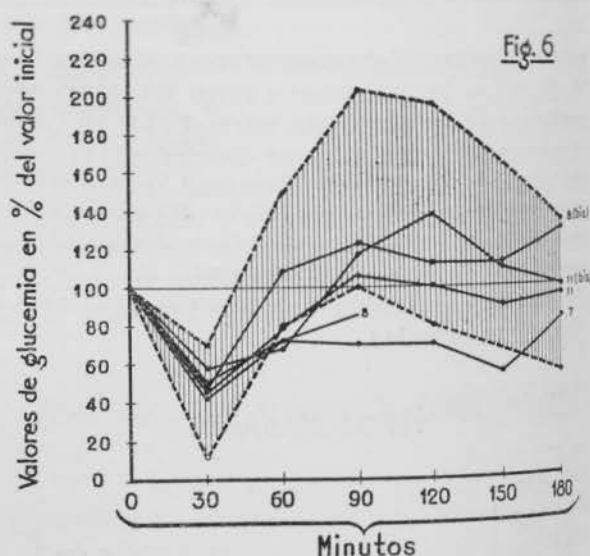


TABLA VII

SOSPECHOSOS DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

ENFERMO	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
Caso núm. 7	42 - 73 - 70 - 70 - 55 - 82
" " 11	45 - 79 - 104 - 100 - 91 - 96
" " 11 (bis) x ..	53 - 70 - 119 - 139 - 110 - 100
" " 8	50 - 72 - 83
" " 8 (bis) X..	49 - 108 - 122 - 112 - 112 - 130

x.—Esta prueba se efectuó hallándose la enferma muy mejorada después de un tratamiento con 25 mg. de ACTH diarios durante seis días (ver texto).
X.—Esta segunda prueba se realizó después de un tratamiento durante doce días con 25 mg. de ACTH diarios (ver texto).

ficiencia hipopituitaria (véase su crítica más adelante). El número 11 también es una enferma de 25 años (A. S. R.) con amenorrea postpartum desde hace 19 meses, en que concluyó a término su único embarazo y menarquia retrasada (17 años). Tuvo un brote de reumatismo poliarticular agudo hace cuatro años (noviembre del 50) y dos meses más tarde se instala una hemicorea derecha que persiste hasta septiembre del 51, en que queda gestante; al cesar su embarazo, aparece de nuevo su hemicorea, que continúa hasta la fecha en que la vemos (29-I-54). Ningún otro signo clínico de alteración endocrina, salvo los menstruales. Desnutrición moderada por su corea. Thorn (adrenalina): eosinofilia, 260-200. Thorn (25 mg. ACTH), 200-142. Robinson-Power-Kepler, 720 c. c., 160 c. c., 460 c. c., 350 c. c. y 175 c. c. El perfil glucémico en la prueba (fig. 6 tabla VII)—aunque se consigue una recuperación basal a los 90'—es también anormal por el aplanamiento de la segunda fase (de los 90' a 180') y ausencia de reacción hiperglucémica. Se verifica un tratamiento de seis días con 25 mg. de ACTH diarios. Mejora considerablemente de su hiperquinesia coreica y días más tarde se repite (19-II-54) el test de Thorn con 25 mg. de ACTH, que da ahora un resultado normal (177-38). Tres meses más tarde, persistiendo la mejoría de la enfermedad, se repiten estas pruebas: Thorn (adrenalina), 218 y 194. Thorn (25 mg. ACTH), 240 y 30, así como la de Engel-Scott (fig. 6 y tabla VII), cuyo perfil glucémico es ahora perfectamente normal. El caso núm. 8, en fin, es una enferma de 17 años (C. A. O.), impúber, con talla retrasada y aspecto infantil, ausencia de caracteres sexuales secundarios y déficit estrogénico acusado (citología vaginal, profesor BEDOYA), que desde hace un año tiene un síndrome de anorexia mental. El test de Thorn con adrenalina fué anormal (172-138) y normal con 25 mg. de ACTH (86-41), aunque este último, por la cifra basal baja de eosinófilos, tiene un valor dudoso; la prueba de Robinson-Power no pudo efectuarse por la intolerancia de la enferma a la carga de agua (vómitos); por igual intolerancia hubo de suspenderse la prueba de insulina-glucosa a los 90' (fig. 6 y tabla VII): la consignamos, sin embargo, porque ya en este período de tiempo se ve que no alcanza la recuperación basal. Después de un tratamiento de 12 días con 25 miligramos diarios de ACTH, se repite esta misma prueba, transcurridos 25 días de la anterior, obteniéndose un perfil normal (fig. 6 y tabla VII). Debe hacerse constar que la enferma, que había perdido 12 kilos desde el comienzo de su enfermedad, pesando cuando se efectuó la primera prueba 22,5 kilos, había ganado 5 kilos al verificar la segunda.

En resumen, en estos tres casos, con rasgos clínicos en dos de ellos (núms. 7 y 8), que hacen pensar en una depresión funcional pituitaria y parciales de laboratorio en los tres que apoyan esta misma orientación, la curva de la prueba

que estudiamos parece similar en su comportamiento a la de una segura insuficiencia pituitaria por patología orgánica de la hipófisis, por lo menos en dos ellos (7 y 8), precisamente aquellos en que la desnutrición era muy intensa.

G) *Modificaciones del perfil glucémico de la curva después del tratamiento.*—La administración de tiroxina en el hipotiroidismo modifica sobre todo la rampa ascendente de recuperación—entre los 30' y 90'—, de una manera manifiesta, haciéndola más empinada. Un ejemplo muy característico lo tenemos en el caso núm. 10 (figura 7 y tabla VIII) en que puede observarse cómo ya a los 15 días de administrar 2 mg. de tiroxina diarios la recuperación basal se hace antes de los 60' y aún es más adelantada cuatro meses más tarde.

MODIFICACIÓN DEL PERFIL DE REGULACIÓN GLUCEMICA EN EL HIPOTIROIDISMO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TIROXINA (CASO N° 10)

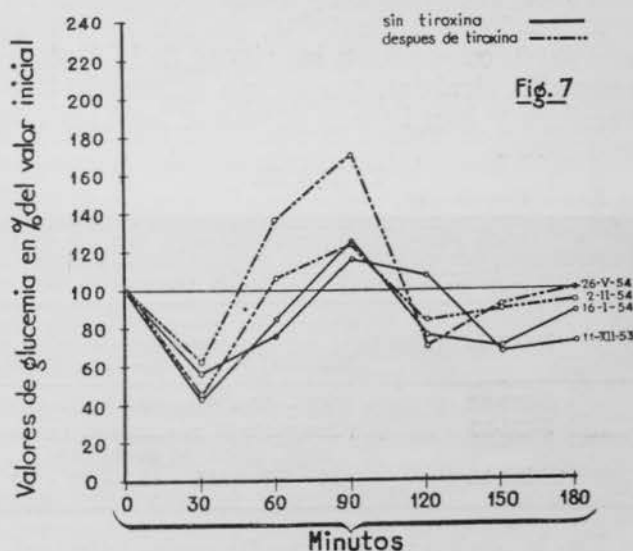


TABLA VIII

MODIFICACIONES DEL PERFIL DE REGULACION GLUCEMICA EN EL HIPOTIROIDISMO DESPUES DEL TRATAMIENTO CON TIROXINA (caso núm. 10)

FECHA	M. B. %	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial
		Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
11-XII-53	— 30	57 - 78 - 116 - 108 - 68 - 71
16-I-54	— 25	44 - 85 - 124 - 77 - 69 - 89
17-I-54		(Tiroxina, 2 mg. diarios a partir de esta fecha).
2-II-54	+ 8	43 - 106 - 122 - 82 - 90 - 95
26-V-54	— 1	61 - 136 - 170 - 73 - 92 - 100

Al pormenorizar los casos incluidos bajo el apartado F) hemos referido la modificación experimentada en dos casos (8 y 11) después de un breve tratamiento con ACTH; sin embargo, como en un caso (núm. 11) la segunda prueba

se realizó mucho tiempo después del mismo, y en ambos, pero más acusadamente en el otro (número 8), mejoró en forma ostensible su estado de nutrición, parece más legítimo atribuir a esto último el cambio registrado hacia la normalidad. Apoya este punto de vista nuestra experiencia en otro caso (núm. 12): es un enfermo de 51 años (A. J. F.) con un cuadro de hepatitis —que evolucionó posteriormente a una cirrosis—, sin ascitis, con bilirrubinemia de 2,4 miligramos; Kunkel, 12 u.; McLagan, 9 u. y cadmio I. Thorn (adrenalina), 189 y 378. Robinson-Power, 730 c. c., 320 c. c., 420 c. c., 220 c. c. y 50 c. c. Su estado de nutrición es bastante deficiente a su ingreso; la curva de Engel-Scott en este momento (tabla IX) es completamente aplana, hipoglucémica, en todo su transcurso; repetida 11 días más tarde con solo un tratamiento de complejo B parenteral, metionina vía oral y dieta de protección, se normaliza por completo. En el mismo sentido lo hace la prueba de Thorn con adrenalina (427-216), verificada al día siguiente. En el transcurso de estos días su mejoría en el estado general, y sobre todo en su nutrición, fué evidente, y a esto adjudicamos las modificaciones comentadas, ya que no mucho más tarde comenzaron los signos de la descompensación cirrótica, que se han mantenido irreversibles y han llevado al exitus letal un año más tarde.

TABLA IX

MODIFICACION DEL PERFIL DE REGULACION GLUCEMICA EN UN ENFERMO CARENCIADO CON HEPATITIS TOXICA PRECIRROTICA DESPUES DE UN TRATAMIENTO CON COMPLEJO B PARENTERAL, METIONINA Y DIETA DE PROTECCION (caso núm. 12)

FECHA	Valores de glucemia en por 100 del valor inicial
	Minutos: 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180
4-III-55	42 - 25 - 64 - 39 - 40 - 39
5-III-55	(Complejo B parenteral, metionina, dieta de protección).
16-III-55	72 - 92 - 123 - 134 - 98 - 70

En la enferma de insuficiencia pituitaria (caso núm. 4, J. D. G.), afecta de un adenoma hipofisario, la radioterapia hipofisaria no modificó en absoluto la curva repetida al concluir aquélla.

V

CRÍTICA DE LOS RESULTADOS.

En las condiciones en que se realiza la prueba de Engel-Scott, una recuperación de la glucemia basal a los 60-90', y máxima reacción hiperglucémica a los 90-120', se puede considerar como expresión de un estado de nutrición aceptable del sujeto y ausencia de déficit de función endocrina suprarrenal o hipofisaria. Una hipofunción gonadal, bien por trastorno primitivo de estas glándulas o secundario a un descenso de la secreción estimulante gonadotropa—pero en la que el déficit del lóbulo anterior hipofisario se limite a este factor—tampoco influye en el comportamiento de la regulación glucémica testificado en esta prueba.

Por el contrario, si hay un estado de desnutrición, aunque éste no alcance los lindes de la caquexia, la fase de recuperación puede ser anormal sin coexistencia de ninguna anomalía endocrina. Los factores que pueden condicionar esta conducta serían: o un menor depósito de glucógeno hepático y menor liberación de glucosa a la sangre, lo que haría menos inclinada la rampa ascendente de recuperación, aunque más tarde, por la ingestión de glucosa, se consiga una sobrerrecuperación igual a la de un individuo normal o más exagerada (hiperglucemia alimentaria mayor de HOFMEISTER²⁸), o bien por una menor viveza del tono vegetativo y, por consiguiente, de la secreción adrenalínica inducida por la hipoglucemia postinsulinica o, finalmente, porque la misma respuesta a la adrenalina sea menor en estos sujetos desnutridos, como se ha comprobado también con otras drogas²⁹. La modificación de la curva en un sentido absolutamente normal que hemos referido en el apartado G) en otros sujetos que habían experimentado una pérdida considerable de peso al renutrirse, confirma también el valor que tiene el estado de nutrición en el perfil glucémico de la prueba.

En el hipotiroidismo —aunque individualmente el resultado de la prueba puede ser normal—, visto en conjunto, se observa una tendencia a curvas más planas y más lenta recuperación de la hipoglucemia de lo que es común en sujetos normales. Así, en el caso núm. 3, la rampa de ascenso entre los 30'-60' se proyecta fuera de la zona normal de Engel-Scott, y lo mismo ocurre en el caso núm. 2, en que toda la curva a partir de la hipoglucemia insulínica es anormalmente baja sin llegar a alcanzar en ningún momento el nivel basal. En la tabla X hemos comparado los valores de metabolismo basal con el gradiente de ascensión entre los 30'-90' expresado en por 100 del valor basal (referido éste como 100), y en ella puede verse que existe un cierto paralelismo entre ambos datos, de forma que la recuperación glucémica es más lenta en los casos con M. B. más bajo. Pero la relación dista mucho de ser estrecha. (En esta tabla no se ha incluido el caso núm. 20 por tratarse de un infantilismo con rasgos hipotiroideos y retraso estatural, careciendo por consiguiente de un patrón seguro de referencia para el cálculo de su desviación del M. B.).

TABLA X

RELACION ENTRE LOS VALORES DE METABOLISMO BASAL Y EL GRADIENTE DE ASCENSION GLUCEMICA EXPRESADO EN % DEL VALOR BASAL (REFERIDO ESTE A 100) ENTRE LOS 30' Y 90' DE LA PRUEBA EN ENFERMOS HIPOTIROIDEOS

CASO	% M. B.	Por 100 gradiente de ascensión glucémica entre los 30'-90'
Núm. 2.	— 33	34
" 10.	— 30	59
" 10 *	— 25	80
" 3.	— 16	70

(*) Prueba repetida en el mismo sujeto un mes más tarde.

Estos resultados, coincidentes con los logrados por ENGEL y SCOTT en su grupo de mixedematosos—en el que también se halla alguna curva como la de nuestro caso núm. 2—, pueden interpretarse, en parte, por el conocido defecto de absorción intestinal para la glucosa en el hipotiroidismo, amortiguándose así el efecto potenciador en la recuperación de la glucosa ingerida. Estos autores han repetido, en efecto, la misma experiencia en algún enfermo administrando la glucosa por vía endovenosa, con cuyo proceder la rampa de ascensión se modificó en un sentido normal. No creemos, sin embargo, que este factor de absorción lo justifique todo, aunque pueda ser el principal en algunos o la mayoría de los casos. Cuando, como en nuestro caso núm. 2, todo el perfil de la curva transcurre en niveles hipoglucémicos, es posible que exista una depresión funcional córtico-suprarrenal secundaria, de la que se han hallado pruebas en el mixedema avanzado³⁰ y³¹, o quizá también del lóbulo anterior hipofisario, dada la gran similitud, señalado últimamente por diversos autores³² y³³, entre el coma pituitario e hipotiroideo. Precisamente esta enferma a que hacemos referencia (caso núm. 2) tenía un intenso estado mixedematoso, con M. B. de — 34 por 100, corazón muy agrandado en radioscopia, simulando una pericarditis, con ECG típico, anemia secundaria, amenorrea con ciclos anovulares, etc., y gran torpor cerebral. No obstante, si este posible déficit funcional secundario suprarrenal o anterohipofisario tiene lugar en el hipotiroidismo acentuado, no debe ser muy frecuente, ya que en nuestro caso núm. 10, también de mixedema avanzado con M. B. de — 30 por 100, colesterinemia de 319 mg. por 100, atrofia uterina por hipoplasia ovárica, anemia secundaria, etc., es decir, en una condición similar a la anterior, la prueba de Thorn tanto con 25 mg. de ACTH (eosinofilia, 305 y 90) como con adrenalina (eosinofilia, 200 y 100), fué normal. Creemos por ello que, más que un defecto en la formación o secreción de glucocorticoides, sea una respuesta glucogenolítica hepática disminuida a la adrenalina el otro factor que, junto con el defecto de absorción intestinal, condiciona esta conducta que comentamos, pues se sabe que en estos pacientes hipotiroideos falta —o está disminuida³⁴— la glucosuria que aparece en sujetos normales tras la administración de adrenalina. A su vez, esta menor respuesta glucogenolítica podría ser motivada por el menor depósito de glucógeno hepático en situación de ayuno al estar descendida la neoglucogénesis. Que este comportamiento de la regulación glucémica se debe primariamente a la defectuosa secreción de hormona tiroidea, lo confirma el resultado terapéutico, como hemos visto en el caso núm. 10 (Resultados, apartado G).

En los addisonianos, la prueba pone bien de manifiesto su conocida sensibilidad a la insulina (MARAÑÓN³⁵) en el sentido de difícil y lenta recuperación de la hipoglucemia inducida por

aquélla. Una de las causas principales es el descenso del glucógeno hepático en condiciones de ayuno³⁶ y³⁷ por fallo de la neoglucogénesis³⁸ —y seguramente también de la glucogenia directa a partir de la glucosa sanguínea por la anorexia de estos enfermos—; la otra, la escasa secreción adrenalínica, dado que la médula adrenal participa también del proceso de destrucción o atrofia (MARAÑÓN³⁹, DEL RÍO HORTIGA⁴⁰ y CAÑADELL⁴¹) del parénquima suprarrenal. Que este último factor es importante lo confirma también nuestra observación en el caso núm. 15: en efecto, en este enfermo, no obstante el tratamiento verificado con sal, DOCA (10 mg. diarios) y cortisona (50 mg. diarios), la curva mostraba la defectuosa recuperación de la hipoglucemia insulínica en unas condiciones en que, equilibrado el metabolismo hidrosalino (prueba de Robinson-Power, entonces normal: 350 c. c., 50 c. c., 350 c. c., 200 c. c., 35 c. c. (1-VII-55); antes de tratamiento, anormal: 175 c. c., 50 c. c., 20 c. c., 30 c. c. y 30 c. c. (4-V-55), se podía excluir un defecto de absorción intestinal¹⁴, y por la administración de cortisona, teóricamente su defecto en la neoglucogénesis. La posibilidad de que la respuesta glucogenolítica a la adrenalina sea menor⁴² parece menos probable (MARAÑÓN³⁹).

Un hecho que juzgamos digno de señalar es la posible influencia que el tiempo de evolución del proceso tiene en el comportamiento de la regulación glucémica. La observación nos la depuró este mismo enfermo (caso nm. 15), en que la situación de crisis addisoniana se desarrolló en los primeros días de estancia en la clínica: efectivamente, en esta fecha (11-V-55), ya con fuerte pigmentación melánica, Ta., 80/70; Thorn con 25 mg. de ACTH; eosinofilia, 507 y 405, y Robinson-Power: 175 c. c., 50 c. c., 20 c. c., 30 c. c. y 30 c. c., la curva fué no obstante normal—como único tratamiento sólo se administraba entonces 10 mg. de DOCA diarios—, mientras que mes y medio más tarde con el tratamiento más completo que hemos referido la recuperación de la hipoglucemia insulínica era francamente mala. Si esta observación no es casual, nos confirma en la principal responsabilidad que en esta conducta tienen los dos factores que hemos señalado: pobreza en glucógeno hepático y defectuosa secreción adrenalínica, ya que ambos es lógico se acentúen en su déficit con la progresión del proceso. Supone también esta observación una reserva a la conclusión de ENGEL y SCOTT de que en todos los addisonianos su prueba se proyecta fuera de su zona de normalidad.

En fin, en los casos no tratados en absoluto al realizar la prueba (caso núm. 5), debe tenerse presente el defecto de absorción intestinal motivado por el trastorno circulatorio e hidrosalino.

En el panhipopituitarismo el resultado es similar al del enfermo addisoniano, con el que comparte su gran sensibilidad a la insulina, que

puede llegar hasta el coma⁴³ y el empobrecimiento en glucógeno del hígado en ayunas, comprobado en el animal hipofisectomizado⁴⁴ y⁴⁵. En gran parte esta conducta debe estar determinada por la secundaria insuficiencia suprarrenal y tiroidea, interviniendo los mismos factores que hemos discutido en ellas, ya que sabemos que la mayoría de los efectos metabólicos de la hipófisis están mediados por sus trofinas estimulantes: así, en efecto, la fácil intoxicación acuosa de estos enfermos se corrige con la cortisona⁴⁶ y⁴⁷ y el descenso del metabolismo basal con la tiroxina³⁴; la misma cortisona es útil para prevenir el coma hipoglucémico⁴⁸ y el defecto de absorción intestinal de la glucosa se compensa también con la tiroxina⁴⁰. Sin embargo, la situación no debe ser exactamente igual, por lo menos en lo que respecta a la regulación glucémica, a la de una simple suma de insuficiencia suprarrenal más tiroidea (tampoco lo es en otros muchos aspectos clínicos); de una parte, LUFT y OLIVECRONA con sus cols.⁵⁰, en sus muy interesantes observaciones realizadas en sujetos hipofisectomizados, han visto que la eliminación urinaria de adrenalina y noradrenalina no se modifica, lo que indica una buena capacidad de la médula suprarrenal, que no debe sorprendernos por no existir evidencia de su control hipofisario; de otra parte, disponemos de experiencias en animales que sustentan el hecho de que ni las hormonas corticales, ni tiroidea, son capaces de normalizar el metabolismo hidrocarbonado en los animales hipofisectomizados⁵¹ y¹⁹ y que el empobrecimiento de glucógeno tisular no es simplemente debido a una defectuosa secreción de gluco-corticoides⁵², pudiendo añadirse como argumento más definitivo la observación de DE BODO²⁴ de la disminución de la sensibilidad a la insulina por la administración de hormona del crecimiento al perro hipofisectomizado. El déficit de esta misma hormona, cuya intervención en el metabolismo hidrocarbonado antes esquematizado (apartado II), debe ser de notoria influencia en el comportamiento de la regulación glucémica revelado en la prueba que analizamos, aunque en este momento no pueda señalarse con exactitud⁵³ sobre cuál—o cuáles—de los diversos factores que integran esta ecuación de homeostasis glucémica ejerce su acción directa o indirecta.

Finalmente, debe recordarse la posible importancia del factor antiinsulínico o inhibidor de la insulina, cuya presencia en el suero parece que tiene que ver con la hipófisis y adrenales⁵⁴: en la ratz hecha diabética por aloxana este inhibidor desaparece si al animal se le extirpan las hipófisis y las adrenales y se restaura de nuevo con la administración conjunta de extractos de ambas glándulas.

Para justipreciar el valor de esta prueba como recurso diferencial en la insuficiencia suprarrenal o panhipofisaria son de interés los casos que hemos agrupado en los resultados como

sospechosos de insuficiencia hipofisaria (F). En la enferma afecta de un síndrome espuiriforme (caso núm. 7) puede pensarse que la curva aplanada e hipoglucémica esté motivada por un defecto de absorción intestinal para la glucosa, admisible por los signos carenciales vitamínicos²⁷ que se añadían, y por una probable depleción glucogénica del hígado dada su alimentación precaria, sin que pueda excluirse además una lesión histológica del mismo como se ha visto en los desnutridos⁵⁵; no hay que olvidar, por otra parte, que en la esteatorrea idiopática la curva glucémica de tolerancia a la glucosa es característicamente aplanada⁵⁶ y el mismo comportamiento tiene la diuresis acuosa⁵⁷ y⁵⁸, lo que resta todo su valor como prueba funcional adrenal o hipofisaria al test de Robinson-Power que en esta enferma efectuamos. Sin embargo, en este caso, la evidencia clínica de una afectación endocrina hipófiso-gonadal (con déficit de gonadotrofinas y probable de hormona del crecimiento), aunque sea sólo consecuencia del proceso intestinal primario por su repercusión en el estado de nutrición—de lo que existen pruebas experimentales⁵⁹,⁶⁰ y⁶¹, clínicas⁶²,⁶³ y⁶⁴ y anatomopatológicas⁶⁵—, autorizan igualmente a pensar que este déficit funcional antehipofisario contribuya al resultado de la curva obtenida. En definitiva, en estas condiciones no tiene valor diferencial alguno.

Idéntica disyuntiva, y un razonamiento similar, son aplicables en principio a la enferma con anorexia mental (caso núm. 8), también con un retraso somático-estatural y ausencia de signos puberales. Aunque la disparidad entre la prueba de Thorn con adrenalina (anormal) y la misma con ACTH (normal), la intolerancia acuosa y la difícil recuperación de la hipoglucemia insulínica en los 90' en que pudo verificarse, pudieran abogar en favor de una insuficiencia hipofisaria, la evolución de esta enferma y el resultado—normal—de algunas de estas pruebas (como la de Engel-Scott), poco tiempo más tarde desestiman, a nuestro juicio, esta suposición, de acuerdo además con la experiencia clínico-terapéutica⁶⁶ y anatomopatológica⁶⁷.

El caso núm. 11, que pudiera interpretarse como un síndrome de adaptación, por la mejoría de su corea con el embarazo y con la terapéutica con ACTH, así como por la modificación de los test de Thorn con esta última, dió una primera curva que se proyecta en la zona normal de Engel-Scott, aunque muy aplanada, que se transformó después en un perfil absolutamente normal en mejor situación de la enferma, lo que no desdice tampoco de la sugerida interpretación. La juzgamos, sin embargo, muy aventurada y consideramos este caso para nuestra atención sin valor.

Estos tres casos ejemplifican las reservas que deben hacerse a esta prueba si se quiere hacer de ella un recurso diferencial para el diagnóstico de una hipofunción adrenal o hipofisaria.

VI

CONCLUSIÓN.

En resumen, pensamos que esta prueba de insulina endovenosa—glucosa oral (o prueba de Engel y Scott)—tiene un perfil glucémico suficientemente expresivo en los addisonianos y en la insuficiencia panhipofisaria—cuando estos cuadros están bien desarrollados—como para incorporarla al conjunto de test funcionales de que disponemos para su examen, constituyendo un valioso apoyo para su diagnóstico. Su estimación es de más precio si la difícil recuperación de la hipoglucemia insulínica que ella revela se confirma al repetirla en diferentes estadios evolutivos del mismo proceso o con su progresión empeora y se hace decididamente anormal si al comienzo fué dudosa.

Con la misma prueba en el mixedema se observa una tendencia a la recuperación de la hipoglucemia más lenta que en sujetos normales, tendencia que parece más acusada cuanto más profundo es el estado de hipotiroidismo. Ciertamente, en los casos más pronunciados, puede hallarse la misma imposibilidad de recuperación del valor basal que en la insuficiencia suprarrenal o hipofisaria, sugiriendo un déficit funcional de estas glándulas; un dato diferencial importante en esta circunstancia es que el tratamiento tiroxínico puede normalizarla, lo que no ocurrirá si la afectación primaria es suprarrenal o hipofisaria.

En fin, en la desnutrición sin rasgos de hipofunción endocrina o en enfermos desnutridos en que clínicamente es presumible una depresión funcional hipofiso-gonadal—síndrome de espuere, anorexia mental, etc.—puede asimismo obtenerse una curva de características iguales o similares a la de la insuficiencia suprarrenal o panhipofisaria, aunque se convierte con relativa facilidad en un perfil normal cuando la nutrición se corrige, siquiera sea parcialmente.

Tanto estos casos como los de mixedema pronunciado en que puede no alcanzarse tampoco la recuperación glucémica basal a los 90' de esta prueba, le restan valor absoluto como test diferencial para el diagnóstico de los enfermos afectados de enfermedad de Addison o de un panhipopituitarismo, como pretenden Engel y Scott. No obstante, su cotejo con otros test funcionales y sus posibles modificaciones con el tratamiento hormonal u otros ensayos terapéuticos, permiten en la mayoría de los casos, repitiendo la prueba, un deslinde definitivo.

En todo caso, independientemente de este margen diferencial, un tanto rígido, con que la han propuesto sus autores como un recurso más diagnóstico para estas endocrinopatías, tiene en su haber el darnos una información sobre un aspecto metabólico de dichos enfermos que supera al de otras pruebas más simples con el mismo fin.

RESUMEN.

Se efectúa un estudio de la regulación glucémica en algunos sujetos normales desde el punto de vista endocrino-metabólico y digestivo y en 17 enfermos, en su mayor parte endocrinos, valiéndose de la prueba de insulina endovenosa y carga oral de glucosa propuesta por ENGEL y SCOTT.

En los afectos de una insuficiencia suprarrenal o panhipofisaria bien desarrollada falta la recuperación glucémica al valor basal de partida o es sólo tangencial desde niveles hipoglucémicos, luego de la hipoglucemia insulínica, de acuerdo con lo afirmado por estos autores.

En los mixedematosos se observa una tendencia al aplanamiento de esta fase de recuperación de la curva, si se compara con los sujetos normales, que en algún caso de hipotiroidismo muy pronunciado transcurre igual que en las enfermedades anteriores. Similar conducta muestran algunos enfermos desnutridos, principalmente aquellos en que se asocian signos de una depresión funcional hipofiso-gonadal: también en ellos puede faltar la recuperación de la glucemia al valor basal. Por el contrario, en los hipogonadales puros el perfil glucémico de la curva no se desvía en nada de lo visto en sujetos normales, alcanzando el valor basal y superándole en el mismo plazo y cuantía que éstos.

Se discuten los factores que condicionan esta respuesta en cada grupo, y en vista de los resultados logrados se exponen algunas reservas al valor de esta prueba como test diferencial de la insuficiencia suprarrenal o panhipofisaria.

BIBLIOGRAFIA

1. HIMSWORTH, H. P.—Lancet, 1, 127, 1936.
2. VOLK, D. W., LAZARUS, S. J. y LOW, H.—Metabolism, 4, 10, 1955.
3. FRAZER, R. W., ALBRIGHT, F. y SMITH, P. H.—J. Clin. Endocrinol., 1, 297, 1941.
4. ENGEL, F. L. y SCOTT, J. L.—J. Clin. Invest., 29, 151, 1950.
5. SOMOGYI, M. A.—Fed. Proc., 7, 1,901, 1948.
6. DRURY, D. R., WICK, A. N. y MCKAY, E. M.—Am. J. Physiol., 163, 655, 1950.
7. SUTHERLAND, E. W. y CORI, C. F.—J. Biol. Chem., 188, 531, 1951.
8. VAN ITALLIE, T. B., MORGAN, M. C. y BOTT, L. B.—J. Clin. Endocrinol., 15, 28, 1955.
9. CANDELA, J. L. R.—Rev. Iby, 13, 97, 1955.
10. BARNES, R. M., MILLER, E. S. y BANG, G.—J. Biol. Chem., 140, 251, 1941.
11. CORI, C. F. y CORI, G. F.—J. Biol. Chem., 74, 473, 1927.
12. MACH, R. S., FAHRE, J., DUCKERT, A., BORTH, R. y DUCOMMUN, P.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 407, 1954.
13. a) PRUNTY, F. T. G., Mc SWINEY, R. R. MILLS, I. H. y SMITH, M. A.—Lancet, 2, 620, 1954.
b) KEKWICK, A. y PAWON, G. L. S.—Lancet, 2, 162, 1954.
14. ALTHAUSEN, T. L., ANDERSON, E. y STOCKHOLM, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 40, 324, 1939.
15. WELLS, D. D. y CHAPMAN, A.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 15, 503, 1940.
16. MIRSKY, I. A. y BRON-KAHN, R. H.—Am. J. Physiol., 117, 6, 1936.
17. ALTHAUSEN, T. L. y WARREN, C. K.—J. Clin. Invest., 16, 257, 1937.
18. HOUSSEY, B. A.—Brit. Med. J., 2, 505, 1951.
19. WELLS, D. D. y CHAPMAN, A.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 15, 493, 1940.
20. CORI (cit. YOUNG, F. G., en Lancet, 2, 945, 1948); véase también YOUNG, F. G., Lancet, 2, 1,167, 1951.
21. BORSTEIN, J., REID, E. y YOUNG, F. G.—Nature, 168, 903, 1951.
22. STADIE, W. C., HAUSGAARD, N., HILLS, A. G. y MARSH, J. D.—Am. J. Med. Sci., 218, 265, 1949.
23. FERNER, H.—Virchow's Arch., 319, 798, 1952.

24. DE BODO (cit. ed. Journ. Am. Med. Ass.), 150, 1.602, 1952.
25. HOUSSAY, B. A.—Fisiología humana, pág. 532. El Ate-neo. Buenos Aires, 1946.
26. SOSKIN, S. y LEVINE, R.—Metabolismo de los hidratos de carbono. Ed. Aguilar. Madrid, 1950.
27. RUSEE, R. S., y NASSET, E. J. Jr.—Nutrit., 22, 287, 1941.
28. a) GLATZEL, H.—Trat. de Medicina Interna, de G. y BERGMAN, y R. STAEHELIN, t. VII, pág. 663. Ed. Labor. Barcelona, 1945.
- b) ROBINSON, SHELTE y SMITH.—Arch. Int. Med., 68, 945, 1941 (cit. JIMÉNEZ DIAZ, C., en Algunos problemas de la Medicina Interna, pág. 253. Ed. Cient.-Méd. Madrid, 1944).
29. KEYS, A.—En Diseases of Metabolism, G. G. Duncan, pág. 591, 3.^a ed. Saunders. Philadelphia - London, 1952.
30. SATLAND, H. y LERMAN, J.—J. Clin. Endocrinol., 10, 1.401, 1950.
31. HUBBLE, D.—Lancet, 1, 1, 1955.
32. SEEHAND, M. L. y SUMMERS, V. K.—Brit. Med. J., 1, 1.214, 1952.
33. WHITHAKER, S. R. F. y WHITEHEAD, T. P.—Brit. Med. J., 2, 265, 1954.
34. SELYE, H.—Text-book of Endocrinology, pág. 733, 3.^a ed. Montreal, 1946.
35. MARAÑÓN, G.—Presse Méd., 23, 1.665, 1925.
36. CORI, C. F. y CORI, G. F.—Am. Rev. Biochem., 10, 151, 1941.
37. LONG, L. F., KATZMIN, B. y FRY, E. G.—Endocrinology, 26, 309, 1940.
38. SAMUELS, L. T., BUTTS, J. S., SCOTT, H. F. y BALL, H. A. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 35, 538, 1937.
39. MARAÑÓN, G. y FERNÁNDEZ NOGUERAS, J.—La enfermedad de Addison, págs. 101-103. Espasa-Calpe. Madrid, 1949.
40. DEL RÍO HORTEGA, P. (cit. MARAÑÓN, G., en 39).
41. CANADELL, J. M.—Suprarrenales, pág. 345. Ed. Cient.-Méd. Barcelona, 1953.
42. ZONDECK, H. (cit. MARAÑÓN, G., en 39).
43. WILSON, L. A.—Lancet, 1, 263, 1953.
44. HOUSSAY, B. A.—New Engl. J. Med., 214, 971, 1938.
45. RUSSELL, J. A.—Physiol. Rev., 18, 1, 1938.
46. WYNN, V. y GARROD, O.—Brit. Med. J., 2, 564, 1951.
47. SEEHAND, H. L.—Helv. Med. Acta, 22, 324, 1955.
48. SUMMERS, V. K. y SEEHAND, H. L.—Brit. Med. J., 2, 563, 1951.
49. ALTHAUSEN, T. L.—Essays in Biology, pág. 11. Berkeley University of California Press, 1944.
50. LUFT, R., OLIVECRONA, U., VON EULER, IKKOS, D., LJUNGPAN, H., NILSSON, L. D., SEKKENES, J., SJOGREN, B. y WASCHESKY, H. S.—Helv. Med. Acta, 22, 338, 1955.
51. WELLS, D. D. y KENDALL, E. C.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 15, 493, 1940.
52. SELYE, H. (en ref. 34, pág. 236).
53. SÁNCHEZ AGESTA, A.—Rev. Clin. Esp., 57, 143, 1955.
54. BORNSTEIN, J. y PARCK, C. R. (cit. OVEN, S. y HORLOCK, D., en Lancet, 2, 583, 1955).
55. LAMY, M., LAMOTTE, M. y LAMOTTE-BERILLON.—La Denutrition. G. Doin y Cie. París, 1948.
56. FRIEDLANDER, P. H. y GARVY, V.—Brit. Med. J., 2, 809, 1955.
57. WOLLAEGER, E. E. y SCRIBNER, B. H.—Gastroenterology, 19, 224, 1951.
58. TAYLOR, W. H.—Clin. Sci., 13, 239, 1954.
59. MADDOCK, W. G. y HELLER, C. G.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 66, 595, 1947.
60. LI, C. H., EVANS, H. M. y SIMPSON, M. E.—Endocrinology, 44, 71, 1949.
61. D'ANGELO, J. A.—Endocrinology, 48, 341, 1951.
62. SYDENHAM, A.—Brit. Med. J., 2, 152, 1946.
63. JACOBS, E. C.—J. Clin. Endocrinol., 8, 227, 1946.
64. PER HELLVEG-LARSEN, KIELER, J. y THYGESEN, P.—Acta Med. Scand., t. 144. Supl. 279, pág. 199.
65. UHLINGER, E. y LAMY y cols.—(Cit. en 64).
66. PANCONI.—Helv. Med. Acta, 22, 381, 1955.
67. SILBERMAN, R.—E.—Schweiz. Med. Wschr., 85, 530, 1955.

SUMMARY

A study of blood sugar regulation was carried out on some normal subjects and on 17 patients, most of them suffering from endocrine disturbances, from the endocrino-metabolic and digestive standpoints with the aid of the curve following endovenous administration of insulin and "loading" doses of glucose by mouth, as described by Engel and Scott.

In patients with full-blown adrenal insufficiency or panhypopituitarism blood sugar did not return to previous basal levels or approached them gently after insulin hypoglycaemia, as has been pointed out by those writers.

In cases of myxoedema a tendency was found to a flat plateau in the recovery stage of the curve, as compared with that of normal subjects. In some cases of extremely marked hypothyroidism the curve followed the same course as in the the above-mentioned conditions. A similar curve was found in some patients with undernutrition, especially when signs of hypophysiogonadal functional deficiency were associated: in such cases the blood sugar levels may likewise fail to return to normal. In contrast, the form of the blood sugar curve was not in the least different from that seen in normal subjects, in pure cases of hypogonadism: it reached the basal level and rose above it in the same period of time and to the same extent as in normal subjects.

The factors conditioning such responses in each group are discussed. In view of the results attained, the value of these procedures as differential tests in adrenal insufficiency or panhypopituitarism should be assessed with caution.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einigen normalen Personen und bei siebzehn, im Grossteil an innersekretorischen Störungen leidenden Patienten, wird die Regulierung des Zuckerspiegels vom Standpunkt der inneren Sekretion, des Stoffwechsels und der Verdauung aus, mittels der von Engel und Scott vorgeschlagenen intravenösen Insulinkurve und oraler Zuckerbelastung studiert.

Bei einer Nebenniereninsuffizienz oder einem gut entwickelten Hypopituitarismus kommt es tatsächlich, wie die erwähnten Autoren hinviesen, zu keiner Wiederherstellung der Ausgangswerte des Zuckerspiegels, nach der vom Insulin verursachten Hypoglykämie, und nur zu Berührungspunkten, welche von einem niederen Zuckerspiegel ausgehen.

Beim Myxödem beobachtet man, im Vergleich zu normalen Personen, eine Abflachung im Stadium des Wiederanstieges der Kurve, und bei gewissen Fällen von sehr ausgeprägten Hypothyreoidismus verläuft die Kurve wie bei den vorher erwähnten Erkrankungen. Gewisse unterernährte Patienten weisen dieselbe Tendenz auf, hauptsächlich diejenigen bei welchen der Zustand mit einer funktionellen Depression Hypophyse-Gonaden verbunden ist: bei diesen Personen kann ebenfalls die Wiedererlangung der Grundwertes des Zuckerspiegels ausbleiben. Im Gegensatz zu diesen, weicht der glykämische Profil der Kurve, bei Personen mit echter Hypofunktion der Gonaden, nicht im geringsten von demjenigen normaler Personen ab, wobei nicht nur der Ausgangswert in der selben Zeit und im selben Ausmass erreicht wird, sondern sogar überschritten wird.

Es werden die Faktoren besprochen, durch welche diese Wirkung in jeder einzelnen Gruppe zustande kommt und angesichts der erzielten Ergebnisse wird dem Wert dieser Probe als

Differenztest der Nebenniereninsuffizienz oder der Hypopituitarismus, einige Zurückhaltung entgegengebracht.

RÉSUMÉ

On étudie la régulation glycémique chez quelques sujets normaux, au point de vue endocrino-métabolique et digestif, et chez 17 malades, la plupart endocrins, au moyen de la courbe d'insuline endoveineuse et charge orale de glucose, proposée par Engel et Scott.

Parmi les effets d'une insuffisance surrénale ou panhypophysaire bien développée, il manque la récupération glycémique à la valeur basale de départ, ou ce n'est que tangentiel à des niveaux hypoglycémiques, après l'hypoglycémie insulinaire, d'accord avec ce que confirment ces auteurs.

Chez les myxoedémateux on observe une tendance à l'aplanissement de cette phase de récupération de la courbe, si on compare avec les sujets normaux qui, dans certains cas d'hypothyroïdisme très prononcé, se conduit de la même façon que dans les maladies antérieures. Une conduite semblable se présente chez certains malades par dénutrition, principalement chez ceux où il s'associe des signes de dépression fonctionnelle hypophyso-gonadale; chez eux, il peut manquer également la récupération de la glycémie à la valeur basale. Par contre, chez les hypo-gonadaux purs, le profil glycémique de la courbe ne se dévie en rien de ce qui se voit chez les sujets normaux, arrivant et dépassant la valeur basale dans le même délai et quantité que ceux-la.

On discute les facteurs qui conditionnent cette réponse dans chaque groupe et, comme conséquence des résultats obtenus, on expose certaines réserves quant à la valeur de cette preuve, comme test différentiel de l'insuffisance surrénale et panhypophysaire.

son superponibles a los que aparecen tras la ablación total del tiroides, bien conocidos desde hace tiempo, ya que la fisiología de esta glándula se ha estudiado originariamente en función de los estados de hiper e hipofunción surgidos espontáneamente en el animal o en la especie humana, o provocados, respectivamente, por los extractos tiroideos o la extirpación de la glándula.

En un principio, los experimentos productores de hipofunción dieron lugar a confusiones debido a que simultáneamente se destruían las paratiroides, glándulas que entonces se ignoraban, pero posteriormente el progreso de la cirugía hizo posible estudiar las alteraciones puras de la supresión del tiroides al respetar las paratiroides en la vaina dorsal, realizándose las observaciones en distintos animales y en el hombre. Ya desde entonces se ha podido evidenciar que los efectos de esta supresión glandular no son iguales en todas las especies, variando también según las edades.

Disminuye la velocidad del crecimiento, o incluso queda detenido, si la extirpación tuvo lugar antes de finalizada la maduración del esqueleto, sumándose a la inmadurez la cortedad, ya que el cartilago de conjunción crece deficientemente retrasándose la soldadura de las epífisis, aunque la insuficiencia de crecimiento en longitud no es lo más característico del déficit tiroideo, pues la hipófisis se hiperfunciona previa hiperplasia, salvando en parte este defecto, por lo que el rasgo sobresaliente es la inmadurez del esqueleto.

Esta falta de madurez la seguimos observando en los aspectos más variados; así, vemos la incapacidad de llegar a la pubertad, la supresión de la metamorfosis en los anfibios, etc.

En la especie humana, el nivel mental puede quedar detenido a la altura alcanzada en el momento de la ablación glandular, produciéndose años después un fronterizo mental o incluso un imbécil.

En el adulto, el fenómeno más característico, que tampoco falta en las demás edades, es el descenso del metabolismo basal desde un 25 a un 40 por 100, traduciendo una disminución de la actividad general del organismo que llega hasta el metabolismo celular, comprobándose cómo los tejidos extirpados a un animal tiroidectomizado consumen menos oxígeno que los procedentes de animales normales.

Esta disminución del metabolismo general se refleja en todos los órganos y sistemas; no en vano el tiroides fué comparado clásicamente al fuelle que aviva la hoguera de las combustiones orgánicas y la tiroxina a una especie de "mordiente" para los tejidos, que impregnados por ella son más efectores para los diferentes catalizadores biológicos.

Así, vemos traducirse este descenso del metabolismo en la temperatura corporal produciendo hipotermia; en la tolerancia para los hidratos de carbono, dando lugar a hiperglucemia

LAS SECUELAS DE LA TIROIDECTOMIA SUBTOTAL (*)

A. ORTEGA A.-VILLAYERDE.

Ex Médico Interno de la Clínica Universitaria
del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

(Gijón).

Esta técnica de la extirpación tiroidea es cronológicamente posterior a la tiroidectomía total y supone un avance en el sentido de aminorar los trastornos tireoprivos en intensidad y en frecuencia. No obstante, dichos fenómenos

(*) Comunicación presentada al último Congreso Luso-Español de Endocrinología.