

WIGGERS, C. J.—Modern Aspects of Circulation in Health and Disease. Lea and Febiger, Philadelphia, 1923.  
WIGGERS, C. J.—Fisiología normal y patológica. Edit. España-Calpe. Madrid, 1949.  
ZOOB, MAX.—Brit. Heart J., 16, 391, 1954.

### SUMMARY

The method used for recording the E. P. C. G. is described. The results attained in M. S., M. I. and I. S. in well compensated patients in sinus rhythm are described.

The E. P. C. G. of M. S. shows no patent morphological deviation from normal. In the presence of high-grade mitral insufficiency, isolated or associated, the E. P. C. G. shows morphological changes which are not seen in the normal tracing or in M. S. These are ascribed to systolic regurgitation which is essentially expressed by a rise in the tracing from c to v and by a deep descent "in a cascade" of the same after the apex v.

The situation, significance and origin of the v wave, whose apex precedes the opening of the mitral valve both in normal and mitral subjects, are discussed.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Methode zur Erlangung eines E. P. C. G. beschrieben und die Ergebnisse bei M. S. sowie M. I. und I. S. in gut kompensierten Kranken mit Sinusrhythmus besprochen.

Bei Mitralstenosen weist der E. P. C. G. keine deutlichen morphologischen Veränderungen im Vergleich zur normalen Kurve auf. Wenn eine bedeutende Mitralinsuffizienz besteht, sei es

nun alleine oder kombiniert, so werden morphologische Veränderungen beobachtet, die man im normalen E. P. C. G. oder bei Mitralstenosen nicht zu sehen bekommt. Diese Veränderungen werden der systolischen Regurgitation zugeschrieben, welche hauptsächlich ein einem Anstieg der Kurve von c bis v und nach Erreichen der Spitze von v in einem steilen Abfall "in Kaskade" zum Ausdruck kommt.

Es werden Stellung, Bedeutung und Ursprung der v-Zacke besprochen, deren Spitze bei normalen Personen, sowie bei Mitralstenose der Öffnung der Mitralklappe vorangeht.

### RÉSUMÉ

On décrit la méthode utilisée pour l'obtention du E. P. C. G. et on expose les résultats obtenus dans le S. M. et dans la I. M. et S. I. chez des malades bien compensés et sous rythme sinusal. Le E. P. C. G. de la S. M. ne présente pas de variations morphologiques visibles vis à vis du normal. En présence d'une insuffisance mitrale considérable, seule ou associée, le E. P. C. G. montre des modifications morphologiques inédites dans le normal et dans la S. M. On les attribue à la régurgitation systolique, qui se traduit fondamentalement par une élévation du tracé de c à v et par une descente profonde "en cascade" de celle-ci après le vertex de v.

On discute la situation, la signification et l'origine de l'onde v dont le vertex précède à l'ouverture de la valvule mitrale, aussi bien dans les normaux que dans les mitraux.

## NOTAS CLINICAS

### ACROMEGALIA Y DIABETES

#### *Comentarios sobre un caso (\*)*

J. C. DE OYA, M. AGUIRRE y J. MEJÍA BATLLE.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Clínica de la Concepción, Madrid.  
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El estudio de los casos de acromegalia que además presentan una diabetes siempre ha despertado vivo interés por los problemas que suscitan sobre las influencias endocrinas en la génesis y evolución de la diabetes. Es bien conocido que con la inyección de extractos de hipó-

fisis anterior HOUSSAY y YOUNG<sup>1</sup> y <sup>2</sup> han podido producir en los distintos animales de experimentación cuadros de diabetes. YOUNG señaló que tras la administración continuada de extractos anterohipofisarios en el perro y en el gato se producían una serie de alteraciones inmediatas (disminución de la sensibilidad a la acción hipoglucemiante de la insulina, balance de nitrógeno positivo, aumento de peso, etc.) que denominó "diabetes idiohipofisaria". Pero anteriormente, si las inyecciones de los extractos habían durado suficiente tiempo, al suspenderlas, los animales se hacían diabéticos permanentemente: era la "diabetes metahipofisaria", que por cursar con hiperglucemia, glucosuria, cetosis, etc., se ha querido equiparar a la diabetes espontánea de la clínica humana.

(\*) Presentado al III Congreso Nacional de Medicina Interna. Madrid, junio 1958.

Estos trabajos antiguos se han reconsiderado en tiempos recientes con extractos de lóbulo anterior más purificados con nuevas técnicas y se ha podido demostrar que en la acción diabética de la hipófisis puede intervenir, en efecto, la hormona de crecimiento, como pensaban los anteriores autores; pero, además, también lo hacen otros factores: el ACTH, la prolactina y menos probablemente el cuestionable factor que intervendría sobre la actividad de la hexoquinasa, que algunos<sup>3</sup> denominan "factor Cori", que podría no ser ni la hormona de crecimiento ni el ACTH.

Ahora bien, el papel que los principios de la hipófisis, diabéticos en los animales de experimentación y también en el hombre, puedan jugar en la diabetes mellitus de la clínica es un problema del máximo interés que puede condensarse en esta pregunta: ¿Existe en la clínica la diabetes metahipofisaria?

Recientemente hemos observado un enfermo con acromegalia que presentaba una diabetes de gran intensidad cuyo estudio nos parece puede ser una contribución a este problema que planteamos.

Enfermo J. R. S., de treinta y cuatro años. Ingresó en nuestro Servicio (Estación 3.<sup>a</sup>) el 16 de noviembre pasado. Refería que desde hace dos años no puede ver los objetos situados a su lado derecho y asimismo tiene tendencia a desviarse hacia el lado derecho al caminar. En noviembre de 1956 le aparece un apetito voraz y sed intensa que le obligaba a beber hasta 18 litros de agua diarios, orinando, naturalmente, una cantidad equivalente. Le hicieron entonces una determinación de glucosa en la orina y le encontraron 140 gr. por 1.000 c. c. Esto supone una eliminación de glucosa superior a los 2.000 gramos por día (!).

Por esta fecha, sus familiares empezaron a notar que sus facciones se deformaban, la cara se le hinchaba y las manos y los pies le crecían; no podía ponerse sus guantes ni los zapatos y se encontraba además muy flojo y siempre cansado. Lo trataron con unas sesiones de radioterapia sobre el cráneo con lo que mejoró algo, pero solo transitoriamente. Más tarde reaparecieron sus molestias y hasta su ingreso continuó con mucha sed y apetito, poliuria de 5-8 litros diarios y gran decaimiento general. Está siempre muy triste y habla muy poco; ha notado disminución de la libido. Nunca ha tenido, desde que empezó esta enfermedad, dolor de cabeza.

En la exploración era un típico acromegálico; su talla era normal con discreta cifosis dorsal, piel gruesa y pálida con pliegues horizontales en la frente marcados; no hipertricosis ni pigmentaciones anormales en la piel. Gran prominencia de arcos ciliares y de pómulos; nariz y labios muy abultados; pies y manos con dedos gruesos, en paleta. Lengua grande y pálida. En el resto de la exploración no hay nada de relieve que señalar. Tensión arterial, normales.

En los exámenes complementarios: No tiene anemia; recuento y fórmula leucocitarios, normales. Velocidad de sedimentación normal. La glucemia a su ingreso era de 3,04 gr. por 1.000 c. c. Orina: Densidad, 1.040 con 50 gramos de glucosa y diuresis de veinticuatro horas de 3 litros. Acetona, ++. La prueba de Engel arrojó los siguientes resultados: 2,98, 3,15, 3,55, 3,98, 3,64 y 3,26 gramos por 1.000 c. c.

Quedan gráficamente representados en la figura 1, donde se comparan con la curva de un diabético pancreático.

En la radiografía lateral de cráneo: Gran neumatización de los senos frontales y aumento muy marcado del

tamaño de la silla turca con aplastamiento del seno esfenoidal y adelgazamiento y desplazamiento intenso de las clinoides posteriores. Tenía, pues, un gran tumor hipofisario.

El examen oftalmológico (doctor G. LEOZ): Fondo de ojo, normal. En la campimetría se objetiva una "hemianopsia homónima completa derecha".

La prueba de Thorn (25 mg. de ACTH intravenoso en infusión continua durante ocho horas en solución salina en dos días consecutivos) demostró ya cifras muy altas en las basales de 17-cetoesteroides (31,4 mg.) y especialmente de 17-hidroxiesteroides (22,5 mg.). Después del ACTH (gráfica 2) los hidroxiesteroides se elevan a 63,5 miligramos el primer día y hasta 88,4 mg. (!) el segundo día (doctores VIVANCO y HERNANDO). Se le instauró un régimen de 1.700 calorías y 150 gr. de hidratos de carbono y con dosis diarias de insulina Novo Lenta, alrededor de 70 unidades, se logró al cabo de varios días compensar su situación metabólica.

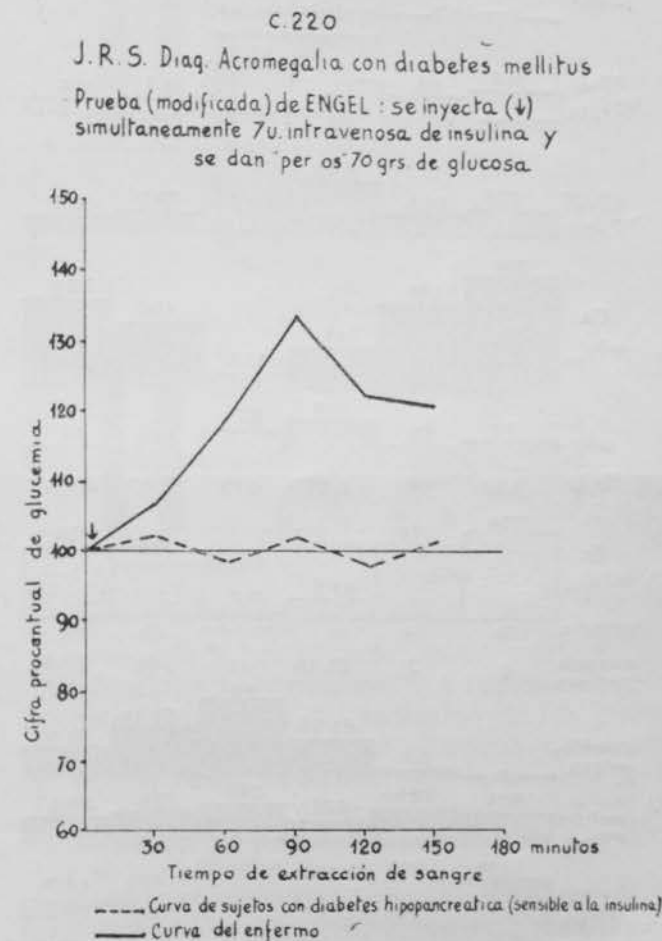


Fig. 1.

Desde un punto de vista clínico, llamaba la atención en este enfermo que el defecto del campo visual fuese una hemianopsia homónima en vez de la más habitual hemianopsia bitemporal de los tumores de hipófisis; esto, unido a que a pesar de la enorme alteración de la silla turca en la radiografía de cráneo y, por consiguiente, del gran tamaño del adenoma, el enfermo nunca había tenido la tan frecuente cefalea en ambas sienas o en las regiones retroorbitarias, etcétera, nos hizo pensar que el adenoma hipofisario con toda probabilidad se había hecho muy pronto extraselar (de ahí la ausencia del "dolor pituitario") y, además, su crecimiento debería



ser en dirección hacia atrás, y afuera de la silla, para afectar principalmente a la cintilla óptica y no al quiasma.

Por el gran tamaño del tumor, la afectación del campo visual, la intensidad de la diabetes y la escasa respuesta a la radioterapia se decidió fuese explorada quirúrgicamente la región hipofisaria con el propósito de practicar, si fuese factible, una hipofisectomía.

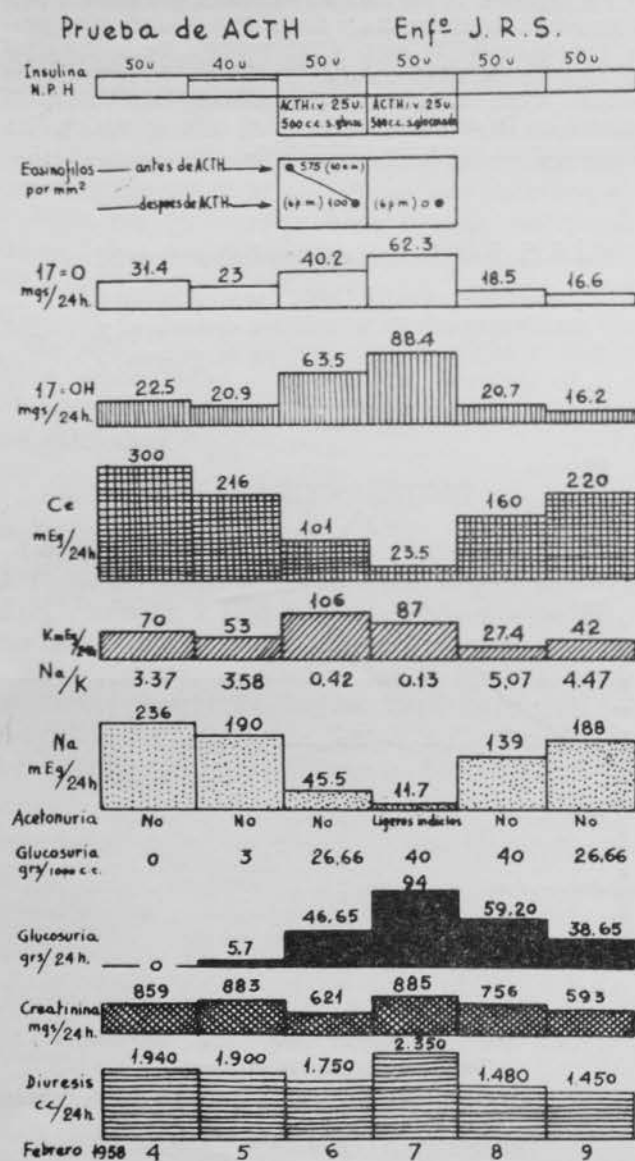


Fig. 2.

En el Servicio de Neurocirugía (doctor OBRADOR) le practicaron una arteriografía por la carótida primitiva izquierda que fué poco demostrativa. En una ventriculografía se vió cómo la parte anterior del III ventrículo estaba desplazada hacia la izquierda. En la intervención quirúrgica se comprobó la presencia de un gran tumor grisáceo en la región del quiasma que se extendía hacia el lado izquierdo del mismo y hacia atrás; comprimía el tracto óptico por debajo y lo reducía a una cinta ancha que en parte cubría al tumor. Se incindió la cápsula y se tomaron algunos trozos para biopsia. Se decidió no proseguir el intento de extirpación del adenoma, ya que la vía de ataque del mismo era sumamente pequeña y difícil y estaba limitada por estructuras tan importantes como las arterias carótida y cerebral anterior, por un lado, y por la cintilla óptica, por otro.

El estudio histológico (doctor MORALES PLEGUEZUELO) señala se trata de un adenoma de preferencia eosinófilo en el que existen anisocitosis, algunas células multinucleadas, otras dismórficas con núcleos grandes y alguna cavidad de tipo glandular; no se vieron mitosis.

El enfermo toleró perfectamente la craneotomía y dispusimos su estudio metabólico dividiendo el día en periodos de cuatro horas para poder controlar las posibles variaciones postoperatorias, pero nos quedamos sorprendidos al ver que la glucemia descendió a 1.41 gramos por 1.000 c. c. y la glucosuria fué de 0. Se le suspendió la insulina, y el segundo día, después de la intervención con 100 gr. de hidratos de carbono en su dieta, siguió sin glucosuria, con 1.5 gr. de glucemia. A partir del tercer día la glucosuria reaparece (61.7 gr. en las veinticuatro horas); el cuarto día ya tiene 122 gr. de glucosuria total con dieta de 1.000 calorías y 100 gr. de hidratos de carbono. En días sucesivos la situación clínica sigue siendo muy satisfactoria, pero la diabetes vuelve al mismo grado que antes de la intervención. Las glucemias oscilan entre 3 y 3.5 gr. por 1.000 c. c. y con 95 unidades de insulina NPH Alter la glucosuria era todavía de 48 gr.

Posteriormente se le inició por el doctor ALBERT la radioterapia de la hipófisis. Rápidamente la diabetes empezó a decrecer; a los seis días de tratamiento hay que disminuir la insulina, ya que la glucosuria era 0. Tres días más tarde, con 30 unidades de insulina NPH, sigue sin glucosuria; a partir de este momento se le suspende definitivamente la insulina y sigue sin glucosuria con glucemia de 1.24 gr. A los dieciséis días de iniciar la radioterapia se le pasa a la dieta basal de la clínica, rica en hidratos de carbono. Al mes se la da de alta (figura 3). Recibió 7.800 r. piel en tres campos: temporales derecho e izquierdo y frontal anterior. Se encuentra muy bien, ha desaparecido la sed, tiene un apetito normal, su diuresis es normal y sigue sin glucosuria. Llama mucho la atención el que se inicia un cambio en los rasgos de su cara, que pierde gran parte del carácter acromegálico por modificación del turgor y espesor de las partes blandas. No se objetivan, por el contrario, alteraciones en las manos, en los pies ni en la lengua.

#### COMENTARIOS.

Entre los múltiples aspectos de gran interés de este enfermo, sólo queremos brevemente destacar los siguientes: Parece seguro que gran parte de la acción diabetógena de la hiperfunción del lóbulo anterior de la hipófisis en la acromegalia se debe a la hormona de crecimiento. Con extractos muy purificados<sup>4</sup> se obtienen las mismas alteraciones histológicas en el páncreas de los animales inyectados (desgranulación de las células beta, hialinización, degeneración hidrópica) con disminución del contenido de los mismos en insulina<sup>5</sup>, así como de la tolerancia a los hidratos de carbono, que se habían señalado con los preparados crudos que podrían contener otros factores posteriormente descubiertos. Esta acción diabetógena comprende una serie de efectos muy discutidos (acción anti-insulina, glicostática, glicotrópica, etc.) que naturalmente no vamos a analizar aquí. En el hombre, y más concretamente en un caso de diabetes humana, KINSELL y cols.<sup>6</sup> han visto cómo la glucemia, la glucosuria y la cetonuria aumentaban cuando inyectaban un preparado muy purificado de hormona de crecimiento.

Ahora bien, no puede descartarse que además de este factor intervenga en sentido diabetógeno

no el ACTH. Las suprarrenales suelen estar aumentadas de volumen en la acromegalia—a veces con formaciones adenomatosas de la corteza—; la producción de 17-hidroxiesteroides se señala aumentada, como en nuestro enfermo, que ya basalmente tenía una cifra altísima y, después del estímulo de las suprarrenales por el ACTH, se elevaron de manera muy considerable, demostrando una gran hiperactividad suprarrenal.

La diabetes producida por el ACTH o por los esteroides corticales (diabetes esteroidea) ha sido demostrada en la rata<sup>7</sup> y en el cobaya<sup>8</sup> y

por su efecto estimulante de la formación de hidratos de carbono a expensas de acelerar la neoglucogénesis a partir de materiales no hidrocarbonados. Recientemente, HENNEMAN y BUNKER<sup>15</sup> observan en 16 enfermos con síndrome de Cushing, y en 11 sujetos normales tratados con 17-hidroxiesteroides, un acúmulo de lactato y de piruvato en sangre venosa con disminución de fósforo inorgánico del suero. Sugieren que estos cambios se deben a un efecto inhibidor directo de los 17-hidroxiesteroides sobre la oxidación del piruvato a  $\text{CO}_2$  y acetilcoenzima A, con lo que se acumularían el pirúvico y el láctico. No

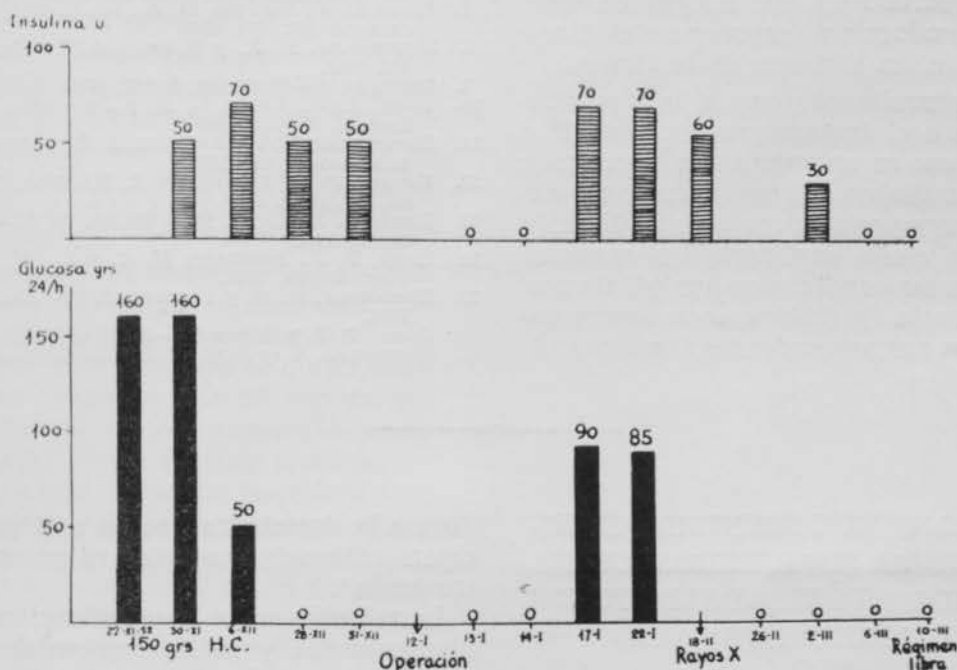


Fig. 3.

son relativamente resistentes el perro y el gato. En la rata<sup>9</sup> no se obtiene la diabetes esteroidea si los animales están en ayunas y su aparición se favorece por la alimentación forzada de los mismos. En el hombre ha sido repetidamente comunicada la aparición de hiperglucemia y glucosuria tras tratamientos con ACTH o cortisona<sup>10, 11 y 12</sup>. En la diabetes esteroidea experimental destacan: a) La tendencia a la resistencia a la insulina. b) Un balance intensamente negativo en nitrógeno. c) La ausencia de glucosuria durante el ayuno; y d) La reversibilidad de la diabetes cuando se suspende la administración de la hormona. INGLE y cols.<sup>13</sup> demostraron que la diabetes esteroidea se obtenía en la rata normal por inyecciones frecuentes de ACTH; este efecto no se obtenía en las ratas suprarrenalectomizadas, demostrando que la acción diabética del ACTH se media a través de los esteroides corticales<sup>14</sup>.

Acerca del mecanismo íntimo de esta acción diabética parece en el momento presente que no es como propusieron PRICE y cols. a través de su acción inhibidora sobre la frenación que los extractos hipofisarios ejercen sobre la actividad hexoquinasa y posiblemente tampoco sólo

intervendría sobre el ciclo oxidativo de Krebs, que funcionaría normalmente a expensas de elementos resultantes del recambio de las grasas o especialmente del de las proteínas, que incluso podría estar acelerado bajo la influencia de estas hormonas al estar bloqueada, al nivel de la oxidación del pirúvico, la utilización a expensas de los hidratos de carbono.

Un carácter distintivo fundamental entre la diabetes esteroidea y la diabetes espontánea de la clínica, además de estas diferencias metabólicas que acabamos de señalar, estriba en la reversibilidad de aquella en la mayoría de los casos al suspender la administración de las hormonas o tras la suprarrenalectomía en los enfermos de Cushing con tumor suprarrenal. En nuestro caso fué sumamente llamativa la normalización de su situación metabólica inmediatamente después de la intervención quirúrgica. Lo interpretamos como consecuencia posiblemente de un estado de insuficiencia o de "estupor" hipofisario transitorio consecutivo al trauma operatorio (biopsia, aspiraciones, etc.) sobre esta glándula. Esto nos inclinó a pensar que la diabetes, a pesar de su intensidad y duración de más de dos años, podría regresar si lográbamos



anular la hiperfunción hipofisaria. Ello fué conseguido de manera muy brillante con la radioterapia de la hipófisis.

La regresión de la diabetes en la acromegalia ha sido señalada, además de como en nuestro caso, por la radioterapia, por el tratamiento continuo con estrógenos y en alguno de manera espontánea, como en el de ALMY y SHORR<sup>16</sup> después de una meningitis basilar. Este carácter de reversibilidad total del trastorno metabólico hidrocarbonado es una grave objeción a la tesis de la diabetes metahipofisaria humana y distingue a estas formas de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que surgen en diferentes procesos endocrinos (suprarrenales, tiroideos) de la auténtica diabetes de la clínica.

Es posible, naturalmente, que si la hiperfunción hipofisaria o el tratamiento con ACTH o con cortisona recae en un sujeto con disposición genética para la diabetes, pueden entonces actuar como factores peristáticos o de realización (JIMÉNEZ DÍAZ) y ello explicaría los casos de diabetes vera en las condiciones que señalamos, la mayor incidencia de diabetes con acromegalia en los sujetos con antecedentes familiares de

diabetes<sup>17</sup>, etc. Pero en el sujeto sin esa disposición diabética, la perturbación hidrocarbonada, aunque sea tan intensa y de larga duración como en este caso que presentamos, puede regresar de manera total cuando se corrige la hiperfunción hipofisaria.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HOUSSAY, B. A., BIASOTTI, A. y RIETTI, C. T.—Comp. Red. Soc. de Biol. Paris, 111, 479, 1932.
2. YOUNG, F. G.—Biochem. J., 32, 513, 1938.
3. MCCULLAGH, E. P.—Diabetes, 5, 223, 1956.
4. YOUNG, F. G.—Lancet, 11, 955, 1948.
5. ANDERSON, E. y LONG, J. A.—Endocrinology, 40, 93, 1947.
6. KINSELL, L. W., BALCH, H. E. y MICHAELS, G. D.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 83, 683, 1953.
7. INGLE, D. J., WINTER, H. A., LI, C. H. y EVANS, H. M.—Science, 101, 671, 1945.
8. HAUSERBERGER, F. X. y RAMSAY, A. J.—Endocrinology, 53, 423, 1953.
9. INGLE, D. J.—Diabetes, 5, 187, 1956.
10. CONN, J. W., LOUIS, L. H. y JOHNSTON, M. W.—J. Clin. Invest., 28, 775, 1949.
11. ZIMMERMAN, H. J., PARRISH, A. E. y ALPERT, L. K.—Metabolism, 2, 424, 1953.
12. BISHOP, P. M. F. y GLYN, J. H.—Proc. Roy. Soc. Med., 45, 168, 1952.
13. INGLE, D. J., LI, C. H. y EVANS, H. M.—Endocrinology, 39, 32, 1946.
14. INGLE, D. J., PRESTRUD, M. C. y LI, H. M.—Endocrinology, 43, 202, 1948.
15. HENNEMAN, D. H. y BUNKER, J. P.—Am. J. Med., 23, 34, 1957.
16. ALMY, T. P. y SHORR, E.—J. Clin. Endocrin., 7, 455, 1947.
17. COGGESHALL, C. y ROOT, H. F.—Endocrinology, 26, 1, 1940.

### HIPERTENSION, HIPOSTENURIA E HIPERCALCARIURIA SIN HIPERCALCEMIA EN EL PERIODO POSTPARALITICO DE LA POLINEURITIS (\*)

M. GARRIDO e I. VEGA.

Hospital Provincial de Almería.  
Departamento de Medicina Interna.

Una curiosa forma de hipertensión nefrógica reversible es aquella que se desarrolla en ciertos sujetos sometidos a inmovilización durante un prolongado período de tiempo por diversas causas, y especialmente por afecciones del sistema nervioso, que cursan con parálisis más o menos extensas.

El síndrome, descrito hace ya años por ALBRIGTH y cols. como pseudohiperparatiroidismo en chicos que después de parálisis o fracturas desarrollaban cambios metabólicos complejos, incluyendo osteoporosis, hipercalcariuria, hipercalcemia e insuficiencia renal con hipostenuria<sup>1</sup>, fué la base para un ulterior reconocimiento de este cuadro en adultos, también con parálisis extensas, y la adición de hipertensión o encefalopatía hipertensiva en algunos otros<sup>2</sup>.

El porqué unos individuos desarrollan este síndrome cuando se les inmoviliza y otros no, es un tanto desconocido, y si sólo es la falta de fuerzas a que se encuentra sometido normalmente el esqueleto por los músculos lo que con-

duce a la desmineralización o si también participan influencias neurales es un campo de controversia<sup>3</sup>.

La relación entre la movilización de calcio, la hipercalcemia y la hipercalcariuria con la insuficiencia renal y la hipertensión renal de estos pacientes es un tanto oscura. Así, por ejemplo, no hace falta hipercalcariuria ni desmineralización ósea en el síndrome alcali-leche, de BURNET, para que exista hipertensión renal con insuficiencia. Esta es precisamente la base clínica de un distingo entre el síndrome en cuestión y el hiperparatiroidismo<sup>4</sup>. De otro lado, una hipercalcariuria mantenida sin hipercalcemia ostensible puede originar una litiasis renal sin hipertensión ni insuficiencia<sup>5</sup>. Pero este último tipo de trastorno metabólico puede también engendrar hipertensión, hipostenuria e insuficiencia renal en otros casos.

El siguiente es un caso de hipertensión temporal con hipostenuria, hipercalcariuria e insuficiencia renal en una niña de nueve años con motivo de una cuadriplejía y diplopía determinada por una polineuritis (Guillain-Barre) de varias semanas de duración con regreso completo del cuadro neurológico y parcial del trastorno metabólico sin hipercalcemia ostensible.

La enferma fué seguida, durante siete semanas (gráfica 1), en la clínica a donde llegó después de cuatro semanas del comienzo agudo de su enfermedad y de parálisis completa en cama. La existencia de una hipertensión a su ingreso de 180/130, en una niña de su edad, con cifras

(\*) Comunicación presentada por uno de nosotros (M. GARRIDO) al IV Congreso Nacional de Medicina Interna.