

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

El test de la metopirona en la clínica endocrinológica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Octavio L. Rodriguez Doreste

Madrid, 2015

f. 51.427

TA 477

Tesis doctoral

EL TEST DE LA METOPIRONA EN LA CLINICA

ENDOCRINOLOGICA

Por OCTAVIO L. RODRIGUEZ DORESTE

Ponente: Dr. M. Díaz Rubio,



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315023375

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
I - EXPLORACION DE LAS FUNCIONES ANTE-HIPOFISARIAS .	1
A) Estudio de las estimulinas hipofisarias...	2
B) Estudio del sistema hipófisis córtico-supra rrenal	20
II - EL TEST DE LA METOPIRONA : SUS FUNDAMENTOS Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO	43
A) Acción de la metopirona en la biosíntesis de los esteroides córtico-suprarrenales ..	44
B) Acción de la metopirona en la secreción hi pofisaria de A. C. T. H.	53
C) Utilidad en el diagnóstico del test de la metopirona	58
III - ANTECEDENTES EN EL EMPLEO DE LA METOPIRONA COMO TEST DIAGNOSTICO	61
IV - MATERIAL Y METODO	76
A) Material	77
B) Método	83
V - RESULTADOS	93
A) Enfermos hipofisarios	94
B) Enfermos suprarrenales	132
C) Enfermos diabéticos	159
VI - COMENTARIOS	182
A) Comentarios en relación a los resultados - obtenidos en los enfermos hipofisarios ...	183

	<u>Págs.</u>
B) Comentarios en relación a los resultados obtenidos en los enfermos córtico-suprarrenales	189
C) Comentarios en relación a los resultados obtenidos en los enfermos diabéticos ...	195
D) Comentarios sobre los resultados del test de la metopirona en relación a la clínica	200
E) Comentarios comparativos entre nuestros resultados y los obtenidos por otros autores anteriores a esta tesis	204
 VII - RESUMEN	 207
VIII - CONCLUSIONES	210
 Bibliografía	 213



- I -

EXPLORACION DE LAS FUNCIONES

ANTE - HIPOFISARIAS

A)

**ESTUDIO DE LAS ESTIMULINAS
HIPOFISARIAS**

La hipófisis está constituida por un lóbulo glandular y un lóbulo nervioso, ambos secretores de hormonas. En este trabajo nos limitaremos al lóbulo glandular o anterior, soslayando el estudio de la post-hipófisis.

Al ser la hipófisis un órgano situado en la profundidad, es innaccesible al examen clínico. Nos hemos de limitar a su exploración funcional, que es muy delicada, ya que en la actualidad la mayoría de las hormonas que segrega no pueden ser dosificadas directamente. Nos vemos obligados en la mayoría de los casos al estudio indirecto de estas hormonas, ya sea por sus consecuencias metabólicas o por el estudio hormonal de las hormonas periféricas que son reguladas por estas hormonas centrales, hipofisarias.

Es cada vez más admitido que si la hipófisis sigue siendo la directora que regula el juego hormonal del organismo, es a su vez controlada por el hipotálamo a través de incitaciones neuro-hormonales. Un fino sistema vascular, de tipo porta, las relaciona con los núcleos hipotalámicos, especialmente con el supraóptico y para-vertebral.

Pero, a su vez, la secreción hipofisaria depende de la concentración de hormonas circulantes de las glándulas receptoras o periféricas que ella dirige. Así un aumento de la hormona periférica frena la secreción de su correspondiente estimulina hipofisaria, y viceversa, un déficit de la hor

zona periférica estimula la secreción de su estimulina hipofisaria.

En esta regulación fisiológica nos basamos para el estudio de la función de la ante-hipófisis, ya que en la actualidad sólo son dosificables directamente las gonadostimulinas F. S. H. y L. H. y ello en orina y mediante un test biológico, esto es no muy preciso.

De todo lo expuesto se deduce que debemos valernos de métodos indirectos, ya sea el estudio clínico, ya sea por los tests, que podemos clasificar:

1º.- Los tests metabólicos y hormonales ligados al funcionamiento de la glándula receptora correspondiente a la trofina hipofisaria.

2º.- Los tests dinámicos, que a su vez se pueden subdividir en test de excitación de la glándula receptora, y en test de frenación de la secreción de la correspondiente trofina hipofisaria.

Un tercer punto de estudio, no relacionable directamente con el juego endocrino, es la exploración de los signos tumorales, principalmente la exploración radiológica de la silla turca y el examen ocular en busca de una hemianopsia bitemporal y signos de hipertensión intracraneal, que eventualmente puede ser ampliado con el estudio de una ventriculografía o de una arteriografía de los vasos cerebrales. Por no entrar dentro del tema de este estudio, no nos extenderemos en este punto.

Sentadas estas premisas, abordamos a continuación la exploración funcional de la ante-hipófisis, considerando -

por separado cada una de las estimulinas ante-hipofisarias.

La somatotropa o S. T. H.

La somatotropa u hormona del crecimiento actúa directamente sobre el crecimiento óseo y sobre el anabolismo proteico; además es una hormona hiperglicemiante. Es una proteína de un peso molecular de 44.000, segregada por las células acidófilas de la hipófisis. Cuando existe un exceso de somatotropa producido por un adenoma o hiperplasia difusa de células eosinófilas provoca el cuadro clínico del gigantismo si la enfermedad comienza antes de la pubertad, esto es, antes de la soldadura de los cartílagos de conjunción, por lo que los huesos largos continúan su desarrollo. Si la enfermedad se presenta después de la pubertad y ya soldados los huesos largos, el crecimiento es electivo en los huesos cortos y tendremos el cuadro clínico de la acromegalia. Existe un tipo intermedio de gigantismo-acromegalia cuando la enfermedad comienza al final del desarrollo y cuando este último no es más completo.

La ausencia de somatotropa en el niño provoca el cuadro clínico del enanismo armónico hipofisario, esto es, la detención del crecimiento o de la maduración ósea, que al ser generalizado, afecta a todos los huesos y es proporcionado, con el enanismo de morfología infantil típica.

Sus métodos de estudio son los siguientes:

Dosificación de la somatotropa. Su determinación en el plasma es imposible en la práctica endocrinológica corriente, y sólo algunos laboratorios especializados la pueden realizar. Por ello nos hemos de basar en el estudio indirecto de sus efectos. Así:

El método del test de la tibia o el efecto que sobre el cartílago fértil de la tibia de ratas jóvenes hipofisectomizadas pueda ocasionar el plasma liofilizado del sujeto a estudiar, es uno de los métodos que practican estos laboratorios especializados.

El aumento en la incorporación del sulfato radiactivo o marcado a nivel del cartílago costal de la rata hipofisectomizada, bajo el efecto del plasma del enfermo a estudiar, es el segundo test que, como el anterior, es francamente positivo en los casos de acromegalia.

Por último, un método inmunológico empleando suero anti-hormona de crecimiento, según el cual la cantidad de hormona de crecimiento normal sería de 0,24 a 0,64 microgramos por cc. de suero.

El test metabólico por excelencia para el estudio de la somatotropa es la dosificación del fósforo sanguíneo. Se dosifica en 5 cc de sangre tomada sin anticoagulantes en un tubo estéril. En la acromegalia las cifras son superiores a 40mg %, llegando hasta 45 y 55 mg, ya que el depósito de P. en el hueso es regulado por la S. T. H. y cuando esta hormona está en demasía, impide su depósito y aumenta en sangre. Es además excelente para seguir la evolución de la enfermedad. Sin

Sin embargo unas cifras inferiores a 40 mg o lo que se da por límite normal inferior de 32 mg %, no indica insuficiencia hipofisaria. Se ha de tener en cuenta que en el niño en desarrollo unas cifras de 40 a 50 mg son fisiológicas.

El estudio del metabolismo proteico es el segundo test metabólico. La hormona somatotropa aumenta el anabolismo proteico y hace el balance nitrogenado positivo. La técnica a emplear es someter al enfermo a un régimen fijo con una cantidad de prótidos ya conocida, durante seis días, para medir — los tres últimos días el Nitrógeno urinario y fecal. Si la somatotropa está en exceso el balance es positivo; sin embargo, es difícil hacer un balance nitrogenado correcto y además en este balance intervienen otros muchos factores extrahipofisarios que pueden falsear la prueba, por lo que ésta pierde su interés.

El tercer test metabólico es el metabolismo glucídico, en el que la somatotropa tiene una acción similar a la A. C. T. H., por lo que no nos detendremos mucho en su estudio, ya que será tratado más extensamente al estudiar la corticotrofina. Digamos, sin embargo, que como está la S. T. H. inhibe la acción de la insulina sobre la hexoquinasa, enzima que favorece el paso de glucosa a glucosa-6-fosfato, primer eslabón esencial en la cadena de la glucólisis, tanto por la vía anaerobia, como por la aerobia de las pentosas. Es por ello que en la acromegalia existe una hiperglucemia con glucosuria que resisten a la insulina y la prueba de la hiperglucemia provocada o curva de glucemia en cualquiera de sus técni-

cas muestra un perfil diabético, con una flecha superior a - 0,70 g y la caída posterior se recupera los valores basales. La prueba de la sensibilidad a la insulina, con administración de 0,1 u. de insulina por Kg y determinación de la glucemia, en ayunas, a los 10, 20 y 30 y 40 minutos después de la administración de insulina, nos muestra que la caída de la glucemia no sobrepasa el 20 % del valor basal.

En caso de insuficiencia de somatotropa la glucemia es normal y la curva de glucemia más bien aplanada. En este caso la prueba de la sensibilidad a la insulina es peligrosa al existir una hipersensibilidad a la insulina y más cuando se sobreañade una insuficiencia córtico-supra-renal, lo que es habitual al ser el panhipopituitarismo la más frecuente de las enfermedades carenciales ante-hipofisarias. Si de antemano se espera una insuficiencia somatotropa, lo más conveniente es no hacer esta prueba o, de hacerla, inyectar tan sólo 0,05 u. de insulina por Kg., con la precaución de tener preparada una jeringa con suero glucosado hipertónico, ante la posibilidad de un accidente hipoglucémico grave.

La tireotropa o T. S. H.

La tireotrofina es una glucoproteína de un peso molecular de 10.000 segregada por las células anfófilas; estimula la función tiroidea, aumentando la síntesis hormonal en el tiroides, ya que aumenta la captura del iodo por la célula tiroidea, su oxidación intracelular y su fijación en la sustan-

cia coloidea; esto es, las tres primeras etapas en la síntesis de las hormonas tiroideas. Además estimula en liberación sanguínea por liberación proteolítica de la tiroglobulina, favorecida por enzima cateptasa. Es además responsable de la hipertrofia tiroidea en los bocio ávidos de iodo o por defectos de la hormonogénesis, ya sean estos bocio hiper, hipo o eutiroides. - Por el contrario es discutible su papel en el exoftalmos que algunos autores atribuyen a una otra supuesta hormona hipofisaria exoftalmiante y en la actualidad está en estudio una hormona tiriopropa de acción retardada que algunos autores han identificado con esta supuesta hormona esoftalmiante.

Dosificación de la tirostropa.- No se ha logrado una técnica que la dosifique directamente y sólo se realiza en algunos laboratorios muy especializados el test de Aren. Consiste en el estudio de la inyección de orina del enfermo sobre células tiroideas de cobayas jóvenes. O también el efecto de estas orinas sobre la fijación del F_{131} a nivel del tiroide del cobaya y del pollo.

Los tests metabólicos, basados en los efectos de las hormonas tiroideas en el metabolismo, son los de mayor interés práctico. Estos son el metabolismo basal, la fijación de I_{131} en el tiroide y su eliminación sanguínea y como técnica más delicada, pero más precisa, la dosificación de las hormonas tiroideas circulantes unidas a las proteínas o F. B. I. y la colesteroemia. En el mixedema de origen hipofisario como en el de origen periférico, el metabolismo basal estará descendido -

por debajo de -10 por ciento; la colesterolemia será alta por encima de 250 mg % aun cuando se ha dicho que es menos elevado el colesterol en los mixedomas hipofisarios. El P. B. I. será inferior a 4 gammas y la fijación de iodo radioactivo es baja, aun cuando esta prueba tiene menos valor diagnóstico para los hipotiroidismos que para los hipertiroidismos, al contrario del metabolismo basal que tiene más errores técnicos en general para dar cifras altas que en las cifras bajas. En el hipertiroidismo hay un metabolismo basal por encima de + 20% una fijación de iodo superior a 20-40% a la-2 a 6 horas y superior a 25-50% a las 24 horas. La colesterolemia es inferior a 150 mg% y el P. B. E. superior a 8 gammas. Pero no hay nada que permita distinguir un hipertiroidismo de origen central de un hipertiroidismo periférico.

En el bocio ávido de iodo el metabolismo basal, la colesterolemia y el P. B. I. son normales. Pero la curva de fijación de I_{131} es alta. Solo nos permite distinguir esta curva alta de la también alta del hipertiroidismo el hecho de que no tiene como en ésta ángulo de caída, indicador de la rápida puesta sanguínea de las hormonas tiroideas en un tiroide hipersecretor. Además en el bocio ávido de iodo la radioactividad plasmática es normal y no alta; el cociente H/P es también normal y no inferior a 0,26 como en el hipertiroidismo o superior a 0,65 como en hipotiroidismo.

No nos extenderemos sobre otros tests metabólicos, - proteicos, o como el del enlentecimiento de la decontracción muscular en el hipotiroidismo como testifica el estudio del re-

flejo aquileo y el electrocardiograma, o la viceversa en el hipertiroidismo.

Los tests dinámicos, son dos:

El test de estimulación por la T. S. H., o test de Querido y Stanbury, consistente en medir la fijación de iodo radioactivo antes y después de la inyección de 100 unidades de tiroestimulina diarias, durante una semana.

Este test, como todos los de estimulación, sirven perfectamente para estudiar las hipofunciones. Así en el hipotiroidismo periférico la fijación de I_{131} no se altera, mientras que en el hipotiroidismo de origen hipofisario la fijación puede ser llevada a los límites normales, siempre y cuando el hipopituitarismo no sea muy antiguo, ya que entonces la glándula periférica, o sea, el tiroides, puede estar atrofiado, al no ser solicitado.

El test de frenación con tri-iodotironina, en el que la fijación al iodo radioactivo es medida antes y después de una semana de tratamiento con 100 microgramos diarios de tri-iodotironina, la captación de I_{131} desciende un 30 %, tanto en el individuo normal, como en el bocio ávido de iodo con hipersecreción de T. S. H., pero en el hipertiroidismo primitivo la prueba es negativa y la captación no desciende.

Las gonadestimulinas.

Las gonadestimulinas son tres hormonas: la hormona de estimulación folicular o F. S. H.; la hormona luteinizante o L. H. y, por último, la hormona lutestrófica o L. T.

La hormona folicular o F. S. H. es una glucoproteína de peso molecular de 70.000, segregada por las células basófilas, que estimula el desarrollo del folículo del ovario y en el varón la espermatogénesis. Es, pues, la hormona femenina por excelencia; la hormona de la fecundidad.

La hormona luteinizante o L. H. es una proteína sufraída de un peso molecular de 40.000, producida por las células basófilas y que provoca la secreción de testosterona con el desarrollo de las células intersticiales del testículo que la producen y en la mujer forman el cuerpo amarillo del ovario sin estimular su secreción.

La hormona luteotrófica o L. T. es una proteína de un peso molecular de 26.000 producida por las células acidófilas y que provocan la lactación y la secreción de progesterona por el cuerpo amarillo.

La dosificación de las gonadotrofinas es la única realizable en la práctica entre todas las estimulinas hipofisarias. Su dosificación se realiza en la orina recogida en 24 horas en un recipiente estéril sin antiséptico. Aun cuando se diga que lo que se dosifica es la F. S. H., en realidad se aprecia la actividad gonadotrófica total de las orinas resultante de la acción sinérgica de las hormonas F. S. H. y L. H.

Es un test biológico y consiste en inyectar a ratones impúberes de menos de 10 gramos diluciones diferentes de los extractos de orinas concentradas en F. S. H., practicándoles 5 inyecciones de 0,5 cc en 3 días. Luego se sacrifican los animales y se ve el aumento del peso del aparato tubo-ovárico

en relación con otros ratones testigos no inyectados. La unidad ratón es la más pequeña cantidad de extracto urinario que provoca un aumento de 100 % en el peso del aparato tubo-ovárico. Así se expresa la cuantía en F. S. H. por unidades ratón en la orina de 24 horas.

Con las reservas que toda dosificación biológica trae consigo, diremos que las cifras que se dan como normales son: en el niño 3 u./24 horas; en la mujer, 7 a 50 u./24 horas, y en el hombre, 7 a 100 u./24 horas.

En las insuficiencias gonadales primitivas o periféricas al no haber una suficiente secreción de hormonas sexuales, la hipófisis, aumentará la secreción de gonadotrofinas, para estimular las gónadas; habrá pues un aumento de estas cifras de gonadotrofinas urinarias. En las insuficiencias gonadales de origen central o hipofisario, al no segregar la hipófisis no existirán gonadotrofinas en la orina. Esto es, su dosificación nos sirve para diferenciar los hipogonadismos de origen central de los periféricos.

En la pubertad precoz, la F. S. H. se eleva por encima de 5 u, mientras que en la pseudo-pubertad precoz es baja al no depender de la hipófisis.

En el embarazo se eleva a cifras exageradas y realmente todos los tests que se dan para diagnóstico del embarazo no son sino el reflejo de la acción de la F. S. H. elevada. Pero, a medida que avanza el embarazo las tasas disminuyen, al contrario de la mola-hidatiforme o del corio-hepitelioma que de cifras

alrededor de 30.000 pasan a 200.000 y más. En el embarazo de las 50.000 u que suben alrededor del 80 al 120 día descienden por debajo de las 10.000 u. alrededor del 160 día, hasta el final del embarazo.

No repetimos, por ser de sobra conocido, el ciclo menstrual de secreción de gonadotrofinas, con un aumento de la F. S. H. en la primera parte del ciclo para desarrollar el folículo y que se traduce en un aumento en la secreción de estrona hasta 20 gammas y luego en la segunda fase, a partir de la ovulación, se desarrolla bajo el aumento de secreción de L. H., el cuerpo amarillo, que segregará la progesterona que puede ser valorada en su metabolito urinario pregnandiol, en unos 5 a 10 mg/24 horas. En todo esto nos basaremos para el estudio de la función ovárica.

No se ha podido fraccionar y hacer la dosificación diferencial entre las tres gonadostimulinas. Pero sí se ha logrado una dosificación de la L. H., por separado, basada en el crecimiento ponderal de la próstata y las vesículas seminales de la rata inmadura hipofisosectomizada, ya que la L. H. actúa sobre las células de Leydig, secretoras de testosterona, aun cuando para algunos autores este test sería producido por la acción sinérgica de la L. H. y la F. S. H.

La dosificación de la prolactina o L. T. por el test de la pechuga del pichón, es rechazado por la mayoría de los autores por inespecífico.

Dado las dificultades propias de los tests biológicos, se ha de acudir, para estudiar las gonadostimulinas, al

estudio de las hormonas sexuales, que ellas regulan y sus acciones metabólicas. Por ello consideraremos a continuación el estudio de la función ovárica y el de la función testicular, - por separado, incluyendo en cada una las dosificaciones hormonales, los tests metabólicos y los tests dinámicos, que la integran.

La dosificación de las hormonas ováricas es realizable en la estrona o estradiol o en los fenolesteroides totales de 15 gammas/24 horas por término medio en la fase folicular y los metabolitos de la progesterona: prograndiol (normal en fase folicular 1-1,5 mg/24 horas y 4 a 5 mg en fase luteal), y - pregnantriol (casi nulo normalmente en la mujer, 0,3 a 1,8 mg/24 horas en el hombre e inferior a 0,3 en el niño y que se eleva electivamente en la hiperplasia suprarrenal congénita).

Como tests metabólicos ováricos tenemos el estudio de la actividad estrogénica o luteal en el frotis vaginal, en el moco cervical e incluso si es necesario la biopsia del endometrio. Todos estos basados en las distintas fases del ciclo menstrual, sometidos a las influencias de la gonadotropina, con una primera fase proliferativa por la acción de la F. S. H., que se mide en el frotis vaginal por la mayor frecuencia de plasmocitos y células acidófilas, en la biopsia de endometrio por la mayor frecuencia de mitosis y por el moco cervical por la filancia, cristales abundantes y la fácil penetración de espermatozoides. Luego sobreviene la ovulación, regulada por la L. H., con la consiguiente elevación de la temperatura basal (tomarla siempre en el mismo sitio y con el mismo termómetro) del orden de -

0,3 a 0,4 μ , testigo de la actividad del cuerpo amarillo. Por último, en la fase secretora regulada por la L. H. en que el cuerpo amarillo secreta progesterona, el moco cervical pierde su filancia, su aspecto cristalino y la penetración de espermatozoides es más dificultosa. A la vez el frotis vaginal disminuye su índice picnótico y acidófilo, para aumentar su plegamiento y el endometrio presenta menos mitosis que en la fase de proliferación y, por el contrario, para alimentar al huevo, aumenta el depósito de glucógeno, las arteriolas se desarrollan más o se hacen espiraliformes, aparecen espinas conjuntivas y, en general, se desarrollan las glándulas endometriales.

Los tests dinámicos para el estudio de la función ovárica, son: La prueba de la progesterona, la prueba del ciclo artificial, la estimulación con gonadestimulinas y la frenación con progesterona. La primera dando 10 mg de progesterona durante 3 días, es positiva si entonces sobreviene la menstruación, indicando entonces que la secreción folicular era normal y si la menstruación antes no se producía era por ausencia de cuerpo amarillo o de ovulación. La prueba del ciclo artificial, reproduciendo artificialmente el ciclo con la administración de estrógenos durante 14 días y luego de estrógeno y progesterona, o por la prueba acertada (dos ampollas de Duogynon) indica en la enferma amenorreica, si es positiva, y se produce a los 4 ó 5 días la menstruación, que el útero está indemne, si es negativa, que la causa de la amenorrea es orgánica, por lesiones endometriales.

La prueba de frenación consiste en dar 150 mg de pro

gesteronas intramusculares, durante 8 días, que haría descender - la cifra de 17 cetosteroides, en caso de arrenoblastoma del ovario, secretando andrógenos bajo la influencia de la L. H.

La prueba de estimulación consiste en dar gonadotropina coriónica, rica sobre todo en L. H., por lo que su acción es formadora del cuerpo amarillo haciendo segregar progesterona y algo sobre la teca interna segregadora de la foliculina.- La técnica consiste en seguir la curva térmica basal y después que suba la temperatura, indicando que se ha producido la ovulación o sea, alrededor del 16 - 17 día del ciclo, se dan - 10.000 unidades de gonadotropina diarias durante 3 días seguidos. Seis días después de la primera inyección se recogen las orinas de 24 horas para dosificar las hormonas. Si no se forma cuerpo amarillo no responde, pero normalmente suben los estrógenos a 50-80 gammas y el pregnandiol a 12-13 mg; esto es, cifras parecidas a la mujer embarazada de 2 a 3 meses.

En la cromatografía con separación de los fenolesterooides o estrógenos totales, si se obtiene como valores medios en la fase folicular, 10 gammas de estrona, 10 de estradiol y 12 de estriol, y en la fase luteal de 11,5 a 12 gammas de estrona y estradiol y el estriol sube a 20 gammas, tras esta prueba el cociente estrona-estradiol/estriol es alrededor de dos, al ser los primeros 40 gammas y el estriol 14 gammas.

La prueba de estimulación ha sido modificada por Gilbert Dreyfus en la prueba de estimulación gonadal y de frenación coaricosuprarenal, en que a la vez que se da gonadotropinas 5000 u, durante 3 días se asocia 3 mg de dexametasona durante 5 días, a partir del 3º día después de la nidación compo

bada por la temperatura basal. La determinación se realiza en la orina del último día de dar la dexametasona, o sea, el octavo día después de la ovulación. Pero aquí lo que se dosifican son los 17 K o cetosteroides, los 17 hidrocorticoides o 17 OH, aparte de la estrona, estradiol, estriol, pregnandiol, etc., y eventualmente si sospechamos un síndrome virilizante por hiperplasia suprarrenal congénita, la dehidroepiandrosterona y pregnantriol, que se elevan electivamente en esta enfermedad.

Con esta técnica conseguimos a la vez que estimulamos los ovarios o testículos con la gonadestimulina, frenar la secreción de A.C.T.H. con la dexametasona, con lo que se obtiene un aumento de 17 K y de todas estas hormonas de origen solamente gonadal; el papel de la corteza suprarrenal queda descartado.

En la mujer normal el pregnantriol no se modifica - (1-2 mg/24 horas), el pregnandiol sube a 6-12 mg/24 horas, y los estrógenos se elevan pero de modo diferente al test de estimulación anterior: aumenta más el estriol a 30-60 gammas, que la fracción estrona-estriol, 20-35 gammas.

La exploración de la función testicular en cuanto a la dosificación hormonal será estudiada con detalle al tratar de los andrógenos suprarrenales, al ser la técnica de los 17 cetosteroides común a ambos.

No existen tests metabólicos propiamente dichos, a no ser que consideremos como tal la presencia o ausencia clínica a

de los caracteres sexuales secundarios, la macroesquelia y el morfotipo hipogonadal característico (pequeña diámetro bi-humeral y aumento relativo de extremidades inferiores, envergadura y bi-trocantero).

Los tests dinámicos son los señalados al estudiar la exploración ovárica de estimulación y estimulación con frenación corticosuprarrenal.

Como exploraciones testiculares complementarias, no endocrinas, tenemos: el espermatograma, la biopsia testicular y sexos cromatínico y cromosómico.

Corticotrofina o A. C. T. H.

La cuarta de las gonadestimulinas, la estimulina de la corteza suprarrenal, la hemos dejado intencionadamente para el final, ya que por el ser el test de la metopirona, objeto de esta tesis, un nuevo método para el estudio del sistema hipofisario-suprarrenal, debemos de tratar este sistema de un modo más extenso, por lo que le dedicamos un capítulo separado, con sagrado exclusivamente al estudio de la exploración de la corticotrofina y las hormonas suprarrenales que regula.

B)

ESTUDIO DEL SISTEMA HIPOFISIS -

CORTICO - SUPRARRENAL

Exploración funcional del sistema hipofisario-corticosuprarenal.

Por ser el objeto de esta tesis el estudio del test de la metopirona, que se ocupa precisamente de la exploración del sistema hipofisario-corticosuprarenal, nos extenderemos más en este capítulo, considerando los medios actuales para el estudio de este sistema y luego la plaza e importancia que podría tener este nuevo test de la metopirona.

Consideraremos sucesivamente el estudio de la corticotrofina hipofisaria o A. C. T. H. y luego los tres grupos de hormonas corticosuprarenales y sus métodos de investigación; por orden de importancia: las dosificaciones hormonales, los test dinámicos y los test metabólicos.

La corticotrofina o A. C. T. H.

La corticotrofina es una proteína de un peso molecular de 20.000 segregada según las concepciones clásicas por las células basófilas antehiofisarias y según algunos autores por las células acidófilas,

Su acción consiste en la excitación de las células corticosuprarenales para aumentar su secreción de glucocorticoides y andrógenos y al parecer no influencia de manera decisiva la secreción de mineralocorticoides.

Como todas las hormonas hipofisarias en caso de déficit de secreción de las hormonas de la corteza suprarrenal, especialmente de la cortisona o de la hidrocortisona, la hipófisis aumenta su producción para al estimular la corteza las hormonas suprarrenales eleven hasta cifras normales su concentración sanguínea. Por contrario, el exceso de hormonas córtico-suprarrenales en plasma inhibe o "frena" la secreción hipofisaria de A. C. T. H. Luego es el nivel plasmático de cortisona o hidrocortisona el que regula la secreción hipofisaria de A. C. T. H.

Esta propiedad es indispensable para poder estudiar la secreción hipofisaria en A. C. T. H., ya que la dosificación específica de la A. C. T. H. es irrealizable en la práctica. Sólo algunos laboratorios muy especializados pueden realizar el test de Sayers, o la deplección de la corteza suprarrenal de la rata hipofiseotomizada bajo el efecto de la A. C. T. H. En la práctica clínica nos vemos obligados al estudio indirecto de la A. C. T. H. con la valoración de las hormonas córtico-suprarrenales mediante los tests hormonales, dinámicos y metabólicos, aprovechando el mecanismo de regulación descrito.

Como la secreción de las hormonas del corte suprarrenal es muy compleja, nos vemos obligados a abordar su estudio, subdividiéndole en sus tres grupos de hormonas, ya que en la clínica tanto los hipo como los hipercorticismos pueden ser globales, pero también se pueden presentar asociando a dos grupos de hormonas o afectando aisladamente a un solo grupo, e incluso existir una hiperfunción de un grupo de hormonas junto con una hipofunción de otro grupo; tal es el caso, por ejemplo, del

síndrome de Débre-Fibiger, que asocia por la hiperplasia suprarrenal congénita un hiperfuncionamiento del grupo andrógeno y un déficit mineralocorticoide.

Por ello estudiaremos sucesivamente las hormonas córtico-suprarrenales andrógenas; luego, las glucocorticoides y , por último, las mineralocorticoides.

Los esteroides córtico-suprarrenales andrógenos.

Los andrógenos suprarrenales tienen una actividad biológica mucho menor que la de la testosterona. No obstante, pueden producir cuadros de virilismo en la niña o pseudo-pubertad precoz en el niño, como es ejemplo típico la hiperplasia suprarrenal congénita.

Todos tienen en común una función cetona sobre el carbono 17; este es, sea 17 estereoides, que en lo sucesivo denominaremos abreviadamente 17 K.

Dosificación de los andrógenos corticosuprarrenales.

La dosificación de los andrógenos en la sangre no puede ser realizada en la exploración clínica habitual. En algunos laboratorios dosificase la dehidroepiandrosterona, que es segregada casi exclusivamente por la suprarrenal y apenas por los testículos y, por ello, de gran utilidad ante un cuadro hiperandrogénico para diferenciar su origen suprarrenal o testicular. Sus valores normales son de 40 a 60 microgramos % de sangre y estar elevado electivamente en la hiperplasia suprarrenal congénita, cuadro hiperandrogénico de origen suprarrenal y en los ratos tumores hiperandrogénicos suprarrenales.

Por ello nos hemos de contentar con la dosificación de los 17 oestosteroides urinarios, metabolitos finales de los andrógenos suprarrenales y urinarios, que no pierden la función acetona sobre el carbono 17, pero que además incluye metabolitos del grupo de hormonas progesterona e incluso de los glucocorticoides y mineralocorticoides.

Este es de los 17 K, dosifican la mayoría de los metabolitos de los esteroides suprarrenales y gonadales, a excepción de la estrona y su grupo, que al tener una función fenol, es eliminada con la técnica de dosificación. De los 17 K, totalmente los dos tercios son aproximadamente de origen suprarrenal y un tercio de origen testicular. En la mujer, al no existir secreción testicular, los andrógenos son exclusivamente secretados por la corteza suprarrenal, por lo que su cuantía total es menor. Así podemos considerar como cifras normales en el hombre, desde la pubertad hasta los 30 años, de $15 \text{ mg} \pm 4$ y en la mujer de $9 \text{ mg} \pm 3$ en la orina de 24 horas, en los mismos años; esto es, desde la pubertad a los 30 años. A partir de esta edad, en uno u otro caso, va disminuyendo las cifras de 17 K, para llegar después de los 60 años hasta valores de $6 \text{ mg}/24$ horas en el hombre y $3 \text{ mg}/24$ horas en la mujer.

En el niño la eliminación es muy débil; ligeramente superior a 1 mg en las tres primeras semanas, para caer a $0,5 \text{ mg}$ y mantenerse por debajo de $2 \text{ mg}/24$ horas hasta los 8 años. Luego desde los 8 años hasta la pubertad, los 17 K van aumentando hasta las cifras ya dichas.

La técnica de dosificación de los 17 K más utilizada

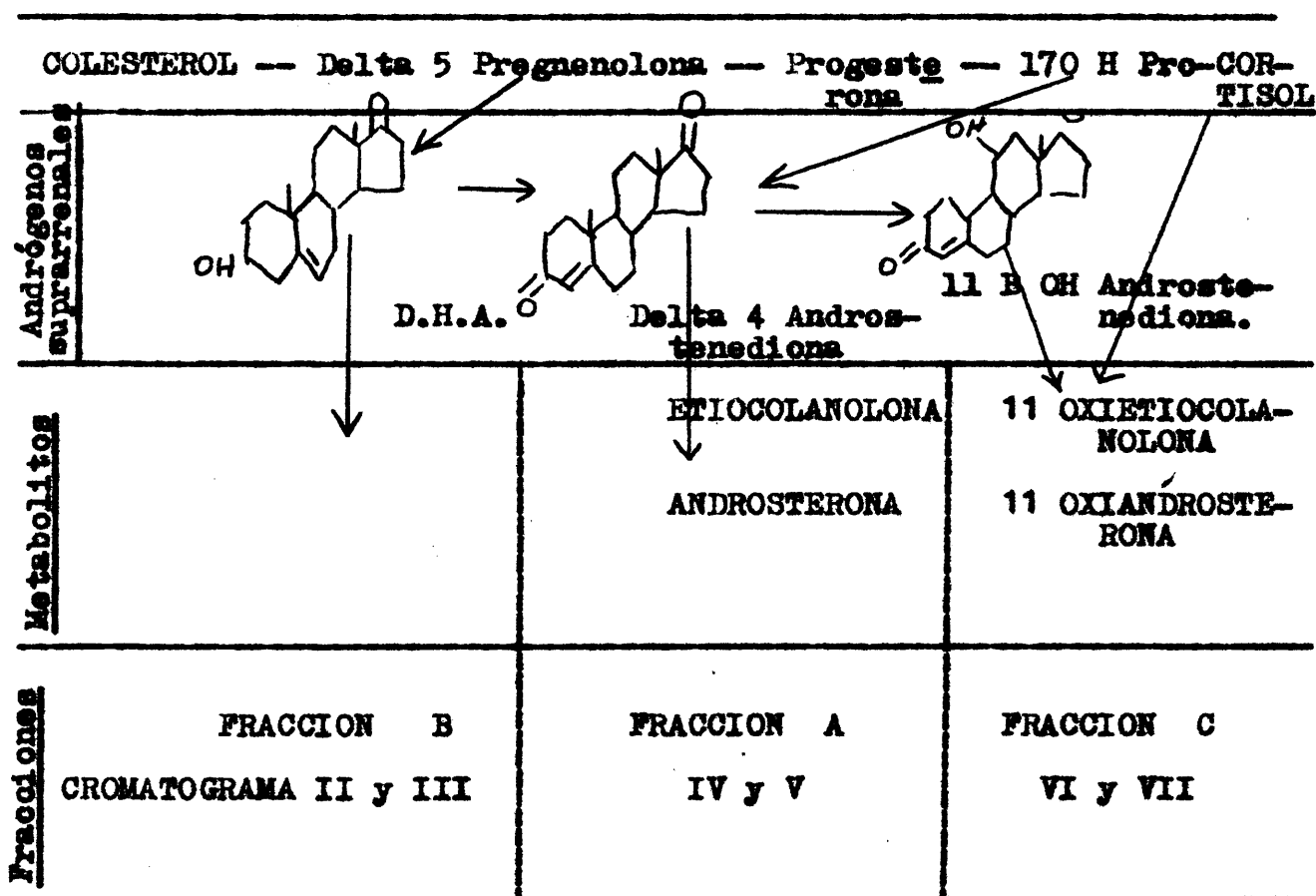
en la reacción colorimétrica de Zimmermann. Después de recoger toda la orina de 24 horas, se hidrolisa con clorhídrico, luego se separa con éter y vuelve a ser testado con sosa. El extracto, previa evaporización, contiene los 17 K, que son valorados por la reacción colorimétrica de Zimmermann o sea, la reacción del meta-dinitrobenceno en medio potásico, en comparación a una solución patrón de endrosterona.

El fraccionamiento de estos 17 K, sea por método químico, por cromatografía sobre columna o por cromatografía sobre papel, después de haber obtenido el total por el método de Zimmermann, puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de ciertos hiperandrogénicos, especialmente en la hiperplasia suprarrenal congénita. Según estos métodos, se obtienen tres grupos diferentes entre los 17 K. El primero corresponde a la dehidroepiandrosterona o D. H. A., como dijimos de origen casi exclusivamente suprarrenal y corresponde a las columnas II y III de la cromatografía en columna y a la fracción B del método químico. Puede valorarse normalmente en 1 a 5 mg/24 horas en el hombre y 1 a 3 mg en la mujer.

El segundo grupo corresponde a la fracción A química y la IV y V en cromatografía en columna, comprende a la androsterona y etiocolanona de origen a la vez corticosuprarrenal y testicular. Es aproximadamente 6 a 12 mg en el hombre y 3 a 6 mg/24 horas en la mujer.

Por último, el tercer grupo correspondiente a la fracción C química y la VI y VII cromatográfica, contiene a los es-

teroides portadores de una función cetona e hidróxilo sobre el carbono 11; son los 11 oxi-17 cetosteroides, que provienen a la vez del metabolismo de los andrógenos suprarrenales y de los glucocorticoides: cortisona e hidrocortisona. Todo esto puede verse en el cuadro adjunto:



Como último medio de investigación de los andrógenos suprarrenales tenemos la dosificación de la dehidroespiandrosterona, según la técnica de Cahen y Bitman, con unas cifras normales de 1,5 a 2,5 mg/24 horas en el hombre y de 1 mg/24 horas en la mujer.

Las pruebas dinámicas de estimulación con A. C. T. H.

o test de Thorn y la de frenación con dexametasona, son aplicables también para el estudio de los andrógenos suprarrenales, ya que sólo influyen a éstos y no a los 17 K de origen testicular. Pero por ser su aplicación clínica mayor en el grupo de hormonas glucocorticoides, haremos allí su estudio detallado. El test de Thorn es, en cierto modo, lo contrario de la prueba de Jayle, consistente en la inyección de tres veces al día de 10.000 unidades de gonadotrofinas que elevan del 50 al 100% la eliminación de 17 K, pero como se ve en el fraccionamiento, a expensas de la fracción A o las IV y V. Esto es, lo que se elevan son los 17 K de origen testicular y también la estrona de lo normal, 10 a 15 microgramos, en un 100 - 300 %, pero los 17 K de origen suprarrenal permanecen inalterables, lo contrario del test de estimulación con A.C.T.H. De ello se deduce la utilidad de hacer las dos pruebas y comparar los resultados, para ver la proporción en los 17 K entre los de origen suprarrenal y testicular, sobre todo si no tenemos los medios técnicos para realizar el fraccionamiento de los 17 K.

Los esteroides mineralocorticoides.

Aun cuando los glucocorticoides tienen una cierta acción mineralocorticoidea, especialmente ya la corticosterona - con una acción fisiológica, parecida a la cortisona, posee una acción más neta sobre el metabolismo hidro-eléctrico y la desoxicorticosterona o D. O. C. A. es ya propiamente un mineralocorticoide. Como vemos, la división de hormonas en glucocorticoides.

de y mineralocorticoide es un poco artificial, basándose en la acción más marcada de una hormona en un sentido u otro. Realmente todas son gluco y mineralocorticoide a la vez, como ya dijimos de la misma cortisona y podríamos decir de la D.C.C.A.

Pero hay una hormona de las individualizadas hasta ahora, que aun cuando es segregada en muy débil cantidad, 200 - gramos por día, tiene una acción mineralocorticoide que podríamos considerar exclusiva. Nos referimos a la aldosterona, que, a pesar de su débil secreción, debido a su potente acción mineralocorticoide, juega un papel biológico de capital trascendencia.

Por ello, al ser casi común el estudio de los mineralocorticoides a excepción de la aldosterona, nos limitaremos aquí al estudio de esta hormona y los teste metabólicos derivados de la acción mineralocorticoide de los esteroides corticosuprarrenales.

La dosificación de la aldosterona es de técnica complicada, ya que al solo existir una veinteava parte de la aldosterona secretada, se ha de operar con cantidades mínimas de hormona, de 2 a 15 gammas, que se consideran como cifras normales, mientras que valores entre 15 y 50 gammas no tienen valor sino bajo unas condiciones dietéticas precisas y solo valores por encima de 50 gammas son altos de un modo absoluto.

Como la secreción de aldosterona varía de un modo fisiológico según la cantidad en Na y K de la dieta, debe darse un régimen constante con 3 g. de sodio. Como además la técnica

ca es delicada de fraccionamiento cromatográfico sobre papel, con pérdidas inevitables, todo ello le hace un método largo, - engorroso y caro, que sólo pocas centros se pueden permitir.

Los tests metabólicos están basados en la huída de sodio y retención de potasio que existe en la insuficiencia - suprarrenal y por contra la retención de sodio y huída renal de potasio en el hipercorticismos con hiperaldosteronismo, como, por ejemplo, en el síndrome de Conn.

Hemos de señalar que si bien la medida de estos tests metabólicos la da las tasas plasmáticas de los electrolitos, las variaciones del capital sódico se traducen mal en las variaciones del Na sanguíneo. Lo mismo podríamos decir del potasio, ya que se acompañan a la vez de una variación en el mismo sentido del volumen de los líquidos extracelulares, de manera que las tasas de Na y K resultan poco modificadas. Por ello, las variaciones francas de Na y K sólo se producen en los graves brotes de insuficiencia suprarrenal aguda, con gran deshidratación y cuadro colapsal y en el hiperaldosteronismo primario.

Entre los tests metabólicos minero-corticales, tenemos: el test de deprivación en Na o de Wilder, el test de sobrecarga en Na, el test de sobrecarga en K y el test de la diuresis o Robinson-Power-Kepler.

El test de decloruración consiste en poner al enfermo a un régimen sin sal con el peligro que ello entraña si padece una insuficiencia suprarrenal y, por ello, no se debe emplear salvo que esta posibilidad esté descartada. En el individuo normal sube la aldosterona y baja la eliminación renal de

sodio, mientras en los hiperaldosteronismos primarios o secundarios desaparece enseguida el Na de la orina, mientras que en la nefritis pierde sal no se altera. El mismo efecto se lograría con la sobrecarga potásica y es igualmente peligroso en el Addison.

El test de sobrecarga sódica es equivalente al de la diuresis de Robinson, por lo que sólo trataremos de éste, en general el único que se suele utilizar en clínica, principalmente investigando una posible insuficiencia córtico-suprarrenal, sin el peligro de los tests de privación sódica o sobrecarga potásica.

El test de Robinson-Power-Kepler se basa en el retraso que la insuficiencia mineralocorticoide produce en la diuresis acuosa.

Para ello se mantiene al paciente con un régimen normal, sin aporte suplementario de sal durante la víspera de la prueba y tras suspender el tratamiento hormonal sustitutivo 48 horas antes. Suspende toda ingesta y bebida alrededor de las 8 y media de la tarde, para vaciar la vejiga a las 10 y media de la noche, tirando esa orina. A partir de entonces son recogidas todas las orinas juntas hasta las 7 y media de la mañana del día siguiente, en que de nuevo orina para vaciar su vejiga. A las 8 y media orina de nuevo sin recoger esas orinas. Entonces toma 20 cc de agua por Kilo de peso en 3/4 de hora. A continuación va orinando y recogiendo las orinas a las 9 y media, 10 y media, 11 y media y 12 y media.

Normalmente el volumen de las orinas recogidas en la mañana, debe ser superior a la totalidad de las orinas recoge-

das durante la noche. Si ninguna de las 4 orinas de la mañana es superior a la totalidad de la noche, no se puede afirmar insuficiencia oórtico-suprarrenal, ya que esto se puede dar en otros casos, por ejemplo en el hipotiroidismo. Para poder afirmar la insuficiencia suprarrenal hay que calcular el siguiente cociente:

$$A = \frac{\text{Urea urinaria (en mg \%)} }{\text{Urea plasmática (mg \%)} } \times \frac{\text{Cl plasma (mg \%)} }{\text{Cl urinario (mg \%)} } \quad X$$

Volumen urinario diurno / Volumen urinario nocturno .- Las dosificaciones plas

máticas se hacen en sangre tomada a las 12 y media, mientras que las dosificaciones urinarias se efectúan sobre las orinas de la noche y para el volumen urinario diurno se escoge la más importante micción de las 4 de la mañana.

Normalmente el cociente A es superior a 30. En el caso de insuficiencia oórtico-suprarrenal es inferior a 25.

La complejidad relativa de la prueba de Robinson, y el hecho que exija una completa cooperación del enfermo, no siempre conseguible, ha hecho que De Gennes y Briesaire hayan propuesto una técnica simplificada, dando a beber entre las 8 y las 9 de la mañana 15 cc de agua por kilo de peso después de haber evacuado la vejiga. Se recogen las orinas a las 10, a las 11, a las 12 y a la 1 de la tarde.

Normalmente el agua ingerida es eliminada casi totalmente en la segunda hora y totalmente a la 1. Las orinas son diluídas y la densidad de las cuatro orinas descienden por debajo de 1.004.

En la insuficiencia suprarrenal la carga hídrica no ha sido el

ha sido eliminada en la cuarta hora, y la densidad urinaria permanece elevada.

Tanto el test de Robinson, como la técnica de De Gennes no tienen valor sino cuando se haya descartado una insuficiencia hepática o renal, ya que ellas perturban en el mismo sentido que la insuficiencia suprarrenal el metabolismo hídrico.

Los tests dinámicos de la aldosterona no están del todo establecidos, ya que la aldosterona es muy poco influenciada por la A. C. T. H. Por ello se ha tenido que recurrir a los regímenes muy pobres en sodio (10 mEq), o una sobrecarga en potasio para conseguir una estimulación en la secreción de la aldosterona y así poder terminar la existencia de trastornos en la regulación de la aldosterona.

El test a las spironolactonas, sustancias antagónicas en el túbulo renal a la aldosterona, modifican los valores sanguíneos de potasio y la eliminación urinaria de sodio y potasio cuando existe un hiperaldosteronismo. Claro es, habrá que observar un régimen estricto en sodio y potasio, mientras se da spironolactona a la dosis de 1 g. diaria, durante cinco días.

Se ha observado que en el síndrome de Conn o hiperaldosteronismo primario por tumor o hiperplasia córtico-suprarrenal, se aumenta la aldosteronuria de base después de administrar A. C. T. H., hecho señalado por el mismo Conn, también está señalado en estos casos que la hiperaldosteronuria desciende al administrar corticosteroides sintéticos. Por último, Siguiet y colaboradores han constatado una elevación de la aldosteronuria bajo la acción de extracto post-hipofisario purificado, su-

giriendo así la existencia de una acción directa de los extractos post-hipofisarios sobre la corteo-suprarrenal, que sería normalmente enmascarada por el fenómeno hemostático.

Los esteroides glucocorticoides.

Este grupo de esteroides está formado esencialmente por el cortisol e hidrocortisona o compuesto F, del que la corteza suprarrenal, secreta alrededor de 24 mg/24 horas y que se halla en equilibrio con la cortisona o compuesto E. La corticosterona o compuesto B tiene una acción parecida para el caso, pero su secreción no sobrepasa los 2 mg/24 horas.

La dosificación de los glucocorticoides es posible en sangre y orina:

La medida de los glucocorticoides en el plasma es posible gracias a la técnica de Nelson y Samuels, que da unos resultados normales de 12 ± 6 % en el hombre y de 15 ± 6 gammas en la mujer por 100 cc de plasma. Técnicas precisas para el cortisol da unos resultados algo más inferiores. Pero la técnica es dificultosa dado las insignificantes cantidades que tienen que medirse y la interpretación de los resultados es difícil. Tiene la ventaja sobre la dosificación urinaria de valorar esencialmente el cortisol y no como aquéllas los productos de degradación metabólica. No obstante las dosificaciones urinarias son menos engorrosas y caras y, por ende, más utilizadas.

Menos del 1% del cortisol es eliminado bajo esta forma por la orina en valores normales de 3 a 48 gammas/24 horas -

que pueden ser dosificados por la técnica de Rosse y puede ser de gran valor para el diagnóstico de los hipercorticismos.

El resto se elimina en forma de metabolitos más o menos hidrogenados e incluso una pequeña fracción se elimina como 17 cetosteroides de los que ya hemos hablado. Estos derivados hidrogenados del cortisol, como corresponden a la mayor cuantía de la eliminación, es la que será más interesante para su valoración. Seguidamente presentamos cuatro técnicas diferentes de las que la primera, o el método de Porter-Silver para la dosificación de los 17 hidroxicorticoides o 17 OH, es como mucho la más empleada y la más práctica.

1ª.- Dosificación de los 17 hidroxicorticoides por el método de Porter y Silver.- Entre los metabolitos del cortisol, el 20% de los derivados hidrogenados, son tetra-hidroderivados, o sea, conservan la cadena dihidroxiacetona ($\text{CHOC-CO-CH}_2\text{OH}$) sobre el carbono 17 de cortisol. En ello se basa el método de Porter y Silver, ya que después de diversos procesos de hidrólisis, extracción y purificación (siempre se sigue esta metódica con los glucocorticoides y así vimos que los 17 K, la hidrolizábamos con clorhídrico, lo extraíamos con éter y lo purificábamos con sosa saponificándoles y eliminando las grasas), que según los autores, se llega a la reacción calorimétrica de Porter y Silver. Esta consiste en la formación de un tinte amarillo característico por la acción de una solución sulfúrica de clorhidrato de fenilhidrazina sobre la cadena dihidroxiacetona. Así se puede dosificar una parte de los metabolitos del cortisol y del compuesto S y no se influye por los metabolitos de la

corticosterona. Las cifras normales varían según el método. El empleado por nosotros da unas cifras normales de 5 ± 2 mg/24 horas, siendo un poco más bajos en la mujer. En la técnica de hidrólisis enzimática de Glenn-Nelson, los valores normales son de 3 a 10 mg/24 horas en el hombre y de 2 a 8 mg en la mujer.

2º.- Método de Normberaki, que dosifica los esteroides 17 cetógenos por conversión de los 17 hidrocorticoides en 17 estosteroides mediante el bismutato de sodio. Este método da resultados más elevados que el Perter y Silver, con cifras normales de 9 a 25 mg/24 horas en el hombre y de 6 a 18 mg/24 horas en la mujer y permite dosificar los metabolitos hexahidrogenados del cortisol, así como al pregnanetriol.

Los 17 estosteroides preformados deben de ser dosificados separadamente y sustituidos del resultado obtenido después de la acción del bismutato sódico, o bien reducir su función acetona a alcohol, por el borohidrido ante la acción del bismutato.

Varios métodos dosifican los corticoides reductores, basados en el poder reductor de la cadena lateral en C17, con diversos reactivos: reactivo cupreo-alcalino (método de Talbot), fosfotungstomolibdico de Polin (método de Heard y Sebel), azul de tetrasolium. Estos métodos valoran metabolitos del cortisol y corticosterona y dan cifras menores que los métodos anteriores.

El método de Gernall y Mac Donald basado en la coloración que desarrollan los esteroides con el dinitrofenilhidrazina, menos específica que la de Perter y Silver, pues es influenciada por las posiciones cetona en los carbonos 3 y 20. Sus resultados normales son de 7 a 12 mg/24 horas en el sexo femenino y de

y de 10 a 18 mg/24 horas en el hombre. Como la anterior, dosifica los metabolitos del cortisol y corticosterona.

Por último, consideremos la dosificación del pregnetriol urinario y sus derivados 11 oxigenados, segregado por la suprarrenal en dosis excesivas en la hiporplasia suprarrenal congénita.

El test metabólico de los glucocorticoides está basado en las propiedades hipogluceantes de estas hormonas. Ya dijimos que la A. C. T. H., y la S. T. H. se oponen a la acción de la insulina sobre la hexoquinasa, pero además los glucocorticoides aumentan la neoglucogénesis, sobre todo a expensas de las proteínas al favorecer el establecimiento proteico y también favorecen el anabolismo glucídico. Como dijimos al estudiar la S. T. H. el estudio proteico no es de fácil realización práctica por la dificultad técnica y múltiples factores que intervienen en su regulación. Por ello sólo nos han de servir los tests que se basan en el metabolismo glucídico.

La técnica es simplemente la curva de sobrecarga glucémica, en cualquiera de sus modalidades (sobrecarga de 50 ó 100 g. de glucosa o doble sobrecarga de Exton, etc.) En el hipercorticismismo existe una curva paradiabética o francamente diabética, con valores 2 horas después de la ingestión de glucosa aun muy altos sin recuperar los valores basales, e incluso a veces una glucemia basal ya alta; esto es, una diabetes que si se corrige tarde o no se corrige su causa cortical a tiempo llegará a ser definitiva por agotamiento pancreático.

Por contra, en la insuficiencia córtico-suprarrenal -

la curva de sobrecarga es plana, pero la hipoglucemia en sí es rara, salvo en los brotes agudos de la enfermedad. La hipersensibilidad a la insulina es más característica, pero muy peligrosa porque la hipoglucemia que pueda producir es siempre muy nociva. Por ello la técnica habitual de dosificar glucemia basal y luego inyectar 0,1 unidades de insulina por Kg. de peso y determinar nuevas glucemias a los 10, 20, 30 y 40 minutos, se inyecta en este caso 0,05 unidades por Kg. y se tiene preparada una jeringa con suero glucosado hipertónico, ante una eventual hipoglucemia. Pero aun así, esta prueba de sensibilidad a la insulina, además de peligrosa, suele ser inútil para establecer el diagnóstico, por lo que creemos que nunca debe de realizarse. Es por ello que al comensar a estudiar los tests metabólicos de los glucocorticoides dijimos: el test metabólico, en singular, porque en la práctica se reduce a uno: la sobrecarga en glucosa con determinaciones de la glucemia basal y a la media hora, a la hora y a las dos horas, después de la toma de los 50 ó 100 g. de glucosa, en su técnica más habitual.

Los tests dinámicos para el estudio de los glucocorticoides son: el test de estimulación o de Thorn y el de frenación a la dexametasona, a los que podemos añadir el nuevo test de la metopirona, objeto de esta tesis, y que examinaremos con detalle posteriormente. Podríamos incluir aquí el test mixto en el doble sentido, estimulador-frenador, gonadal-glucocortical, de estimulación con gonadestimulinae y frenación con dexametasona, pero como ya hemos hablado de él al estudiar los esteroides andrógenos, no haremos más que mencionarlo.

El test de estimulación consiste en la administración de A. C. T. H. que aumenta la secreción de los andrógenos y de los glucocorticoides suprarrenales. La técnica antigua consistía en ver los efectos indirectos del aumento de la secreción de las hormonas, ya sea en la sangre por la caída de la tasa de los eosinófilos, ya sea en orina, con el aumento de eliminación de ácido úrico. Pero hoy en día, que podemos valorar la secreción hormonal, con la dosificación de sus metabolitos, especialmente los 17 K y los 17 OH, esta técnica antigua no tiene objeto, como lo ha sabido reconocer su propio creador Thorm.

Ya no se utiliza la inyección repetida intramuscular de 25 mg de A. C. T. H. Hoy se utilizan dos técnicas:

a) La estimulación por inyección endovenosa lenta de 25 mg de A. C. T. H. en 500 cc de suero glucosado o salido isotónico, durante 8 horas; es el método más preciso, preferido por el propio Thorm.

b) La estimulación con A. C. T. H. retardada intramuscular. Nos sirve el gel de A. C. T. H., conocido comercialmente por Achtargel o la A. C. T. H. sin zinc. Tiene la ventaja de evitar la larga inyección intravenosa y, además, produce una estimulación más larga y más intensa. Pero tiene el inconveniente de ser afectada por las posibles variaciones de absorción de la A. C. T. H. sobre todo en enfermos obesos y edematosos.

Se inyectan 40 unidades de A. C. T. H. retardada, pudiéndose repetir la inyección a las 12 horas.

Las orinas han de ser recogidas según la técnica ha-

bitual para las determinaciones de 17 K y 17 OH; este es, recoger todas las de las 24 horas que preceden a la inyección y las 24 horas que le siguen a la inyección, siempre rodeada de hielo, pues los 17 OH dosificados según el método de Porter y Silver se estropean por encima de los 6 °.

Si se efectúa la numeración de eosinófilos, se practica en la célula de Malassez, inmediatamente antes de la estimulación y a las 6ª y a la 10ª hora en caso de inyección intramuscular de A. C. T. H. retardada.

La estimulación por vía venosa produce un aumento de los 17 K, que va de 3 a 10 mg, mientras que se elevan mucho más los 17 OH de 10 a 25 mg en el método de hidrólisis enzimática. El aumento de los 17 OH es constante en las personas normales; sin embargo, los 17 K pueden no aumentar sin que exista por ello una insuficiencia córtico-suprarrenal, por el solo hecho de estar el enfermo en cama las 24 horas de recogidas de las orinas.

La estimulación por vía intramuscular aumenta más la secreción hormonal; de 10 a 30 mg/24 horas para los 17 K y de 15 a 40 mg/24 horas los 17 OH, estamos en un 300-500 %.

La caída de los eosinófilos es normalmente superior al 50% e incluso al 85%. Sin embargo puede fallar si hay una eosinofilia alérgica y además por el solo hecho que se produzca una pequeña estimulación suprarrenal la prueba es positiva y podremos evaluar cuantitativamente esta secreción. Solo los casos de gran insuficiencia córtico-suprarrenal, presentan una respuesta negativa.

El día que pueda dosificarse fácilmente los 17 hidrocorticoides plasmáticos o, mejor, el cortisol, habríamos logrado el método ideal.

El test de Thorn puede producir accidentes hasta muy tales en la técnica por vía venosa y cuando exista una grave insuficiencia cortico-suprarrenal. En casos menores puede producir reacciones cutáneas de intolerancia, eritema y prurito. Por ello, cuando se sospeche una insuficiencia suprarrenal en el test endovenoso se debe de dar 5 mg de C. O. C. A. intramuscular los 2 ó 3 días precedentes a la prueba y durante ésta.

El test de frenación utiliza a la dexametasona o decadrol, el más potente de los glucocorticoides sintéticos en su acción frenadora, mucho mayor que la hidrocortisona. Se basa en la propiedad de que el aumento de hormonas periféricas, glucocorticoides, frena la secreción hipofisaria, en este caso de A. C. T. H., para llevar los valores de hormonas periféricas a sus valores normales.

Es condición indispensable que los estabolitos de los esteroides frenadores empleados no se dosifiquen en la técnica empleada o, por lo menos, no aumenten los resultados de forma apreciable. La dexametasona cumple esta propiedad, aparte su gran poder frenador, pues un solo miligramo basta para hacer desaparecer el cortisol plasmático.

El interés del test de frenación se como test de frenación, el estudio de las hiperfunciones, mientras que los tests de estimulación son más útiles en las hipofunciones. Aquí permitiría teóricamente conocer la actividad residual de la corte-

sa suprarrenal cuando la secreción de A. C. T. H. endógena es suprimida y separar así los hipercorticismos tumorales autónomos que no se modifican de las hiperplasias de origen hipofisario, activadas por la A. C. T. H.

La técnica de la escuela francesa de Decourt, con quien tuve ocasión de trabajar, es la de dar 3 mg diarios de dexametasona (1 comprimido de 1 mg en las 3 principales comidas), durante 5 días, y ver los valores de 17 K y 17 OH el día antes de la administración de dexametasona y el 5º y último día en que toma la dexametasona. En el sujeto normal los 17 OH bajan a 1 mg y los 17 K descienden a 1 mg/24 horas en la mujer y a 6 mg/24 horas en el hombre. La prueba sería negativa en los síndromes de Cushing tumorales y en los tumores córtico-suprarrenales virilizantes y positiva en ciertas obesidades hipercorticales o paracushingoides. En realidad en estas dosis, la prueba es negativa y no frenan ni los síndromes de Cushing hiperplásicos dependientes de una secreción elevada de A. C. T. H. Es por ello que autores americanos, especialmente Liddle, haya empleado dosis mayores de doxametasona de 8 mg diarios durante 2 días, recogiendo las orinas el día antes de la prueba y el 2º día que toma dexametasona. Según Liddle, con esta dosis los hipercorticismos tumorales se ve que no modifican su secreción, mientras que las hiperplasias frenan perfectamente y no del modo incompleto que lo hacían con las dosis anteriores.

Tendría esto importancia patogénica, ya que confirmaría que en el Cushing por hiperplasia la secreción hipofisaria

de A. C. T. H. no es deprimida por las dosis eficaces en el su
jeto normal.

Por último, diremos unas palabras del test de la metopirena, que nos proponemos estudiar con detalles en el próximo capítulo y es el objeto de esta tesis.

Es, por un lado, un test de frenación al inhibir la secreción de cortisol. Pero al inhibir la secreción de cortisol, frenador fisiológico de la A. C. T. H., aumenta la secreción de ésta, que estimula, a su vez, la secreción del resto de las hormonas córtico-suprarrenales; esto es, es un test de estimulación con la A. C. T. H. endógena. Es, pues, un test mixto a la vez de frenación y estimulación.

- II -

EL TEST DE LA METOPIRONA :

SUS FUNDAMENTOS Y SU UTILI-

DAD EN EL DIAGNOSTICO.

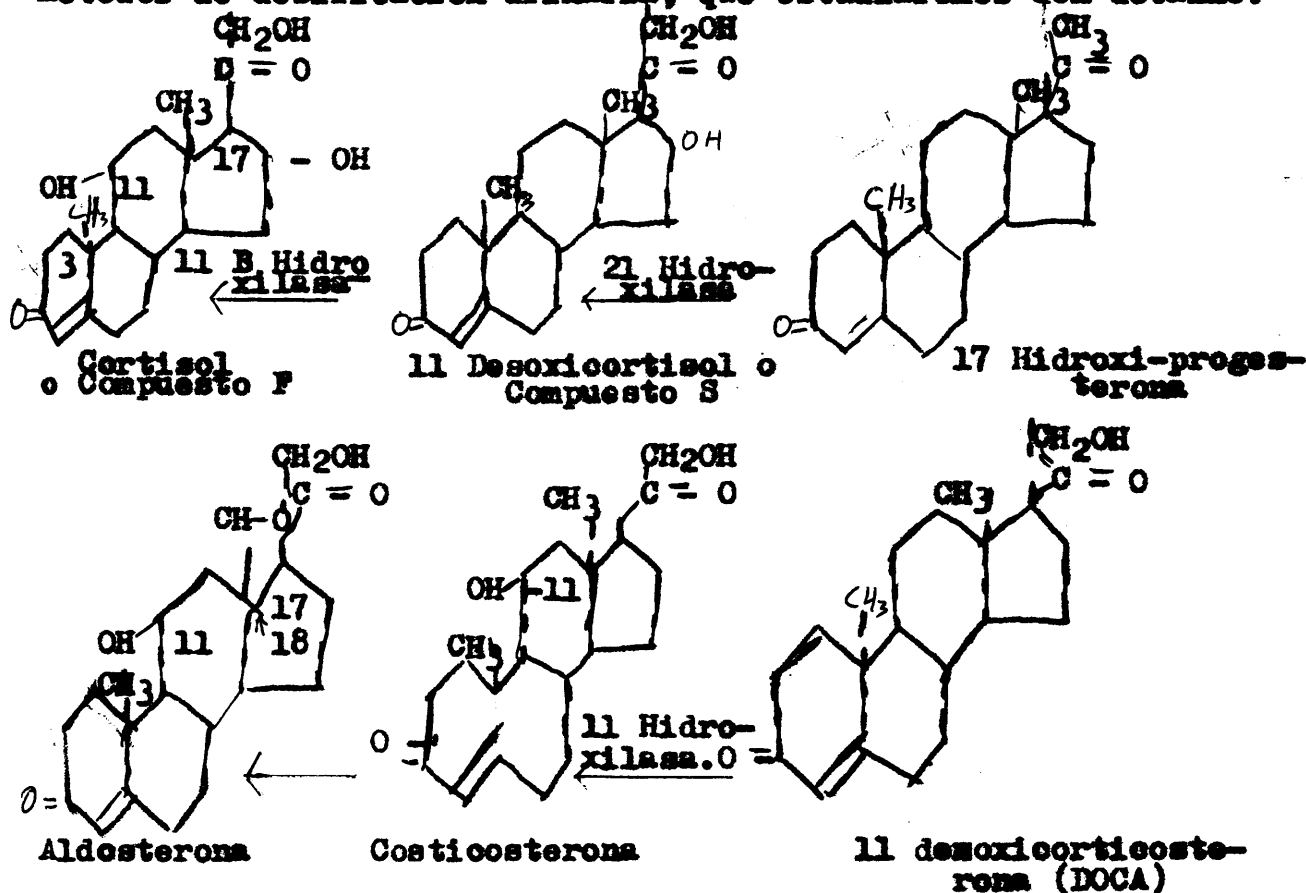
A)

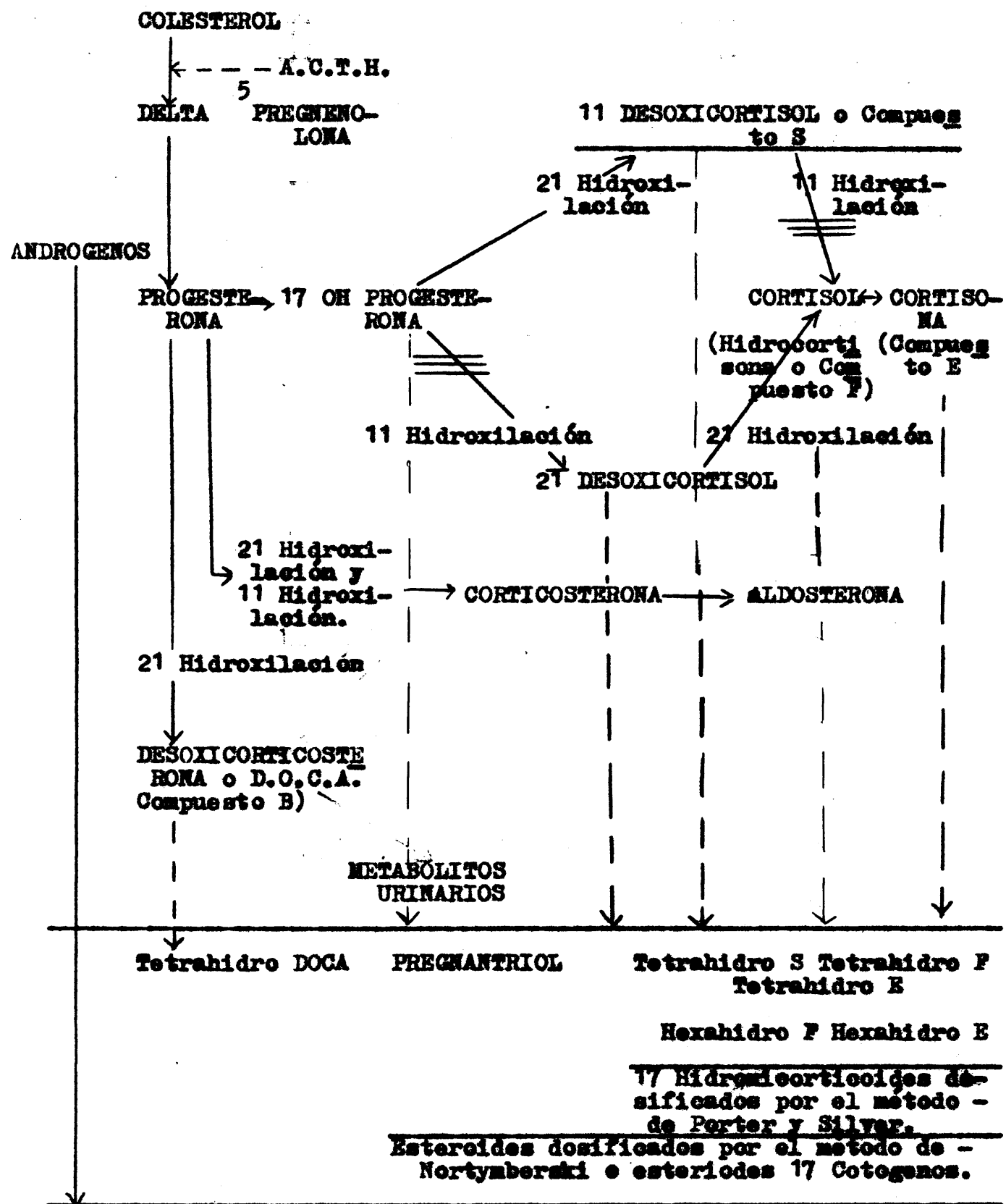
**ACCION DE LA METOPIRONA EN LA BIOSÍN-
TESIS DE LOS ESTEROIDES
CORTICO-SUPRARRENALES**

El cuerpo químico que atiende a la fórmula: 2 metil - 1, 2 - dipiridil (3') - 1 - exe - propano, vecino, pues, químicamente, de la fenoma, posee la curiosa propiedad de bloquear selectivamente una enzima en la biosíntesis hormonal que tiene lugar en la corteza suprarrenal; la 11 Beta Hidroxilasa.

Primero fue conocido por el número ordinal SU 4885; luego fue denominado metapiron o metapirona.

A continuación reproducimos dos esquemas con la biosíntesis hormonal cortico-suprarrenal: en el primero detallamos el proceso químico de la 11 beta hidroxilación. En el segundo, reproducimos además los principales metabolitos de degradación catabólica de las hormonas resultantes de esta biosíntesis y sus métodos de dosificación urinaria, que estudiaremos con detalle.





17 Cetoesteroides dosificados por el método de Zimmermann
 Fracciones I a V Fracciones VI y VII.....

En el esquema se puede observar lo que ocurre en esta biosíntesis al ser bloqueada la 11 hidroxilación:

1ª.- La biosíntesis del cortisol se detiene en el 11 - desoxicortisol o compuesto S. Ocurre lo que en la hiperplasia - córtico-suprarrenal congénita, que si a veces es la 21 hidroxilasa la que congénitamente falta deteniéndose la biogénesis en la 17 OH progesterona, otras veces más infrecuente la ausencia - congénita es de 11 beta hidroxilasa, por lo que la metapirona - conseguiría un síndrome de hiperplasia suprarrenal artificial.

2ª.- La biosíntesis de la corticosterona es asimismo - bloqueada, deteniéndose en la desoxicorticosterona o D. O. C. A.

3ª.- La biosíntesis de la aldosterona no es del todo - conocida, pero se sabe que ella pasa por la corticosterona o la desoxicorticosterona. Se han aislado derivados de la desoxicorticosterona portadores de una función alcohol o ácida en el carbono 18; pero la enzima responsable de la formación aldehído en el carbono 18, que caracteriza, como vemos, es su fórmula química, a la aldosterona, no es conocida.

Se sabe además que, por excepción a la ley general en el orden de las hidroxilaciones, la progesterona da una pequeña cantidad de 11 beta hidroxiprogesterona, la cual sufre una 21 hidroxilación y se transforma en corticosterona. Esta corticosterona puede ser fuente de aldosterona cuya gran actividad mineroecortical es de sobra conocida.

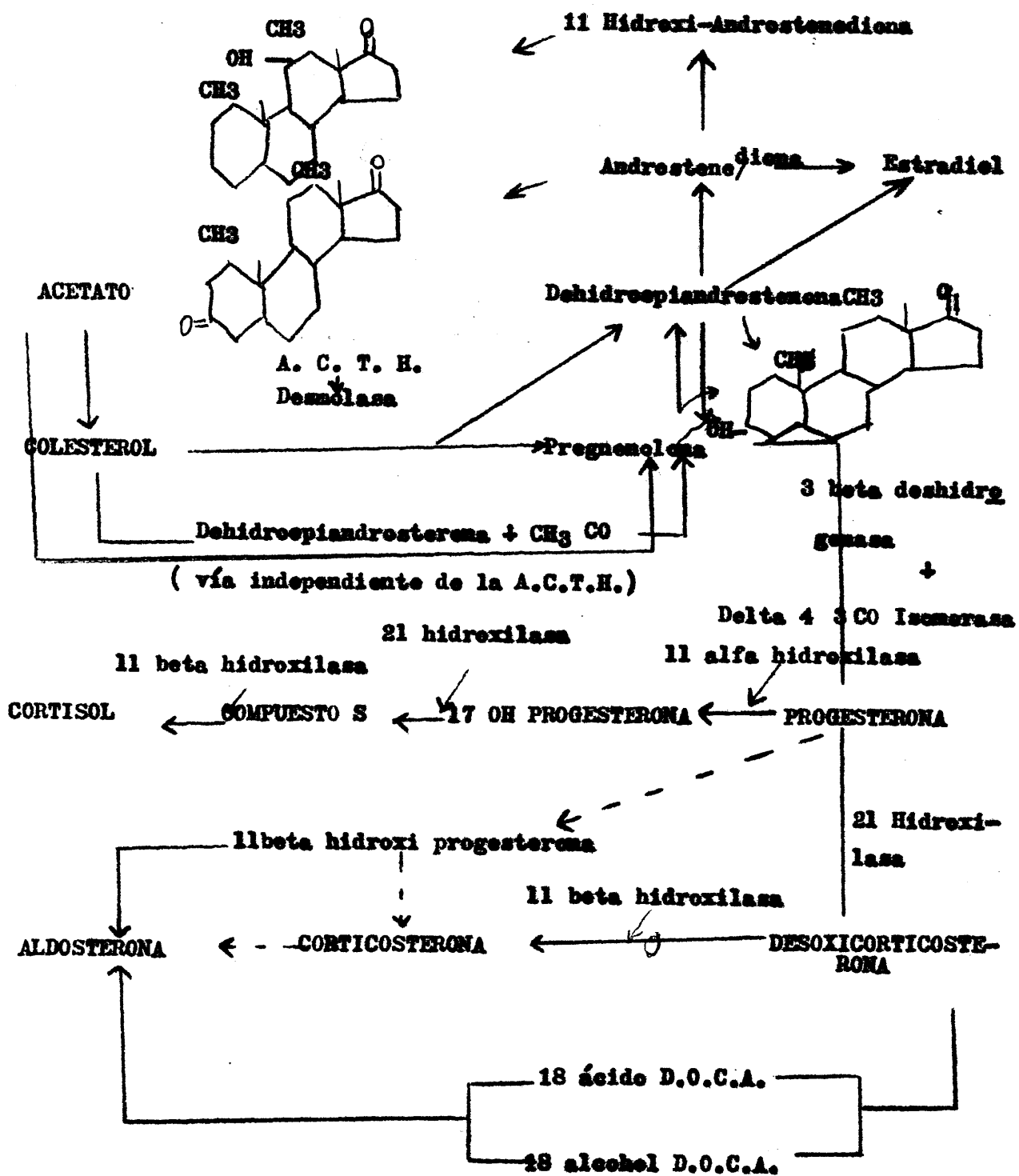
Esto es interesante, pues tenemos un puente que evita la 11 beta hidroxilación, para sintetizar corticosterona y aldosterona y aun cuando es en muy pequeña cuantía, dada la débil se-

creción de aldosterona y su potente acción biológica puede ser suficiente para compensar el déficit en la función mineral que la inhibición de la 11 beta hidroxilación sea en la hiperplasia congénita o artificialmente por administración de metopirona, pudiera producir.

Así, pues, de todo lo expuesto se deduce que la biosíntesis hormonal en la corteza suprarrenal al administrar metopirona corta y da artificialmente una hiperplasia suprarrenal como la congénita, en el estadio del Compuesto S ó 11 desoxicortisol (17 hidroxí, 11 desoxicortisona). Asimismo se bloquea la síntesis principal de la corticosterona y aldosterona, pero no la del otro mineralocorticoide o D. O. C. A., en cuyo estadio precisamente dicha biosíntesis se detiene.

Al ser bloqueada la secreción de cortisol e hidrocortisona de las suprarrenales, éstas no pueden sino producir una hormona vecina a la corticosterona y que no posee como ésta propiedades glucocorticoides, sino que es casi exclusivamente mineralocorticoide; la D. O. C. A. Esto es, no se producen glucocorticoides.

En cuanto a los mineralocorticoides ya vemos que se respeta la secreción de desoxicorticosterona o D. O. C. A., pero además, si bien queda interrumpida la vía de síntesis principal de corticosterona y aldosterona, quizás algo de aldosterona pueda ser también sintetizada por las dos vías colaterales, señaladas en el último esquema con trazo discontinuo. Esto es, existe D. O. C. A., quizás por la reacción hipofisaria que estudiaremos luego en tasas mayores de lo habitual y aldosterona en pe-



ESQUEMA DE LA BIOSINTESIS DE LOS CORTICO-ESTEROIDES.

queña cantidad, pero dada su potente acción biológica, la suficiente para desarrollar una acción mineralocorticoide que equilibre el déficit orgánico.

En resumen: La metopirona perturba la biosíntesis hormonal que tiene lugar en las suprarrenales, creando un gran déficit en las hormonas glucocorticoides, especialmente el cortisol y respetando a los mineralocorticoides de modo que no exista - hipofunción mineralocortical.

B)

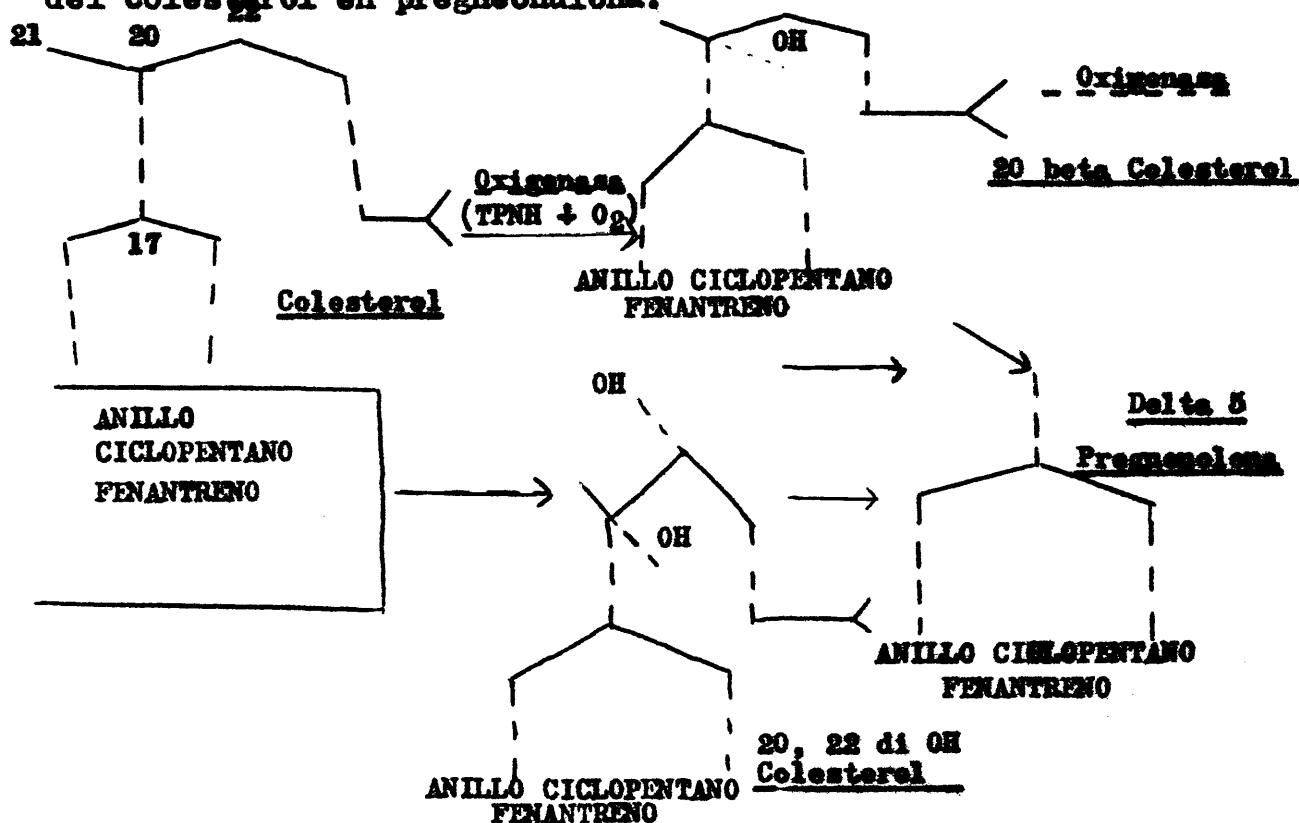
ACCION DE LA METOPIRONA EN LA SECRECION

HIPOFISARIA DE A. C. T. H.

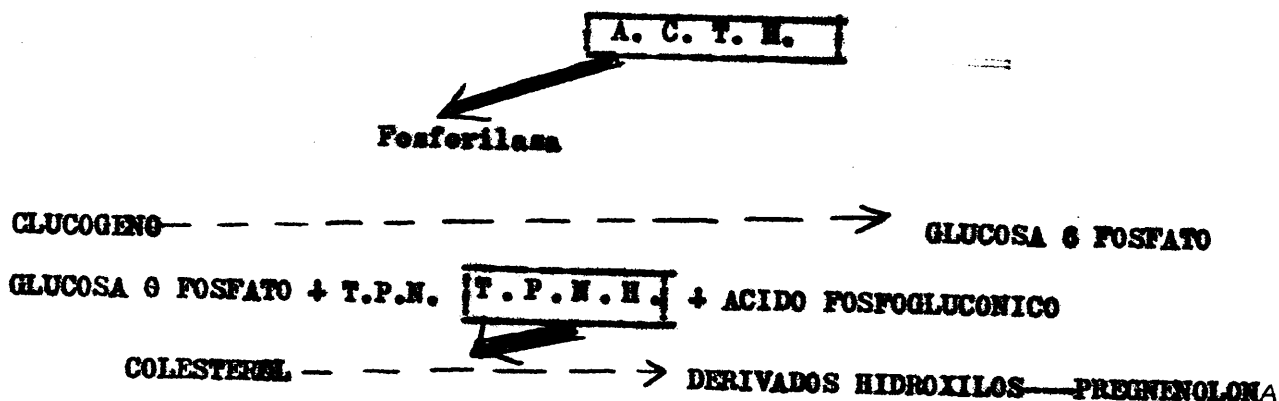
Es sabido que, bajo la influencia de la A. C. T. H., el cortex suprarrenal aumenta de peso y aumenta el número de células madre-compactas. A la vez, disminuyen considerablemente las concentraciones de glucógeno, colesterol y ácido ascórbico, especialmente el colesterol esterificado en las suprarrenales.

Se ha demostrado recientemente que el papel de la A. C.T.H. en la regulación de los glucocorticoides, se debe a desempeñar una acción directa en la biosíntesis de los esteroides córtico-suprarrenales. Su acción se desarrolla en el estadio inicial de la transformación del colesterol, substancia madre de todos los esteroides en pregnenolona.

Reproducimos con detalle el proceso de transformación del colesterol en pregnenolona.



A continuación reproducimos en esquema el modo de actuar de la A. C. T. H.



El mecanismo más importante está constituido por la activación que la A. C. T. H. ejerce sobre la fosforilasa de la corteza suprarrenal. Esta fosforilasa provoca la formación de glucosa fosfato, indispensable para la formación del trifosfo-piridin-nucleotido reducido (T.P. N. H.) El T.P.N.H. es esencial para la formación, mediante hidroxilación, de compuestos hidroxilados a partir del colesterol, como hemos visto en el primero de los esquemas. De estos compuestos hidroxilados se forma la pregnolona, esteroide del que derivan todos los demás, tanto los glucocorticoides y mineralocorticoides, como los progestérgicos, los andrógenos e incluso los estrógenos, transformando el primer anillo en fenólico. Todo esto se puede ver en el cuadro de la biogénesis de los esteroides suprarrenales reproducido en el anterior capítulo.

Se ha señalado asimismo que la A. C. T. H. actúa también favoreciendo la penetración del colesterol a través de la superficie de las mitocondrias en contacto con la desmolasa - que éstas contienen.

Al parecer, la A. C. T. H. también está actuando es-

estimulando la beta 11 hidroxilación.

El descenso de ácido ascórbico en el cortex suprarrenal bajo la influencia de la A. C. T. H., fundamento del test de Sayers, uno de los mejores métodos de medida indirecta de la actividad corticotropa del plasma, no se ha podido explicar satisfactoriamente. El papel del ácido ascórbico en la biogénesis de los esteroides córtico-suprarrenales, permanece aún ignorado. Se le atribuye una acción estimuladora de los transportadores iónicos necesario a las hidroxilaciones, especialmente a la 11 beta hidroxilación. Se sabe además que la activación - de la D. P. N. H. - oxidasa (dipiridina-nucleotido reducido) - por el ácido ascórbico, es un mecanismo general de su actuación metabólica, especialmente manifiesto en el hígado.

Sin embargo, un hecho biológico está en contradicción con los mecanismos que se han invocado de la A. C. T. H.

¿Por qué la A. C. T. H. ^{NO} produce un aumento proporcional de todos los corticosteroides en igual magnitud?

La A. C. T. H. provoca un aumento máximo de la hidrocortisona y mínimo de la aldosterona y, en general, de los mineralocorticoides. Para ello se ha emitido la hipótesis de que las enzimas posteriores en el orden de actuación a la 11 beta hidroxilación, tales como la 18 oxidasa, son rápidamente saturadas y no pueden responder a una oferta elevada de los córtico-esteroides precursores.

El hecho biológico es que la A. C. T. H. estimula de manera poderosa la secreción de andrógenos y glucocorticoides,

especialmente el cortisol, y apenas influye en la secreción de mineralocorticoides, sobre todo en la de la aldosterona.

Por la ley general en las secreciones endocrinas que el déficit de hormonas periféricas estimulan la secreción de la correspondiente estimulina hipofisaria para llevar sus valores a lo normal, y la viceversa, el exceso de estas hormonas periféricas, frenan la secreción de la estimulina central para descender sus valores. De ello se deduce que el frenador hipofisario por excelencia de la A. C. T. H. será el esteroide en que ella actúa de un modo mayor; esto es, el cortisol. Por contra, los mineralocorticoides, especialmente la aldosterona, - apenas influidos por la A. C. T. H., tendrán por contrario un casi nulo efecto frenador sobre la secreción hipofisaria de A. C. T. H.

Esta hipótesis teórica tiene plena realidad biológica y el cortisol es el frenador fisiológico por excelencia de la secreción de corticotrofina, mientras la aldosterona y demás mineralocorticoides tienen apenas acción frenadora sobre su secreción.

A esta conclusión queríamos llegar para explicar el efecto de la metopirona sobre la secreción hipofisaria de A. C. T. H.

Habíamos visto que la metopirona perturba la biosíntesis hormonal que tiene lugar en las cortezas suprarrenales, creando un gran déficit en las hormonas glucocorticoides, especialmente en el cortisol y respetando a los mineralocorticoides de modo que no exista hipofunción mineralocortical.

La acción que la metopirona ejerce sobre la secreción hipofisaria de A. C. T. H. es indirecta y se realiza como consecuencia de la perturbación en la biosíntesis de la corteza suprarrenal: respeta la secreción de mineralocorticoides, en cierto modo, pero éstos no influyen en la secreción de A. C. T. H., mientras que, por contrario, produce un gran déficit de glucocorticoides, sobre todo de cortisol, y esto sí que influencia la secreción de A. C. T. H.

Repetimos que las tasas de las hormonas periféricas en sangre están en proporción inversa a sus correspondientes estimulinas hipofisarias. En este caso, si hay escasa cantidad de cortisol, para compensar y elevar sus tasas, la hipófisis segrega más A. C. T. H., que estimularía las suprarrenales y elevarían la cuantía de cortisol.

Pero cuando estas tasas de cortisol fueran altas, la hipófisis sería inhibida y dejaría de segregar A. C. T. H. y estimular las suprarrenales, con lo que la tasa de cortisol volvería a descender a su valor normal. Esto es, el cortisol frena la secreción de A. C. T. H.

Al administrar metopirona no se forma cortisol y la hipófisis no es frenada, ya que el compuesto S no es capaz de hacerlo. Se produce lo que podríamos llamar en mal castellano, pero sí de modo gráfico, una defrenación. La hipófisis sin freno segregaría en exceso A. C. T. H. Esta A. C. T. H. estimularía las suprarrenales; unas suprarrenales que no segre-

garían cortisol, pero sí el compuesto A, que se produciría en exceso.

Este exceso de compuesto S se puede dosificar en la orina, de la misma manera que los derivados cortisónicos; esto es, con la reacción colorimétrica de Porter y Silber de los 17 hidroxicorticoides (17 OH) (Ver esquemas de la biosíntesis de los esteroides corticosuprarrenales.)

Así, pues, en la ausencia de formación de cortisol se basa el empleo clínico y, sobre todo, como test diagnóstico de la metopirona y está en vías de ensayo el uso de derivados suyos menos tóxicos y también inhibidores de la 11 hidroxilación, como el D. D. D., vecino químicamente al conocido insecticida D. D. T., en enfermedades hipofisarias hiperfuncionales (síndromes y enfermedad de Cushing) (2, 3).

En conclusión: La metopirona, al hacer inhibir la formación de cortisol, estimula la secreción de A. C. T. H. en la hipófisis normalmente funcionante.

c)

**UTILIDAD EN EL DIAGNOSTICO DEL TEST
DE LA METOPIRONA**

A.G.W. Liddle y colaboradores se ha de atribuir - el mérito de ser los primeros en utilizar en la Clínica estas propiedades ya estudiadas de la metopirona y de crear el test de la metopirona (4).

Teóricamente con ella podríamos conseguir:

a) Medir la respuesta corticosuprarrenal con la A. C. T. H. segregada en exceso. Se trataría, pues, de un test de Thorn a la A. C. T. H. modificado en que se mediría la cuantía de corticoides producidos en lugar de los eosinófilos. Pero con la enorme ventaja de ser un test de Thorn con A. C. T. H. endógena producida por el propio paciente. La A. C. T. H. es una proteína compleja y, por tal, un antígeno, por lo que al ser introducida en el organismo puede ser destruída e inactivada por los anticuerpos que el organismo humano produce. La A. C. T. H. empleada usualmente en el test de Thorn es la comercializada y que suele ser de origen animal; esto es, heteróloga. Es considerar la utilidad que supone esta A. C. T. H. no solo humana sino del propio individuo, a examinar.

b) La buena respuesta al test indica una integridad hipofisaria, esto es, tenemos por primera vez un método no engorroso de aplicación clínica relativamente fácil para valorar una secreción hipofisaria, la de A. C. T. H., y de comprobar la integridad de la hipófisis.

c) El uso continuado del preparado no solo mediría - la respuesta hipofisaria, sino la cuantía de las reservas hipofisarias.

fisarias en A. C. T. H., ya que llegaría un momento en que -
la respuesta hipofisaria se agotara y el test fuera nulo.

- III -

ANTECEDENTES EN EL EMPLEO DE LA METOPIRONA

COMO TEST DIAGNOSTICO

Rosenfeld y Bascom demuestran en 1956 la propiedad de la anfenona B de inhibir la 11 beta hidroxilación en la biosíntesis hormonal de la corteza suprarrenal (18). Aprovechando esta propiedad, Thorn y colaboradores estudian su efecto en un paciente con carcinoma suprarrenal (23).

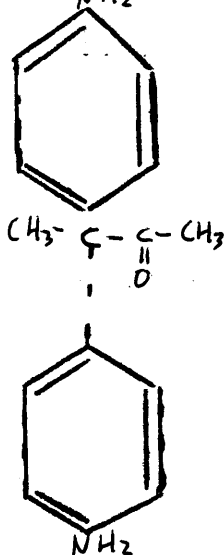
Mediante investigaciones que la Sociedad Farmacéutica "Ciba" patrocina, Allen y Benozze sintetizan el SU 4885, luego denominado metopirona, vecino químico de la anfenona B, con una toxicidad insignificante en comparación de la anfenona.

Chart, Sheppard con Allen Benozze y Gaunt (3), demuestran que esta sustancia como la anfenona B, inhibe a la 11 beta hidroxilasa.

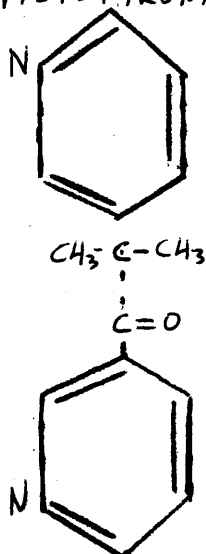
Liddle y colaboradores son los primeros en utilizar con un fin diagnóstico a esta nueva sustancia y crear el test de la metopirona en Marzo de 1958, casi a la vez de la comunicación anterior de Chart.

Reproducimos la fórmula química de estos cuerpos, junto con el D. D. D., vecino químicamente del conocido insecticida D. D. T., que también inhibe la 11 beta hidroxilación y que en la actualidad se está ensayando en el tratamiento del síndrome de Cushing.

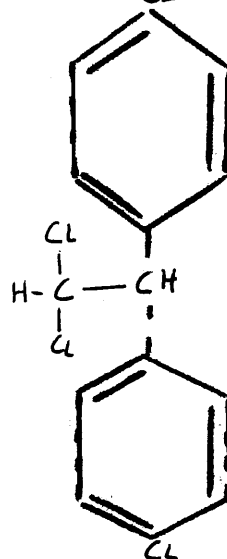
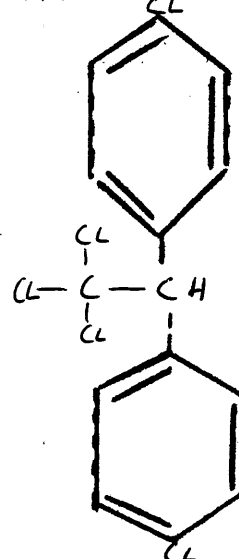
ANFENONA B



METOPIRONA



D. D. D

- 63 -
D. D. T.

La primera comunicaci3n que se conoce con el uso del

test de la metopirona es la de Liddle y colaboradores (3) con fecha de 18 de marzo de 1958, publicada en "The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism". Esta comunicaci3n se refiere a cuatro individuos normales en que se les administra metopirona a la dosis de 750 mg cada 4 horas, con lo que se dosifica la secreci3n de 17 hidrocorticoides de las suprarrenales, que aumentan, con la consiguiente elevaci3n de las cifras de 17 K en orina y 17 OH en orina y plasma. Por el contrario, en cuatro casos de hipopituitarismo, dos adenomas crom3fobos y dos s3ndromes de Cushing tratados con radioterapia de hip3fisis, no responden a la metopirona y s3 a la estimulaci3n con A.C.T.H. practica cada d3as despu3s. Si esta comunicaci3n es importante por ser la primera, no le es menos la segunda comunicaci3n de Liddle, por el n3mero de enfermos estudiados.

Publicada en agosto de 1959, se refiere a más de 70 sujetos.

Primero estudia 9 individuos normales que, al dar mg topirona, eleva los valores de 17 OH urinarios, que va de 15 mg/24 horas a 45 mg/24 horas, como cifras más altas y más bajas respectivamente, mientras que los 17 K se elevan de 10 a 20 mg, también como cifras más altas y bajas. En cuatro de estos enfermos, se dosifican las 17 hidrocorticoides plasmáticos y de sus valores basales comprendidos entre 5 y 15 mg % se pasa a valores entre 20 y 30 mg %.

Es más, como prueba irrefutable de la acción de la metopirina, extensamente estudiada en los anteriores capítulos, - al dar 15 a 30 mg de progesterona ó 2 mg de dexametazona diarios, como frenadores de la secreción de A. C. T. H., la prueba de la metopirona tan positiva, se hace negativa y no existe aumento en las cifras hormonales.

A continuación presentamos los resultados obtenidos por Liddle en las distintas enfermedades endocrinas, hipofisarias o suprarrenales:

a) En 4 enfermos de Addison: en dos de ellos compensados con 0,25 mg de 2 alfa metil 9 alfa fluorocortisol diarios, al recibir la metopirona, ninguno de los dos aumenta - sus valores basales de 17 OH, situados entre 8 y 15 mg. Los otros dos sin ningún tratamiento, tienen una curva plana y no llegan ni a los 5 mg/24 horas.

b) En 5 pacientes con claro hipopituitarismo, con clínica y bioquímica típica de hipogonadismo, hipotiroidismo e

hipocorticismo. Son dos síndromes de Sheenan, un craneofaringioma, panhipopituitarismo idiopático juvenil y el último un hombre de 66 años con un hipopituitarismo de etiología desconocida. En todos ellos fracasa la metopirona, y la curva plana de 17 OH no se eleva por encima de 5 mg/24 horas. Sin embargo, al estimular las suprarrenales con A. C. T. H. unos días después la respuesta es franca. Luego queda claramente demostrado que el fallo en la prueba de la metopirona es central e hipofisario.

e) A continuación se refiere Liddle en su artículo (14) a 18 enfermos con historias clínicas sugestivas de disfunción hipofisaria. Todos ellos tienen unas cifras basales normales de 17 OH y responden normalmente a la A. C. T. H. Se trata de seis enfermos con silla turca alargada por probable adenoma cromóforo; tres acromegalias; tres síndromes de Cushing tratados con irradiación de Cobalto; una diabetes insípida post-traumática; dos caquexias por anorexia mental y una caquexia por una operación de gastro-ileostomía. De estos enfermos cinco tienen signos de hipocorticismo, con vómitos, hiponatremia, hipotensión, letargia y confusión mental, etc. Corresponden a 4 de los adenomas cromóforos y el quinto es la caquexia por gastro-ileostomía. A pesar de ello, repetidos, todos tienen valores basales de 17 OH normales, y responden perfectamente al estímulo de la A. C. T. H.

Sin embargo, no responden a la metopirona y sí, unos días después, al dar de nuevo A. C. T. H.

Ello demuestra que la reserva hipofisaria de A. C.

T. H. está disminuída en estos enfermos, a pesar de una integridad corticosuprarrenal. Luego el fallo, como en el anterior grupo, es central, aun cuando los valores basales normales y - la misma respuesta a la metopirona que al menos en algunos casos se eleva algo, pero poco, hace que Liddle los clasifique - en un grupo aparte que llama "Limited pituitary reserve". Para Liddle es el grupo de enfermos en que la metopirona tiene más interés práctico, ya que solo ella nos da el diagnóstico seguro y nos sirve para evaluar la cantidad de tejido funcionando segregador de A. C. T. H.

Conviene también hacer resaltar el fracaso de la metopirona en los enfermos de Cushing hiperplásicos, tratados por radioterapia, lo cual quiere decir la anulación de la función hipofisaria, y por ende dicha terapéutica tan criticada es, al menos en estos casos, eficaz.

d) En nueve adenomas cromóforos, en cinco el test es negativo, en uno la respuesta es normal pero lenta, y en los otros tres la respuesta es del todo normal e indica una integridad en la secreción hipofisaria de A. C. T. H. Todos responden después a la estimulación con A. C. T. H.

e) En cinco acromegalias con silla turca alargada ob tiene tres respuestas normales y dos negativas, que responden luego al dar A. C. T. H.

f) En un caso de diabetes insípida post-traumática, - con valores basales de 17 OH en orina normales, no responden a la metopirona y sí luego a la A. C. T. H.

g) En seis caquexias, cuatro con anorexia mental y una por gastroileostemia, en los que la administración de metopirona tuvo que ser por vía intravenosa, siendo el otro enfermo un viejo de 78 años, con hipertiroidismo y anorexia, en dos de las anorexias mentales y el operado de gastroilectomía, la respuesta fue mala, mientras que en el resto la respuesta fue normal.

h) En 7 enfermos con síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal, con valores basales elevados; una respuesta supernormal a la A. C. T. H. y que, según la técnica que el mismo Liddle ha preconizado para diferenciar el Cushing hiperplásico del Cushing tumoral, no frenan por completo a la dosis de 2 mg de dexametazona y sí a la dosis de 8 mg. En estos enfermos responden igual que los sujetos normales, con la diferencia de que, al estar elevados los valores basales, el acme de la curva es extraordinariamente alto, quedando todos por encima de los 30 mg/24 horas de 17 OH y alcanzando uno de ellos valores de 60 mg/24 horas.

i) En 4 enfermos de Cushing hiperplásicos, que ^{no} se frenaban a las pequeñas dosis de dexametazona y sí a los 8 mg, después de practicar la radioterapia de hipófisis y sin presentar cuadros de hipofunción tiroidea gonadal o cortical se les practica el test de la metopirona. En 3 de ellos la respuesta es casi nula, y en el cuarto subnormal, para responder todos ellos luego a la A. C. T. H. Ello quiere decir que la radioterapia de hipófisis en los Cushing hiperplásicos es eficaz y limitan la secreción de A. C. T. H., sin llegar a produ

cir una hipofunción.

j) En 3 enfermos con síndrome de Cushing por tumor a adrenocortical, dos con adenoma y el tercero con carcinoma; todos ellos con valores elevados en plasma y orina de 17 OH y de 17 K, con apenas respuesta a la A. C. T. H. y a la frenación con 8 mg de dexametazona, la metopirona no consigue elevar los ya altísimos valores basales, e incluso en dos de ellos los disminuye. Reproducimos las cifras diarias de 17 OH en mg/24 horas antes y después de la metopirona, que da Liddle:

<u>Antes del SU 4885</u>					<u>Se da SU 4885</u>		<u>Después de dar SU 4885</u>	
1º Adenoma	20	17	18	11	6	5	5	6
2º Adenoma	30	27	24	22	22		20	20
3º Carcinoma	54	59	45	61	30		29	41

Liddle trata de explicar estos resultados diciendo que la corteza suprarrenal es incapaz de segregar más esteroides de los que segrega, responde o no responde la hipófisis a la metopirona.

k) En un Cushing en que se ha extirpado las suprarrenales y que de una cifra de 28 mg/24 horas pasa después de la operación alrededor de 15 mg, se da la circunstancia de que frena con 2 mg de dexametazona y no responde ni a la metopirona, ni a la A. C. T. H. Ello indica que el tejido suprarrenal respetado por la operación, es capaz de mantener una función cortical normal, pero se halla en actividad máxima, al no responder a la A. C. T. H. endógena, producida por la metopirona ni a la A. C. T. H. exógena.

l) De 4 enfermos con hiperplasia suprarrenal congénita

ta, en tres la respuesta es subnormal y en el cuarto, un niño de 9 años que cursa su enfermedad con hipertensión, los valores de 11 mg/24 horas pasan a 25 mg/24 horas.

m) En 6 pacientes con hipotireoidismo primario con mixodema, en 3 la respuesta es subnormal; en el resto es normal.

Concluye Liddle en la utilidad de este test, único que puede medir de manera fiel la actividad corticotrofa del plasma. Es, sobre todo, interesante para medir la reserva hipofisaria, en los hipopituitarismos no claros, por su clínica y para ver la etiología de un Cushing, diferenciando los Cushing hiperplásicos, que responden a la prueba, de los tumorales, que no responden.

Jenkins y colaboradores estudian casi a la vez que Liddle el efecto de la metopirona en la corteza suprarrenal del perro (agosto de 1958).

Luego ha publicado un trabajo sobre la metopirona, dosificando los 17 OH según el método de Reddy (1954) y 17 K, según el método de Dreker (1952), además de la aldosterona basado en el método de Neher y Wettstein (1955), descrito por Hernando y colaboradores (1957).

Reproducimos íntegramente los resultados de estos autores ingleses por considerarlo interesante, ya que tienen las cifras comparativas de los tetrahidros: Tetrahidro F o Tetrahidrocortisol (T. H. F.), Tetrahidro E o Tetrahidrocortisona (T. H. E.) y el Tetrahidro del 11 desoxycortidol o compuesto S (T. H. S.)

Con la técnica endovenosa y estudiando los metabolitos urinarios:

	Días	Horas	SU 4885	T.H.E. y T.H.P.	T.H.S.
1ª. 34 ♀ Cushing hiperplasia	1	3 a 7 mañana	2 g. i.v.	1,3 mg/24 h	0,1 mg.
	2	3 a 7	3 a 7 m.	0,4 mg	1,5 mg
2ª. 46 ♂ id.	1	7 a 11	2 g. i.v.	1,8	0
	2	7 a 11	7 a 11	1,4	0,4
	2	11 a 3		0,8	2
	3	3 a 7 t		0,9	0,6
3ª. 46 ♂ Adenoma suprarrenal con síndrome de Cushing	1	11 a 3	2 g. i.v.	3	0
	2	11 a 3	11 a 3 s.	2,6	0,3
	2	3 a 7 t		1,2	0,7
	3	11 a 3		1,2	0,5
4ª. 42 ♂ Cushing hiperplasia	1	7 a 7	2 g. i.v.	4,7	0,1
	2	7 a 7		4,9	3,8
	2	7 m. a 7 t.	11 a 7	3,8	4,0
	3	7 a 7		4,1	0,6
5ª. 57 ♂ Cirrosis portal	1	3 a 7	2 g. i.v.	0,15	0
	2	3 a 7		0,15	1,1
	2	7 a 11	11 a 7	0,07	1,0
	3	11 a 3		0,28	0,4

En la misma técnica, dosificando los valores plasmáticos después de administrar 25 unidades de A.C.T.H. y 2 g. de metopirona:

A.C.T.H.	25 u. i. v.	50	0	20	0
SU 4885	2 g i.v. en 4 horas	15	7	16,5	56

Cortisol Compuesto S T.H.F. T. H.S.

Y, por último, en dosificaciones urinarias después -
de administrar metopirona por vía oral:

Días	Basis	17OH	17K	THF	yTHE	THS	Aldos.Na	K
62. 62	0	5,5	4,1	2,8	0	0	26	80 mg/24 h.
Carcino- ma de - próstata y diabe- tes.	2	0	7,5	3,9	4,9	0	24 gammas /24 horas	26 88 "
	3	3 g	8,7	4,2	3,1	0,6	10	11 80
	4	3 g	14,3	8,2	3,0	5,2	28	40 93
	5	6 g	14,0	7,4	2,7	8,5	20	34 84
	6	6 g	24,7	20,5	4,0	20,9	26	51 102
	7	0 g	20,9	2,6	3,9	16,5	8	47 79
	8	0 g	11,2	26,4	6,6	6,6	14	26 79
72. 71	1	0 g	5,3	5,7	1,6	0	6	23 98
Gota	2	0 g	6,2	6,1	1,7	0	9	12 89
	3	3 g	9,5	5,0	1,2	0,3	7	14 70
	4	3 g	12,4	5,8	1,5	2,8	17	24 73
	5	6 g	12	6,6	1,5	9,5	17	10 54
	6	6 g	14,2	5,9	0,7	11,9	15	5 40
	7	0	15,2	5,9	1,7	10,2	5	10 68
	8	0	10	3,9	4,7	5,5	8	12 54
82. 82	1		7,7	5	2,1	0	26	73
Carcino- ma prog- tata.	2		6,8	5,4	2,2	0	23	88
	3	6	11,7	3,2	1,6	2,4	29	89
	4	6	14,8	10,2	0,2	25,4	18	71
	5	0	21,5	10,5	0,7	28,5	11	65
	6	0	24,0	8,7	1,6	25,8	33	77
	7	0	7,1	4,2	1,4	7,5	6	56

Concluye Jenkins afirmando que la metopirona produce artificialmente una anomalía idéntica a la hiperplasia congénita suprarrenal, por defecto congénito de la 11 beta hidroxilación, descrita por Eberlein y Bougievanni en 1956 (11,12).

En el trabajo de Gold y colaboradores (8,9) se dosifican los 17 K según el método de Vestergaard y los 17 OH, y además los esteroides 17 cetógenos según el método estudiado de Norynbersky (17 KGS).

Realiza varias experiencias, y así interrumpe la respuesta a la metopirona por vía endovenosa inyectando 0,5 mg de dexametasona en vena.

La respuesta al test es mayor utilizando la vía endovenosa con una dosis de 30 mg de metopirona por Kg. que equivale a los 15 mg/kg. que da por vía bucal; ya que la metopirona en forma de bitartrato, como viene preparada por la casa Orba para la forma endovenosa, equivale a 30 mg de esta forma de bitartrato a 12,5 mg en forma de base, como viene preparada en las cápsulas gelatinosas para su toma oral.

Dando metopirona y 11 desoxicortisol, al resultado es idéntico al obtenido al dar 11 desoxicortisol o compuesto S solo.

La dosis dada en la técnica endovenosa, sea 10, 30 ó 60 mg por Kg., no modifica los resultados. Tampoco se modifica si se asocia 25 U. de A. C. T. H. o si se prolonga el tiempo de la perfusión endovenosa más de 4 horas. Sin embargo, influye las horas que se escojan para administrar la perfusión: la respuesta es casi el doble de las otras si la administración -

se efectúa entre las 4 y las 8 de la mañana, más que de las 8 a las 12 de la mañana o de 8 a 12 de la noche.

Es por ello que Gold practica el test de la metopirona endovenoso a la dosis de 30 mg por Kg. durante 4 horas, de 4 a 8 de la mañana. Con esta técnica, en 6 individuos normales, obtiene unos valores de 17 KGS de 34 mg/24 horas, y en las mujeres de 22,9 mg; esto es, se elevan 15,9 mg/24 horas - los hombres y 12,3 en las mujeres. En 2 hiperitoides, la respuesta se hace curiosa, pues en la dosificación a las 12 horas el aumento es nulo, pero una dosificación posterior indica que responden aun cuando tardíamente a las 24 horas. En un caso de cirrosis portal, los valores bajan a las 12 horas casi a 0, para subir luego, mientras que en un adenoma cromóforo la respuesta es nula.

En 2 casos de hiperplasia suprarrenal, con valores - de cerca de 100 mg el primero y más de 60 el segundo, después de una adrenalectomía y radioterapia hipofisaria, respectivamente, descienden a cerca de 70 mg el primero y 45 mg el segundo.

Resumimos luego sus resultados en diversas endocrinopatías:

En 2 hiperplasias suprarrenales, se elevan enormemente las 17 KGS y apenas los 17 K. En un síndrome adrenal androgénico, un aldosteronismo y un carcinoma suprarrenal apenas hay elevación. En 2 adenomas cromóforos, una cirrosis portal y un hipogonadismo de origen central y un Stein-Leventhal, la respuesta es muy positiva; en los 17 KGS y 17^K sobre todo en los primeros.

Si estos resultados tienen poca novedad visto lo anteriormente expuesto por lo que respecta a Liddle y Jenkins, y si se mira lo que dosifica los 17 KGS, es, sin embargo, la última parte del trabajo de Gold la que ofrece más interés.

Después de irradiación hipofisaria a 2 acromegalias y 1 Cushing, las respuestas, que eran + 21, + 6 y + 41, se convierten en - 8,8, + 0,8 y + 26,4, respectivamente.

Después de tratar continuamente durante la prueba de la metopirona con 50 mg de clorpromazina cada 6 horas, en una miositis, una diabetes y un hirsutismo, este es, enfermedad no endocrinas, las respuestas eran + 19,9, + 8,3 y + 14,5, se tornan en - 4,5, + 1,1 y - 1,2.

Por último, después de un tratamiento prolongado con esteroides en dosis equivalentes a 30 mg diarios de cortisol, se practica el test de la metopirona en 3 enfermos. De los tres el test sólo es malo en uno. Precisamente el que llevaba más tiempo con esteroides, siete años, mientras que en los que responden, la respuesta es mayor en uno de ellos que había sido tratado 3 años, en tanto que el otro lo fue en 5.

Es precisamente estudio como el que comentamos, con los irradiados de hipófisis, los tratados con clorpromazina y corticosteroides prolongadamente, con los que se pueden sacar conclusiones clínicas de primer orden.

De todas ellas, en la que Gold y colaboradores han hecho más hincapie y tiene el mérito de ser el primero en señalarlo, es que los derivados de la fenotiazina y la ipreniazida y su grupo de inhibidores de la monoamina-oxidasa dismi-

nuyen la reacción hipofisaria de la metopirona, al interferir el metabolismo de la serotonina en el hipotálamo.

Tuvimos ocasión de asistir personalmente al primer caso que en Francia De Gennes y Bricaire ensayaron la metopirona, ya que por entonces trabajábamos en su Servicio del Hospital Broussais. De sus aportaciones (4) sólo reproduciremos el dato más sobresaliente, por no estar repitiendo resultados semejantes a los obtenidos por los autores ya estudiados. Este dato es la demostración de la nula respuesta a la metopirona de algunos casos de hemocromatosis o cirrosis broncoada más diabetes, lo que demuestra que en estos casos la hipófisis es la responsable del síndrome de insuficiencia pluriglandular que presentan.

Para terminar este capítulo que menciona los trabajos y resultados publicados sobre el test de la metopirona, anteriores a la presentación de esta tesis, examinemos lo que se ha hecho en España sobre este tema.

Diremos que, a pesar del continuo contacto que hemos tenido con la Sociedad Ciba Española, que tan gentilmente nos ha cedido la metopirona con la que este trabajo ha sido posible, - no tenemos noticias de que en España, salvo algunos tests aislados, se haya estudiado el test de la metopirona de una manera sistemática en la clínica endrocrinológica.

- IV -

MATERIAL Y METODO

A)

MATERIAL

Hemos realizado el test de la metopirona en un total de 29 enfermos.

Podemos clasificar los enfermos estudiados en tres grupos:

- A) Enfermos hipofisarios.
- B) Enfermos suprarrenales, que a su vez podemos subdividir en dos subgrupos: hipercorticismos e hipocorticismos.
- C) Enfermos diabéticos.

Al decir enfermos suprarrenales o hipofisarios, queremos decir, presuntos enfermos hipofisarios o suprarrenales por su clínica y demás datos complementarios, a excepción del test de la metopirona, ya que éste nos ha servido luego para confirmar o rechazar el diagnóstico. Por ello, en el próximo capítulo expondremos, después del protocolo de historia clínica, exploración y datos complementarios, una conclusión clínica basada en esos datos, que luego más adelante confrontaremos con el resultado del test. Clasificamos, pues, los enfermos en estos tres grupos con arreglo a esa conclusión clínica, aun cuando luego el test de la metopirona la descarte.

También hemos de decir que, si bien el estudio de los enfermos hipofisarios o suprarrenales es fundamental, dado todo lo dicho del test de la metopirona y donde éste tiene su campo de aplicación, el haber escogido un grupo de enfermos diabéticos se debe a dos razones:

a) En principio, en la diabetes mellitus no existe alteración del sistema hipófisis - corteza suprarrenal, luego nos servirá con enfermos controles, en donde la respuesta al test debe de ser normal.

b) Per razones en cierto modo contrarias a la anterior, aun cuando por el test de Thorn, etc., en la diabetes mellitus vera se ha afirmado que no existen alteraciones en el sistema hipófisis-suprarrenal, nos interesa estudiar este eje en el diabético con la nueva prueba, más fina, dada la acción hipergluceante de la A. C. T. H. y esteroides corticales.

Enfermos hipofisarios:

Enfermo nº 1. J.P.G., mujer de 14 años. Enanismo acondroplásico.

Enfermo nº 2. P.G. B., mujer de 18 años. Enanismo agnónico hipofisario.

Enfermo nº 3. R.E.B. Mujer, de 20 años. Panhipotuitarismo por craneofaringioma.

Enfermo nº 4. F.M.M. Mujer de 23 años. Hipofisectomía por adenoma eosinófilo de hipófisis.

Enfermo nº 5. C.A.D. Hombre de 33 años. Acromegalia y gigantismo.

Enfermo nº 6. L.S.R. Hombre de 41 años. Tumor no -funcionante o cromóforo de hipófisis.

Enfermo nº 7. R.E.V. Mujer de 48 años. Hipofisectomía por neoplasia de mama.

Enfermo nº 8. M.C.R.M. Mujer de 17 años. Panhipotuitarismo por inedia, debida a una estenosis pilórica.

Enfermo nº 9. F.L.G. Niño de 10 años. Enanismo hipofisario con obesidad y oligofrenia.

Enfermo nº 10. V.M.M. Hombre de 34 años. Hipogonadismo de origen central hipofisario.

Enfermo nº 11. A.M.T. Muchacho de 15 años. Infantilismo con cierto enanismo armónico, e hipogonadismo de origen central, hipofisario.

Enfermos suprarrenales:

a) Hipercoerticismos:

Enfermo nº 1. V.B.S. Mujer de 30 años. Síndrome de Cushing en el comienzo de su evolución, de desarrollo lento y aun de gravedad relativamente pequeña.

Enfermo nº 2. S.R.C. Mujer de 36 años. Síndrome de Cushing florido, en su estadio final y que fallece por embolia pulmonar masiva.

Enfermo nº 3. M.T.M. Mujer de 47 años. Hipercoerticismo clínico con obesidad de tipo hipercoertical con cifras hormonales en el límite superior normal.

Enfermo nº 4. J.J.M. Mujr de 18 años. Obesidad hipercoertical y gran hirsutismo.

Enfermo nº 5. A.R.R. Mujer de 30 años. Hipercoerticismo según la clínica, con cifras hormonales normales.

Enfermo nº 6. R.B.F. Mujer de 16 años. Probable obesidad hipercoertical e hipogonadismo.

Enfermo nº 7. M.R.P.D. Obesidad hipercoertical con estrías hipertensión y amenorrea.

b) Hipocorticismos:

Enfermo nº 8. C.C.D. Hombre de 48 años. Enfermedad de Addison en su comienzo evolutivo, en enfermo atlético y con antecedentes tuberculosos.

Enfermo nº 9. C.G.R. Mujer de 47 años. Enfermedad de Addison antigua, con 10 años de evolución.

Enfermo nº 10. M.G.M. Mujer de 39 años. Posible enfermedad de Addison, e hipocorticosmo ligero.

Enfermos diabéticos:

Enfermo nº 1. A.V.D. Mujer de 71 años. Diabetes posmenopáusica que presenta una ácido-cetosis grave por una hepatitis intercurrente.

Enfermo nº 2. M.A.A.M. Hombre de 17 años. Diabetes juvenil, ácido-cetósica o diabetes tipo I.

Enfermo nº 3. L.L.G. Hombre de 43 años. Diabetes de contrarregulación, tipo II, asociada a una hidatidosis hepática que comprime vías biliares.

Enfermo nº 4. V.V.H. Mujer de 55 años. Diabetes de contrarregulación, sin cetosis, o sea, del tipo II.

Enfermo nº 5. F.R.J. Hombre de 63 años. Diabetes de contrarregulación o tipo II, con síndrome de Kimmelstiel-Wilson.

Enfermo nº 6. L.P.R. Mujer de 73 años. Diabetes sigilosa, tipo II, asociado a una cardiopatía, "cor pulmonale" y arritmia completa en bronquítica crónica.

Enfermo nº 7. M.B.B. Mujer de 20 años. Diabetes ju

venil, tipo I, ácido-cetósica, asociada a un bocio eutiroides.

Enfermo nº 8. L.B.B. Mujer de 17 años. Diabetes juvenil grave, ácido-acetonémica, muy inestable, o sea, del tipo I muy grave.

B)

M E T O D O

El primer método empleado por Liddle fue la administración por vía oral de 500 a 750 mg de metopirona (2 a 3 cápsulas de 250 mg), cada 4 horas, esto es, en seis tomas al día. La metopirona la da con leche helada para evitar el vértigo que a veces produce, cuando su absorción es muy rápida. Si no se puede administrar por la boca, acude a la vía endovenosa en administración de 2 a 3 g. en solución salina isotónica o de dextrosa al 5%, en una perfusión de 6 horas de duración. Emplea entonces la solución bitartrato de metopirona, que prepara la Casa Giba.

Recoge la orina de 24 horas durante 4 días, administrando la metopirona entre el 2º y 3º día. Dosifica en las orinas de 24 horas los 17 OH según el método de Porter y Silber, aun cuando algo modificado. Según este método, los valores normales de 17 OH que son entre 3 y 12 mg/24 horas, pasan a ser, después de la metopirona, a 15 a 45 mg/24 horas.

Según Liddle, si la respuesta es subnormal, es interesante medir en sangre las tasas de metopirona, ya que puede ser debido a un defecto de reabsorción. En estos casos, con respuesta débil, es interesante la dosis administrada, ya que los resultados varían según haya sido de 500 a 750 mg en cada toma.

Henke y colaboradores son partidarios de la administración intravenosa de la metopirona con 5 g. en 500 cc de suero isotónico, de la forma en bitartrato, que administra en perfusión endovenosa de 8 a 12 de la mañana, con 10 mg de hepari-

na. Dosifica los 17 OH en orina a las 12 y 24 horas. Con 2 g de metopirona la respuesta es menor, y en 6 sujetos normales la curva de 17 OH adquiere su auge a las 8 horas, para luego descender y adquirir de nuevo los valores basales a las 18 horas, mientras, como es lógico, la curva es plana en 5 hipopituitarismos y 1 hipocortical (10).

Jenkins utiliza como Liddle las dos técnicas, oral y endovenosa, por boca, de 3 a 12 g. repartidos a lo largo del día, y en vena 2 g. en perfusión endovenosa de 4 a 8 de la mañana. Jenkins mide los 17 OH según el método de Reddy (1954), y los 17 K según el método de Dreker (1952), aparte de la aldosterona, basado en el método de Neher y Wettstein (1955), descrito por Hernando y colaboradores (1957).

Gold emplea la metopirona en forma de bitartrato al 11,5 %, con 30 mg de solución por Kg., disuelto en 1000 cc de solución salina al 0,9 %, o sea, isotónica, en perfusión endovenosa lenta, recogiendo las orinas en las 12 horas siguientes y dosificando los 17 K según el método de Vestergaard, los 17 OH siguiendo el Porter y Silber modificado por Reddy y, por último, es original dosificando los esteroides 17 estégenos según la técnica del bismutato de sodio ya mencionado de Horymbersky.

El trabajo de Gold es interesante, ya que hace un estudio comparativo de las varias técnicas propuestas. Según él:

La respuesta al test es mayor utilizando la vía endovenosa con una dosis de 30 mg de metopirona por Kg, que equivale a los 15 mg/Kg. que da por vía bucal; ya que la metopirona

en forma de bitartrato, como viene preparada por la casa Ciba para la administración endovenosa, equivale a 30 mg de esta forma de bitartrato a 12,5 mg en forma de base, como viene preparada en las cápsulas gelatinosas para su toma oral.

La dosis dada en la técnica endovenosa, sea 10, 30 ó 60 mg por Kg. no modifica los resultados. Tampoco se modifica si se asocia 25 U. de A.C.T.H. o si se prolonga el tiempo de la perfusión endovenosa más de 4 horas. Sin embargo, influye las horas que se escojan para administrar la perfusión: la respuesta es casi el doble de las otras si la administración se efectúa entre las 4 y las 8 de la mañana, más que de las 8 a las 12 de la mañana, o de 8 a 12 de la noche.

Es por ello que Gold practica el test de la metopirona endovenosa a la dosis de 30 mg por Kg. durante 4 horas, de 4 a 8 de la mañana, como técnica ideal, dando los resultados de este estudio comparativo.

Tras varios ensayos con personas normales, nos ha parecido mejor y hemos adoptado la siguiente técnica:

1ª.- Recogida de orina de veinticuatro horas, recogida de hielo o guardada en nevera, ya que los 17 Hidroxiesteroides se destruyen por encima de los seis grados. Se recoge, pues, de 8 de la mañana a 8 de la mañana del siguiente día y se determinan los valores basales de la eliminación urinaria en veinticuatro horas de 17 Hidroxiesteroides por el método de Porter y Silber, y de los 17 Cetoesteroides por el método de Zimmermann.

2ª.- Se recoge la orina de igual manera que el día

anterior y se determinan los 17 OH y 17 K. Pero, a su vez, se administrará por vía oral una o dos cápsulas de 250 mg. de metopirona cada tres horas, según el peso del enfermo. En general, damos una cápsula si pesa menos de 70 Kg. y dos si pesa más de estos 70 Kgs.

3ª.- Se volverá a recoger en hielo la orina de veinticuatro horas y determinar los 17 OH y 17 K. Se suspende la administración de metopirona. Los valores hormonales suelen permanecer aproximadamente iguales que el día anterior, lo que indica que, a pesar de suspender su administración, la metopirona sigue actuando.

4ª.- Se repite la recogida de orina de veinticuatro horas y las determinaciones hormonales sin administrar metopirona. En este día, normalmente, los valores hormonales comienzan a decrecer de un modo sensible, y la curva se hace descendente, por lo que no suele ser necesario prolongar el test más días, pues la respuesta hipofisaria ya está valorada. Salvo que quisiéramos medir la reserva hipofisaria en A. C. T. H., en cuyo caso habríamos de administrar la metopirona ininterrumpidamente hasta que la curva fuera descendente y la hipófisis no respondiera.

Esto sería, desde luego, el método ideal y que nos proponemos realizar en el futuro, desde que el preparado ande menos escaso. Por ahora, la escasez del producto no nos lo permite, salvo que limitemos nuestro trabajo a unos pocos enfermos. Pero creemos que para observar la respuesta hipofisaria

ria, el método apuntado es suficiente y de gran utilidad clínica.

Exponemos a continuación la técnica por nosotros empleada para dosificar los 17 cetosteroides, basado en la reacción colorimétrica de Zimmermann, según las modificaciones de Dreker (6) y la técnica colorimétrica de Porter y Silber , modificada por Smith (21).

TECNICA DE DOSIFICACION DE LOS 17 CETOSTEROIDES URINARIOS.

A) Obtención del desecado

1ª) Se filtran 15 cc de orina, y se toman 5 cc a los que se les agregan 1,5 cc de ácido clorhídrico puro, que los libera de la glucosulfocojugación.

- Se lleva todo esto al baño María a 80% durante 10 minutos justos.

- Se enfría al chorro de agua.

- Se pone en el embudo de decantación o separación.

2ª) En el embudo de separación se le agregan 25 cc de éter puro y luego se agita en movimiento circular sin tapar el embudo. Se agitará así durante 30 segundos aproximadamente.

- Se deja reposar con lo que se deposita la orina en el fondo, y el éter que ha extraído los 17 K queda arriba, con lo que no habrá más que abrir la llave de paso y dejar caer la primera hasta la línea divisoria con el éter. Esto es, se decanta.

3ª) Se le agregan 10 cc de sosa al 10%.

- Se agita suavemente durante 30 segundos, sin tapar lo.

- Se decanta nuevamente, quedando el éter limpio de la mayoría de la turbidez que la sosa, son grasas y ésta las saponifica, arrastra.

4ª) El éter que queda se lava 3 veces con 10 cc. de agua destilada. Esto es, se le añade 10 cc de agua que, al dejar reposar, se deposita en el fondo, y se separa luego; repitiéndolo 2 veces más.

5ª) Se le añade a eje 1/2 gramo de sulfato sódico anhidro que como deshidratante absorbe el agua y se deposita en el fondo. El líquido que sobrenada, que es el problema, debe quedar completamente transparente, si hasta ese momento la reacción ha ido bien.

- Este líquido sobrenadante se vierte en un tubo ancho de evaporación. Entonces, o bien podemos dejarlo que se evapore naturalmente, dejándolo expuesto durante 24 horas al aire, o aceleramos ésta poniéndolo al baño María con la llama de gas apagada, temperatura que basta para que el éter se evapore rápidamente.

Así obtendremos el desecado que se conserva indefinidamente, ventaja que podremos aprovechar para realizar la reacción colorimétrica en serie de desecados obtenidos en varios días diferentes y ahorrarnos trabajo.

B) Reacción de Zimmermann

Se dispone un tubo marcado con la letra F con 2,5 cc de la solución de 20 mg de androsterona en 1000 cc de alcohol

puro; otro tubo sin nada marcado con la letra T y los tubos con el desecado enumerados.

2ª) Se añaden 1,6 cc en pipeta no usada de metadina trebenoeno al 1% en alcohol para todos los tubos. Se retira la pipeta.

3ª) Con otra pipeta se añade 1,2 cc de potasa al 3 N a todos los tubos y al final se retira la pipeta.

4ª) Se llevan todos los tubos al baño María, a 25ª durante 20 minutos justos y en completa oscuridad.

5ª) Se saca del baño María y se agrega a cada tubo 4 cc de alcohol al 75%.

Luego se mide en el colorímetro a una longitud de ondas de 520 milimieras, comparando la lectura de la densidad óptica con un patrón de androsterona con una concentración por litro conocida y haciendo la corrección a cero con el testigo. Así obtenemos la concentración por litro de orina y luego sólo nos queda calcular la eliminación en mg/24 horas, conociendo de la diuresis total de 24 horas.

TECNICA DE DOSIFICACION DE LOS 17 HIDROXICORTICOIDES URINARIOS

A) Obtención del filtrado.

Se extraen 50 cc de la orina, problema que tiene que estar conservada por debajo de 6 º. Se filtra con filtro corriente y se toman 40 cc.

A estos 40 cc con ácido acético glacial gota a gota se llevan hasta un pH de 4 a 4,5.

Luego se agregan 0,5 g. de Kaolin y se mezcla en ro-

tación suave durante 5 minutos. Luego se pasa a tubos de centrífugo y se centrifugan a 1500 r/p. Se decanta y luego se filtra con un filtro Scheileicher Schull 690. Luego se lleva a un pH 2 por adición gota a gota de ácido sulfúrico al 50 %.

Se toman 10 cc de orina y se pone en un embudo de decantación de 50 cc y se le agrega la sustancia con la que se extrae los 17 OH. Esto es, el butanol en una cantidad de 5 cc. Se agita 3 minutos, se deja reposar y se decanta. La orina que se separa se coloca de nuevo en otro embudo de decantación con 5 cc de butanol. Se vuelve a agitar durante 3 minutos, se deja reposar y se decanta.

Se unen los dos extractos butanólicos y se toma la orina que ha sido separada en el último. Con los extractos se seca con sulfato sódico anhidro, que absorbe el agua y, por último, se filtra con un filtro Scheileicher Schull 589. Así obtenemos el filtrado.

B) Reacción colorimétrica de Parter y Silber.

Se añade 1 cc de extracto butanólico de cada orina problema y en los testigos 1 cc de butanol. Luego se añaden 5 cc de solución de fenilhidrazina sulfúrica y 5 cc de ácido sulfúrico al 56 %. Así se forma el tinte amarillento de la acción de la solución sulfúrica de fenilhidrazina sobre la cadena dihidroxiacetona.

La lectura en el colorímetro se hace en tres longitudes de onda de 370, 410 y 450 milimicras. Una vez conocida en comparación al patrón, la concentración de 17 OH en $\mu\text{g/l}$, se

calculan los mg/24 horas, al conocerse la diuresis de 24 horas.

La mayor dificultad de la técnica está en obtener una fenilhidrazina, reactivo base, pura.

- V -

RESULTADOS

A)

ENFERMOS HIPOFISARIOS

Empezamos presentando los presuntos enfermos hipofisarios, estudiados en el transcurso de 1961-1962.

Enfermo nº 1.- J.P.G., catorce años, soltera, natural de Toledo.

La enferma viene a consultarnos porque dice es "raquítica. Según ella y su madre, su desarrollo fue normal de lactante y en la infancia, y es sólo a partir de los doce años cuando el desarrollo se detiene. En la familia todos son altos, mucho más que ella. No aqueja ningún padecimiento, salvo un ligero dolor en flanco derecho en raras ocasiones. El resto de la anamnesis por aparatos es negativa.

Antecedentes personales: Enfermedades de la infancia. La menarquia se presentó a los trece años y sigue regular 4/30.

Antecedentes familiares: Padres y dos hermanos sanos.

Exploración clínica: Enferma microsomática, con una falla de 1,33 m. y peso de 45,9 kilos. Su hermana, de doce años, esto es, dos menos, mide 1,45 m. y pesa 40,2 kilos.

Llama la atención el gran desarrollo de la cabeza, con prominencia frontal y parietal acusadas.

Buen desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, con mamas muy desarrolladas en proporción más de lo que corresponde a su edad. Vello axilar y pubiano bien desarrollados, este último de distribución triangular ginecoide.

No hay rosario costal, ni cifosis dorso-lumbar, pe-

ro la pelvis está muy inclinada, con nalgas muy prominentes en desproporción a su estatura y, sobre todo, piernas en aducción forzada con genu varum y piernas arqueadas en paréntesis. El aspecto físico, pues, nos recuerda al de una acondroplasia que comienza a formarse con gran desarrollo de la bóveda craneal, tibias arqueadas y desproporción evidente entre un tórax de tamaño normal y unos miembros acortados, aunque aún esta desproporción no es demasiado acusada. El morfotipo, según las tablas y cuadrículas de Decourt-Doumic, que hemos practicado, conjuntamente con las otras dos enfermas hipofisarias estudiadas en este primer curso, es bastante expresivo de acondroplasia, contrastando la desproporción entre el tronco y las extremidades inferiores, con las siluetas de los otros dos: un enanismo armónico y una enferma de desarrollo normal.

La exploración del resto de los aparatos es negativa, con un pulso de 72 pulsaciones rítmicas al minuto y tensión arterial de 10-5.

Datos complementarios: En sangre: 4.400.000 eritrocitos, 7.000 leucocitos con 72 neutrófilos, todos segmentados, 27 linfocitos y un monocito. Velocidad: dos a la primera hora, seis a la segunda y un índice de 2,5.

En orina: reacción ácida clara sin componentes anormales, densidad 1011 y nada anormal en el sedimento.

La función tiroidea es normal, con un metabolismo de + 15 por 100, colesterolemia 1,88 g./l., que nos hizo parecer innecesario el pedir una fijación con I₁₃₁.

También es normal la función corticesuprarrenal, - con siete miligramos por veinticuatro horas de 17 K y dos miligramos y medio por veinticuatro horas los 17 OH, si se tiene en cuenta la edad de la enferma.

La calcemia es de 12 mg. por 100, fosferemia 3,2 miligramos por 100 y 10 unidades Bodansky de fosfatos alcalinos.

El estudio radiográfico óseo confirma la impresión clínica (silla turca normal, condensación a nivel de las tibiae con capa cortical bien desarrollada, etc.)

En conclusión, se trata de un enanismo desproporcionado acondroplásico en sus comienzos, excepcionalmente sin antecedentes familiares, al menos próximos, aunque estos casos de acondroplasia esporádicas parecen cada vez más numerosos. En la patogenia es, pues, por defecto del cartilago de conjunción; no hay insuficiencia endocrina y la hipófisis es del todo normal, como demostrará el test de la metopirona.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 1.- J.P.G. Enanismo acondroplásico.

Valores basales: 17 K 7 mg/24 horas; 17 OH, 2,5 mg/24 horas.

2º día con tomas de una cápsula de metopirona, cada 3 horas:

17 K 13 mg/24 horas; 17 OH, 4,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 12,7 mg/24 horas; 17 OH, 5,3 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 9,2 mg/24 horas; 17 OH, 3,8 mg/24 horas.

Morfotipo según Decourt-Dounie

Perímetro. Talla Diámetro Bi-humeral
Diámetro Trocater-gualo Diámetro Bi-trocateros

858 mm.	952 mm	182 cm	381 mm	436
844	936	179	375	428
830	921	176	369	421
816	905	173	362	414
802	889	170	356	407
788	874	167	350	400
773	858	164	343	392
759.8	842.7	161	337.6	385
745	827	158	331	378
731	811	155	325	371
717	795	152	318	364
703	779	149	312	357
689	764	148	306	349
674	748	143	299	342
660	732	140	293	335
646	717	137	287	328
632	701	134	280	321
618	685	131	274	314
604	670	128	268	306
590	654.3	125	262.12	299.64

Enfermo nº 1.- J.P.G. Accondroplasia _____
 Enfermo nº 2.- P.G.B. Enanismo hipofisario _____
 Enfermo nº 3.- R.E.B. Panhipopituitarismo por craneofaringioma.

Enfermo nº 2.- P.G.B., soltera, dieciocho años, natural de Madrid.

Desde hace unos años nota que se le hinchan los tobillos y piernas o que se aumenta dicha hinchazón con la permanencia en pie algún tiempo, pero que no desaparece con el decúbito. Dolor en dicha zona, sobre todo por las mañanas, con una coloración amarillada. Nota mucho frío en las extremidades y adormecimiento. Bofecos con frecuencia. Menarquia a los 13 años, regular 3/20, con muy poca hemorragia.

Catarros frecuentes. Muy nerviosa. El resto de la anamnesis por aparatos es del todo normal.

Antecedentes personales: Enfermedades de la infancia. Parotiditis. Amigdalectomizada por amigdalitis de repetición, con adenopatías de cuello infartadas.

Antecedentes familiares: Padre alcoholizado. Madre sana. Ocho hermanos más.

Exploración clínica: Enferma microscópica, cuyo escaso desarrollo de estatura y constitución en general está en evidente desproporción con su edad.

Cara con piel muy fina y facciones muy delicadas.- No obstante, los caracteres sexuales secundarios están presentes, con velle axilar y pubiano ginecoide, y las mamas, aunque pequeñas por escaso tejido subcutáneo adiposo, presentan su tejido glandular.

La exploración de los aparatos cardiorrespiratorios es normal, con una tensión arterial de 10,5 - 6,5 . Los tobi-

lles presentan un color violáceo con pequeño edema, y temperatura normal.

Una exploración ginecológica practicada demuestra que el útero y los anejos son hipoplásicos en línea con el retraso somático general que padece.

Su talla es de 1,40 m. y su peso de 37,9 kg.

La curva del morfotipo corresponde casi diámetro por diámetro a la medida de las muchachas de doce años, esto es, tiene un retraso somático de 8 años. Además, como corresponde a un enanismo hipofisario armónico, el retraso es igual en todos los diámetros y no existe, como en el caso anterior, un enanismo por falta de desarrollo electivo en miembros inferiores, que acortan la talla, pero el tronco y el resto de los diámetros, son normales. Si acaso hay una caída proporcionalmente mayor del bi-humeral, 300 milímetros en lugar de 330 milímetros que es la medida a los doce años.

Datos complementarios: El recuento, fórmula y velocidad sanguínea, así como el análisis ordinario de orina, no presentan anomalías.

La función tiroidea es normal, con un metabolismo basal de + 9 por 100; colesterolemia, 2,18 g./l.

Hay un déficit pequeño de la función corticosuprarrenal, con una eliminación de 17 K. de 6,8 mg. por veinticuatro horas y de 17 OH de 2,10 mg. por veinticuatro horas.

Un frotis vaginal con tinción de Sherr muestra anormalidad celular correspondiente a la primera semana del ci-

clo, aunque por la historia se puede asegurar una discreta hipofunción ovárica, probablemente luteal (hipooligomenorrea e hipoplasia genitales internos, además del discreto déficit venoso periférico).

La radiografía de la silla turca es normal, con -
clinoideas conservadas. Campo visual, asimismo conservado.

En conclusión, se trata de un enanismo armónico de origen hipofisario por insuficiencia selectiva de secreción de la hormona hipofisaria de crecimiento o somatotropa (S.T.H.), que en este caso concreto se acompaña de una ligera insuficiencia suprarrenal y gonadal probablemente de origen diencefalo-hipofisario.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 2.- P.G.B. Enanismo armónico hipofisario.

Valores basales: 17 K, 5,2 mg/24 horas; 17 OH, -
3,1 mg/24 horas.

2º día con tomas de 1 cápsula de metopirona cada
3 horas; 17 K. 8,1 mg/24
horas; 17 OH, 4 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 8,2 mg/24 horas; 17 OH, 3,8 mg/24
horas.

4º día : 17 K, 6,4 mg/24 horas; 17 OH, 3 mg/24 ho-
ras.

Enfermo nº 3.- R.E.B., veinte años, soltera, natural de Madrid.

La enferma, a sus veinte años, no ha tenido menstruaciones. Cefaleas frontales casi a diario, especialmente matutinas, en dolor continuo, sin irradiación y que se calma espontáneamente a medida que transcurre el día sin medicarse, se acompaña de un estado de somnolencia que dura todo el día.

Asimismo, padece de dolor localizado en hipocostrio derecho, de gran intensidad, a punzadas violentísimas, que a veces se irradia en barra e hipocostrio izquierdo.

Friolera, con sensación de frío incluso en verano. Estreñimiento (dos a tres días) con heces normales.

Antecedentes personales: Sólo enfermedades propias de la infancia.

Antecedentes de familia: Padre gastroenterizado. Madre y dos hermanos sanos.

Exploración clínica: Enferma microscénica, en la que se destaca su palidez cética, preferentemente en la cara, muy característica de insuficiencia hipofisaria, con infantilismo en las facciones, piel muy fina y sin infiltración mixematosa.

Talla, 1,55 m. con un peso de 43,5 kgs.

Las papilas son isocóricas y normorreactivas a la luz y a la acomodación, sin alteración del campo visual.

La exploración de los sistemas digestivos y respiratorio no descubren nada patológico.

El corazón late normalmente, con un segundo tono algo vibrante en todos los focos. Pulso, 64 por minuto, no notenso y rítmico. Tensión arterial, 10, 5-6, 5.

Ausencia de mamas, tanto del tejido adiposo subcutáneo como de glándula propiamente dicha, con aréolas pequeñas como un muchacho. Asimismo, la falta de vello pubiano y axilar es total.

Llama la atención cierta dolicoestenomelia, con manos alargadas, en desproporción al resto del organismo, al igual ocurre con los pies.

El morfotipo es casi rectilíneo, luego normal y se puede asegurar que no hay trastorno de desarrollo en este caso.

Datos complementarios: Orina clara de reacción ácida y densidad 1.000. Los componentes anormales son todos negativos y en el sedimento se ven unos pocos leucocitos y células vesicales.

En sangre: 3.700.000 hematíes, 6.400 leucocitos, con una fórmula de 69 neutrófilos todos segmentados, 19 linfocitos, 8 monocitos y 4 eosinófilos. La velocidad es de 16 a la primera hora, 32 a la segunda y un índice de 16.

La exploración tiroidea muestra una clara hipofunción con un metabolismo basal de - 22 por 100; colesterol en sangre, 2 g./l.; fijación I^{131} , 14,4, a las dos horas, 27, 2 por 100 a las veinticuatro horas (dosis empleada, 50 microcuries).

También está baja la función suprarrenal, con 17 - Cetoesteroides, 3,4 mg. por veinticuatro horas, y 17 Hidre-

xiesteroideos, 1,8 mg. por veinticuatro horas, en orina. El test de la metopirona es comentado más adelante.

Calcio sanguíneo, 11 mg. por 100; Fósforo, 4,7 mg por 100; fosfatasa alcalina, 8 u. Bodansky.

La radiografía lateral de cráneo nos muestra una calcificación del tamaño de un guisante pequeño intrasolar, con clinoides respetadas.

Tras un año de tratamiento hormonal sustitutivo (tiroides, glucó y mineralocorticoides y esteroides gonadales, que no hacen aparecer el menstruo quizá debido a la atrofia de unas gonadas desde hace mucho tiempo no solicitadas), nos vemos obligados a sentar una indicación quirúrgica por aumento de los signos de hipertensión craneal, aunque aún no peligraba la visión.

Es operada felizmente en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Central de la Cruz Roja y se confirma anatómicamente la existencia del craneofaringioma.

En conclusión: Estamos ante un caso de franco panhipopituitarismo, con deficiencia por destrucción hipofisaria de las funciones tiroideas, suprarrenales y gonadales. La radiografía lateral de cráneo nos descubre la etiología de este panhipopituitarismo.

Se trata de un craneofaringioma, como demuestra la calcificación intrasolar y confirma el examen anatómico de la pieza operatoria.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 3.- R.E.B. Panhipopituitarismo por craneofaringioma.

Valores basales: 17 K 3,4 mg/24 horas; 17 OH, 1,8 mg/24 horas.

2^a día con tomas de una cápsula de 250 mg. de metopirona cada 3 horas: 17 K, 3,2 mg/24 horas; 17 OH, 1,5 mg/24 horas.

3^{er} día: 17 K, 3,1 mg/24 horas; 17 OH, 1,4 mg/24 horas.

4^a día: 17 K, 3,3 mg/24 horas; 17 OH, 1,6 mg/24 horas.

A continuación presentamos cuatro presuntos enfermos hipofisarios, estudiados por nosotros en el curso 1962-63.

Enfermo nº 4.- F.M.M., 23 años, - soltera, natural de Izatorras (Jaén).

En el mes de abril de 1960 notó que, tapándose el ojo derecho, no veía bien, como si una nube se interpusiera tapándole distintos puntos del objeto que tenía delante. Su defecto no se localizaba en un cuadrante o espacios completos. En el ojo derecho también aparecían estas molestias, pero con menor intensidad. El oculista consultado no le aclaró nada, pero por una conjuntivitis consulta un nuevo oculista que le diagnosticó de Adenoma de Hipófisis. Inmediatamente después de unas radiografías comenzó a ser tratada - con radioterapia, de las que se le practicó una sola serie de sesiones para ser inmediatamente operada en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Central de la Cruz Roja (enero de 1961), con extirpación de hipófisis.

Desde febrero de 1961 notó sofocos de gran intensidad y luego una sed espantosa orinando hasta 14 litros diarios, por lo que fue enviada a nuestra consulta de Endocrinología. Fue tratada con Duogynon y extracto tiroideo; con ello se consigue el menstruo mensual, pero actualmente, aunque se le presenta mensualmente en escasa cantidad, siendo éste el motivo que le hace consultar de nuevo. Por contra, su diabetes insípida que presentó a raíz de la operación se ha corregido espontáneamente, poco tiempo después, con una diuresis de 24 horas de 2 litros.

Esta es, en suma, su anamnesis, siendo confirmado el diagnóstico de adenoma eosinófilo de hipófisis con cuadro clínico de acromegalia incipiente, en el examen histológico de la pieza operatoria.

La exploración nos muestra el aspecto acromegálico con cara de pelichinela y con acusado relieve del maxilar inferior, dientes separados, arcos cigomáticos y superciliares muy acusados. Labios abultados; asimismo muy desarrolladas las orejas con nariz normal. Palidez de la piel de la cara con mucosas sonrosadas. Hipoplasia mamaria, no cifosis. Aspecto viriloide. Escaso desarrollo de vello pubiano de distribución ginoide.

No manos en garra ni de exagerado desarrollo. Peso, 63,700 kgs. Talla, 1,74 m. El resto de la exploración no encuentra nada patológico.

Antecedentes familiares.- Padres viven sanos; dos hermanos sanos, uno de ellos tuvo una lesión pulmonar.

Antecedentes personales.- Enfermedades de la in-

fancia. Menarquia, 13 años.

Exámenes complementarios.- Después de la operación resultaron dañadas las funciones tiroideas, con un metabolismo basal de - 14% y gonadal, con mala actividad estrogénica en el frontis vaginal. Por contra, la función suprarrenal se conserva con 17 K 12 mg/24 horas y 17 OH 3,8 mg/24 horas. Los exámenes practicados en esta nueva consulta dan un test de fijación I₁₃₁ de 16,3% a las 2 horas, y 42,1 % a las 24 horas, lo que indica una recuperación tiroidea. Repetido 8 meses después, sin tratamiento tiroideo, los resultados fueron 10,6% y 30% respectivamente. El frontis vaginal 60% de las células intermedias, y 40% de células basales con escasísima actividad estrogénica. Glucemia basal 0,88 g./l. sin glucosuria. Fósforo inorgánico 3,5 mg² y 17 K 7,2 mg/24 horas y 17 OH 3,1 mg/24 horas.

En conclusión: Se trata de una enferma hipofisectomizada por adenoma eosinófilo, con una acromegalia discreta, y en la que ha quedado como secuela de la operación una discreta disminución de las funciones suprarrenal y tiroidea, y sobre todo un gran déficit de gonadostimulinas, como nos indica la ausencia casi total de actividad gonadal.

El test de la metopirona se le practica a los dos años de la operación.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 4.- F.M.M. Hipofisectomía por adenoma eosinófilo de hipófisis.

Valores basales: 17 K, 10 mg/24 horas; 17 OH, 3,1 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 12,2 mg/24 horas; 17 OH, 3,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 12 mg/24 horas; 17 OH, 3,6 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 11,3 mg/24 horas; 17 OH, 3 mg/24 horas.

Enfermo n.º 5.- C.A.D., 33 años, soltero, natural de Martín (Lugo).

Antecedentes familiares: Padres vivos; el padre - padece de estómago; madre padece al parecer ataques epilépticos. Son cuatro hermanos, todos sanos. Uno de ellos tiene su mismo aspecto. En la familia paterna existen varios miembros de facciones similares.

Antecedentes personales.- Nacido a término de parto normal, parece ser que era de peso y tamaño algo mayor que el normal. A los 2-3 años padeció un proceso puntuloso en la cabeza que le hizo perder todo el cabello y algo de vista en ambos ojos. Recuperó el cabello, pero la vista, según él, ha seguido deficiente desde entonces. Tardo más de lo normal en aprender a andar. Ambidextro, desde pequeño surdo. Desde muy joven, como varios miembros de su familia, ya mencionados, ha tenido facciones acromegaloides instauradas paulatinamente. Hacia los 30 años, pulmonía.

Anamnesis.- A los 21 años, cuadro dispéptico con

pesades postprandial sin relación con la cantidad de las comidas, a veces acompañados de vómitos y dolor de cabeza. Este cuadro se repetía una vez todos los meses, y se ha mantenido igual hasta hace tres meses en que han aparecido nuevas facetas con sensación de que se le hincha la cabeza y coincidiendo con ello, pérdida de la audición del oído derecho con sensación de acúfenos y taponamiento. Esta molestia se le presenta continuamente, con oscilación en la intensidad de los acúfenos. Asimismo desde entonces, a la pesades postprandial se añade sensación de mareo, como si las cosas girasen a su alrededor, sin caída ni pérdida de conocimiento. Esta última molestia ha ido aumentando y ya no depende de la ingesta, sino que se produce por cambios bruscos en la posición lateral de la cabeza, con vista amblada, giro de los objetos a su alrededor y pérdida momentánea de la conciencia; todo ello es de duración escasa.

La anamnesis por aparatos sólo nos reseña que ha perdido últimamente 3 kgs.

Exploración.- Enfermo de gran talla, de aspecto claramente acromegaloide con gran mandíbula inferior, arco superciliar, largas extremidades superiores e inferiores con manos grandes, con dedos en tridente. Cifosis dorsal. La exploración de aparato digestivo sólo nos da unos verberignos disseminados con predominio en hemiabdomen izquierdo, pero el resto es negativo, así como el resto de los aparatos. Pulso rítmico 56 minutos T.A. 13/8. Movimientos activos y pasivos normales. Macrofrosia y diastasis de incisivos. Esto es,

en resumen, solo el claro hábito acromegalóide con gigantismo, (1,81 m.)

Exámenes complementarios.- Agudeza visual normal en ambos ojos. Reflejos fondo y campos visuales normales en ambos ojos. Este informe está en contradicción con otro practicado en Galicia, en que acusaba alteración del campo visual.

El informe del otorrino dice textualmente: Ligera hipoacusia de transmisión sin causa aparente. ¿Acromegalia en la caja del tímpano? -que puede ser su origen.- El Electroencefalograma sólo pone de manifiesto la existencia de una excesiva tensión emocional permanente, no evidenciándose otras anomalías.

Hemáticas, 4.280.000. Leucocitos, 6.000 con 69 segmentados y 31 linfos y de Velocidad 2, a la 1ª hora y 8 a la 2ª, con un índice de 3. La orina de 1025 de densidad, clara y ácida no presenta elementos anormales y con escasos leucocitos y células vesicales en el sedimento. Curva de glucemia aplanada 0,86 g/l - 1g/l - 1,12 g/l y 0,90 g/l a las 2 horas.- Fósforo inorgánico en sangre, 4,5 mg^l y Fosfatasas alcalinas, 6 u. Bodansky. Un metabolismo basal de - 14% y, por último, las radiografías laterales de cráneo, presentan, aparte su cráneo típicamente acromegálico, una silla turca ligeramente ensanchada en sentido anteroposterior con clinoides anteriores conservada y las posteriores no se aprecian bien, son algo difusas por el timpanismo éseo y que parecen cerrar casi por completo la silla turca.

El informe del neurocirujano nos indica que no hay alteraciones neurológicas que evidencien comprensión por extensión extrasellar del posible adenoma hipofisario.

En conclusión: El problema no es de tan claro diagnóstico como con el de los otros enfermos presentados. Se trata de hacer el diagnóstico diferencial entre una acromegalia producida por adenoma eosinófilo de hipófisis y un hábito constitucional y por lo que se ve en los antecedentes familiares, familiar acromegaloide. Realmente la existencia del adenoma no ha llegado a ser demostrada, pero la historia clínica y algunos datos (el fósforo dado la delicadeza de su técnica no es muy de fiar) de laboratorio, están a su favor. Puede haber opiniones para todos los gustos, pero creo es lo más sensato quedarnos con el probable diagnóstico de gigantismo y acromegalia y vigilar periódicamente al enfermo, sobre todo su campo visual (en donde ha habido discordancia entre oftalmólogos).

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 5.- C.A.D. Acromegalia y gigantismo.

Valores basales: 17 K, 15,2 mg/24 horas; 17 OH, 5,4 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas cada 3 horas de metopirona: 17 K, 15,8 mg/24 horas; 17 OH, 6,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 16,4 mg/24 horas; 17 OH, 5,6 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 15,3 mg/24 horas; 17 OH, 4,8 mg/24 horas.

Enfermo núm. 6.- L.S.R., 41 años,
casado, natural de Plasencia (Cáceres).

Antecedentes familiares.- Padre muerto de bronco-
neumonía y madre muerta de apendicitis. Dos hermanos que vi-
ven sanos. Esposo y un hijo sano.

Antecedentes personales.- Nacida de parto normal,
enfermedades de la infancia (sarampión, tos ferina, varicela).
Menarquia a los 13 años, 28/8. Casada a los 19 años tuvo un
hijo sano. Hace unos 19 años se le presentó un cuadro que fue
calificado de "pus en el riñón", con dolores en región lum-
bar. Apendicectomizada y operada de matriz hace 15 años, des-
de entonces sus reglas son absolutamente normales pero no ha
tenido más hijos.

Anamnesis.- Desde hace más de 15 años, dolor de ca-
beza localizado en la frente y que se corre hacia atrás, en-
contrándose mejor levantada que acostada y que se calmaba es-
pontáneamente sin medicarse. A la vez veía como "una alambri-
to que pasaba delante de sus ojos". Le hicieron análisis de
orina y descubrieron que era diabética tratándole con insu-
lina. Así transcurre el tiempo sin aumento de estas mole-
stias hasta hace dos años, en que aparecen "moscas volantes".
Por notar haber perdido vista y haber sido diagnosticada de
diabetes, vuelve a repetir los análisis y se confirma el diag-
nóstico de diabetes, por lo que vuelve a ser tratada con in-
sulina, primero 20 y luego 30 unidades, y Bastión durante 11
meses. Actualmente ha dejado el tratamiento y sólo ha dejado
de tomar dulces y pasteles. Siguen sus molestias de cabeza,

Duerme bien. Ni sed ni hambre. No ha notado que hayan cambiado sus facciones. En la actualidad, miopía de 11 dioptrías.

Exploración.- Enferma pícnica con facies rubicunda. Ligero edema parpebral con pseudo-exoftalmos. Ligera hipertricosis de labio superior, coloración rosada de mucosas. El resto de la exploración es negativa, con T.A. 14,5/10.

Exámenes complementarios.- La orina 1026 de densidad, sin elementos anormales y en el sedimento cristales de fosfato amónico magnésico. Pero el diagnóstico de diabetes queda confirmado por la curva de glucemia con 2,09 g/l - 2,64 g/l - 2,70 g/l y 2,62 g/l. Fosforemia de 3,8 mg%. 17 K 10,2 mg/24 horas, y 17 OH 4,3 mg/24 horas. El fondo de ojo presenta coroiditis macular fuertemente pigmentada y en otras zonas de la retina. Miopía de 11 dioptrías derecho O.I. visión 138. La agudeza visual, corregidos los defectos de refracción, es normal, así como los reflejos pupilares. Pero en dos informaciones de diferentes especialistas el campo visual es normal y sólo existen las lesiones pigmentarias consecutivas a un antiguo trauma y la miopía. Pero si todo hasta aquí, a excepción de la diabetes, no indica ninguna alteración hipofisaria, la sorpresa alta al ver las radiografías lateral de cráneo, con una silla turca francamente agrandada en sentido anteroposterior, clinoides posteriores completamente o casi por completo destruidas y en una de ellas levemente se insinúan un par de calcificaciones intraselares del tamaño de un grano, aunque no se pueden completamente asegurar.

En conclusión:

En conclusión: Nos encontramos ante una enferma sin ningún signo endocrino, salvo la diabetes leve, con un claro tumor hipofisario diagnosticado radiológicamente, por lo que casi nos atreveríamos a calificarle de tumor no funcionante o cromófebo, si no pudiéramos pensar que su diabetes pudiera ser metahipofisaria y el único signo de actividad de ese tumor.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 6.- L.S.R. Tumor no funcionante e -
oro cromófebo de hipófisis.

Valores basales: 17 K, 10 mg/24 horas; 17 OH ,
4,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 12,3 mg/24 -
horas; 17 OH, 7,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 18,5 mg/24 horas; 17 OH, 7,2 mg/
24 horas.

4º día: 17 K, 14,2 mg/24 horas; 17 OH, 6,3 mg/
24 horas.

Enfermo nº 7.- R.E.V., Casada, 46
años, natural de Madrid.

En el año 1959 notó que le salía un bulto del tamaño de una avellana en la parte externa de la mama izquierda casi en la línea axilar; no doloroso ni al tacto. Fue al médico que le mandó unas radiaciones que, sin embargo, no le hicieron desaparecer el bulto. Al cabo de dos años, fue de nuevo al médico que le aconsejó que se quitara quirúrgi-

camente el bulto para analizarlo. Le extirparon dos ganglios. La dijeron que eran malignos y le mandaron un tratamiento - que sigue unos 2-3 meses y que volviera de vez en cuando para hacerla exploraciones, tanto clínicas como de laboratorio y de radiología, para conocer la evolución. Así estuve 2-3 meses.

Por aquel entonces empezó a notar un dolor en la pierna derecha, localizado en la ingle, y que le dejaba dolorida toda la pierna que la obligaba a cojear al andar. Igualmente tenía un dolor localizado en la región dorso-lumbar que no se irradiaba. Fue al Seguro, donde le dijeron que era reuma y le trataron con supositorios de Butasolidina, sin resultados positivos. Acude entonces al Servicio de Radiología de la Cruz Roja y se deciden a operarla, practicándosele una hipofisectomía en el Servicio de Neuro-Cirugía, en julio de 1960.

Tras la operación, el dolor de la pierna desapareció radicalmente, pero lógicamente aparece una gran poliuria y polidipsia. Al ser enviada a nuestro Servicio por primera vez por su diabetes insípida, le tratamos con hormona anti-diurética y tratamiento en general hormonal sustitutivo a su panhipopituitarismo. Aunque engordé hasta cerca de 90 K. en la actualidad se encuentra perfectamente, habiendo adelgazado hasta 10 K. Ahora es más tranquila, y las reglas, que le desaparecieron a raíz de la operación, no han reaparecido. El tratamiento actual es de 10 mg de Prednisona y 150 mg de Tri-iodo tironina por día. Este tratamiento se le supri-

me para hacer su balance hormonal y el test de la metopirona.

A la exploración nos hallamos ante una enferma - brevilinia normocromática. Boca y faringe normales. En cuello difícilmente se palpan una adenopatía en cada lado, en el borde del esternocleidomastoideo de consistencia leñosa, ya que la radioterapia administrada ha inflamado toda esta región y la ha hecho adquirir esta consistencia. Asimismo - en axilas se observa esta dureza que nos impide la palpación de adenopatías.

Retracción del pezón en la mama izquierda, a la inspección.- La mama izquierda está infiltrada en toda su - mitad externa, de consistencia leñosa. Por arriba, la infiltración se remonta hasta la altura de la tercera costilla . Se aprecia cicatriz de extirpación del ganglio analizado, y en esa zona con la extensión de una palma de una mano es más dura infiltrada y vascularizada, que podríamos definir como una angioma gigante. No hay adenopatías en el hueco inguinal.

La enferma apenas puede pasar de la posición de decúbito supino a la posición sentada por el dolor que tal maniebra le produce. En pierna izquierda el Lasegue es positivo a los 70%, sin embargo la dorsiflexión de Homans se produce sin dolor.

El resto de la exploración es negativa, salvo una marcada atrofia muscular en ambos antebrazos.

El 7-X-1960, la captación de I_{131} es de 14,2% a las

dos horas y 20% a las 24 horas. Infiltración radiactiva en sangre es 0,052. Luego es normofuncional (normal hasta 0,3). Pero el metabolismo basal es de - 8% y los 17 K 6,5mg/24 - horas y 17 OH 5,4 24 horas.

En enero de 1961 un frotis vaginal con tinción - de Shorr, demuestra que no hay actividad estrogénica. El - calcio determinado dos días seguidos en orina da unas cifras de 9 y 7 mg %. Vueltos a determinar en el mes de abril du - rante cuatro días seguidos, da unas cifras de 8, y 11 mg % en las otras tres determinaciones.

Se le hace el test de la metopirona a los dos años y medio después de la operación hipofisaria y, tras suspen - der el tratamiento hormonal sustitutivo de pregnisena y tri - iodetironina, además de la testosterona como medida antineo - plásica.

En conclusión: Hipofisectomía por operación paliativa en neoplasia de mama derecha.

Resultados del test de la metopirona:

Enfermo nº 7.- Hipofisectomía por neoplasia de ma - ma.

Valores basales: 17 K, 10,5 mg/24 horas; 17 OH, - 2,6 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 10,6 mg/24 horas; 2,8 mg/24 horas de 17 OH.

3er día: 17 K, 10,4 mg/24 horas; 17 OH, 3 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 10,4 mg/24 horas; 17 OH, 2,9 mg/24 horas.

Seguimos presentando presuntos enfermos hipofisarios a los que hemos practicado el test de la metopirona, correspondientes esta vez al curso 1963-64.

Enfermo nº 8.- M. C. R. M.-Soltera, de 17 años, natural de Badajoz.

Esta enferma, casualmente hija de otra enferma a la que hemos practicado también el test de la metopirona, diagnosticada de hipercorticismos, presenta un cuadro totalmente opuesto al de su madre. Desde hace unos meses viene notando pérdida progresiva de peso muy manifiesta, gran astenia y anorexia y vómitos incoercibles sin apenas sensación previa de náuseas. Este es, en resumen, su cuadro, a lo que se ha añadido últimamente la ausencia de menstruación.

A la exploración encontramos una enferma sumamente desnutrida, aun cuando no se pueda decir que esta desnutrición llegue a la caquexia, pero no le anda lejos. Pesa 37,3 kgs. para una talla de 1,55. La piel es fina y algo pálida, sin llegar a la palidez del gran hipopituitarismo. La atrofia de las glándulas mamarias es notable y el vello pubiano y axilar muy escaso. El resto de la exploración por aparatos, salvo un chapeteo en epigastrio, es negativa. Bradicardia.

Los exámenes complementarios son los siguientes: Hematías, 5.000.000; leucocitos, 9.400, de los que 69 segmentados y 31 linfos. La velocidad es de 4 y 10 con índice de 4,5. El examen de orina es negativo salvo el contener ácidos biliares y en el sedimento bastantes leucocitos y -

células basales. En sangre Cl 614 mg %, Na 312 mg %. K 19 mg % R.A. 54 volúmenes. Un informe ginecológico nos dice - que existe un síndrome hipostrogénico con caracteres sexuales secundarios no bien desarrollados. El metabolismo basal es de menos 12%. En escopia de torax se ve que los vértices no aclaran, con hilos cargados, con algunas imágenes modulares calcificadas, pero en el resto del parénquima no se observa ninguna imagen sospechosa. Ghrasón en gota. Sobre todo en escopia de estómago se le ve hipotónico, de pliegues gruesos y paralelos. La papilla cae en bolas conformando una imagen en copa de champán, apreciándose la existencia de abundantísimo líquido de secreción. No se observa peristaltismo y no existe vaciamiento.

Ante esta imagen típica de estenosis pilórica se le practica un jugo gástrico y radiografías. En el primero, se observa una acidez gástrica de ClH de 0,949, acidez orgánica 0,365 y Cl combinado 0,511, que da una acidez total de 1,825. En la radiografía se aprecia el estómago grande descendido, hipotónico, con dolor a la presión, al practicarla, en la región piloro-duodenal, con evacuación gástrica muy difícil y retardada. Según el radiólogo, le daba la impresión de una estenosis orgánica de piloro por úlcera y retracción cicatricial.

En conclusión: Se trata de un claro hipofituitarismo, como acusa la clínica, y el metabolismo basal por deficiencia tiroidea y como veremos el test de la metopirona, testigo de hipercorticisme, La causa de este pan-hipofituitarismo

no aún no muy grave, es la inedia o falta de aporte calórico. Lo que está en discusión es la causa de la inedia; si es por una estenosis pilórica orgánica, como piensa el radiólogo, o si, como es más corriente, se trata de una anorexia mental o rechazo de la ingesta de causa psíquica, que ocasiona un déficit funcional de las glándulas exocrinas gástricas y digestivas en general, por la misma razón que ocasiona el déficit de las glándulas endocrinas; dependientes de la hipófisis, al no ser requeridas, con la consiguiente atrofia anatómica.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 8.- M.C.R.M. Panhipopituitarismo por inedia, debida a una estenosis pilórica.

Valores basales: 17 K, 5,05 mg/24 horas; 17 OH, - 1,3 mg/24 horas.

2º día: con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 9,97 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 4,8 mg/24 horas; 17 OH, 3,2 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 7,78 mg/24 horas; 17 OH, 2,5 mg/24 horas.

Enfermo nº 9.- P.L.G. Niño de 10 años natural de Monforte de Lemos (Lugo).

Este niño, sin antecedentes familiares dignos de mención, nació de parto normal pesando 3,300 kgs. Cierre de las fontanelas tardío con caída de la cabeza que se prolongó más de lo normal. Retraso al andar y hablar. Pasó la teterina a los 8-9 meses y luego una bronconeumonía. También ha padecido sarampión y parotiditis. Sus 3 hermanos sanos.

Al poco tiempo de nacer notaron que engordaba más rápidamente que otros niños, incluso un cuarto de kilo semanalmente durante varias semanas, hasta cumplido el año, en que siguió engordando, pero a menor ritmo. Siempre ha tenido gran apetito. A los 4 años le llevaron a la escuela, pero nunca llegó a aprender nada, e incluso por alborotador e indifere[n]te total el maestro aconsejó que le quitaran de la escuela. Es por ello que consultan a un psiquiatra que le encuentra una edad mental inferior a 4 años, y nos lo manda a nosotros. Desde hace unos años se mantiene en el mismo peso.

Exploración.- Niño extraordinariamente grueso, con peso de 60,5 K. para una talla de 1,33 m. Aspecto a primera impresión cushingoide, pero la distribución de las grasas no afecta a ninguna zona particular, por ser generalizada. Sin embargo, hay acúmulo de grasas en la fosa supraclavicular y "morro de búfalo". Cráneo en torre. No hay tejido glandular en pecho. Discreta insuficiencia venosa en miembros inferiores con un pequeño edema malsolar. Los testículos están descendidos con consistencia y tamaño que se pueden considerar

normales a su edad. El resto de la exploración es negativa.

Exámenes complementarios.- Hematíes, 4.970; leucocitos, 12.000, con una fórmula de 61 segmentados, 5 esquinofiles, 33 linfocitos y 1 cayado. La velocidad es de 7 y 22 con un índice de 9. El análisis de orina, rutinario, sólo nos muestra unos indicios de albúmina. La glucemia es de - 1,04 g/l. Y a la media hora con ingesta de 100 gr. de glucosa solo sube a 1,3 g/l. Colesterinemia 1,58 g/l. No se puede ver el fondo de ojo por la indocilidad del enfermo. La fijación de I₁₃₁ es de 15% a las dos horas, y 40% a las 24 horas; esto es, norme-funcional. Las radiografías laterales de cráneo nos muestra una silla turca normal y un típico - cráneo en torre.

Viene con un informe del psiquiatra en que nos dice que hay un pensamiento disgregado, aunque con obsesiones. Desorientación temporal y edad mental inferior a 4 años, lo que permite suponer un coeficiente intelectual aproximado - entre 38 y 45. La edad ósea determinada por los huesos del carpo es aproximadamente de 9 a 10 años, o sea, conforme a su edad.

En conclusión, aun cuando su aspecto físico recuerda - un síndrome adiposo-genital o Froelich, el tamaño y consistencia aparentemente normal de los testículos y, como veremos, la cifra de 17 K normal para su edad, este diagnóstico ha de ser eliminado. Podemos decir que se trata de una disfunción hipotalámico hipofisaria que asocia un enanismo ar-

mónico y obesidad, además de un ligero hipocorticismo por la cifra basal de 17 OH y clara oligofrenia. Si la hiperfagia causa de su obesidad, puede ser atribuida a un origen central hipotalámico, sólo por deducción lógica, el origen de su enanismo armónico no puede ser otro que un déficit de somatotropa, que asocia quizás un ligero déficit de A. C. T. H.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 9.- F.L.G. Enanismo hipofisario con obesidad y oligofrenia

Valores basales: 17 K, 5,2 mg/24 horas; 17 OH, 1,9 mg/24 horas.

2º día: con tomas de 1 cápsula de metopirona cada 3 horas: 17 K, 7,5 mg/24 horas; 17 OH, 2,6 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 8,9 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 6,3 mg/24 horas; 17 OH, 1,9 mg/24 horas.

Enfermo nº 10.- V.M.M. Casado, 24

años, natural de Madrid.

En el año 1950 fue intervenido, practicándosele una apendicectomía. Fue anestesiado con raquianestesia y es a lo que él achaca que desde entonces viene padeciendo frecuentes dolores de cabeza. Son dolores frontales que se van irradiando hasta la nuca, pasando por zonas temporales. No ha probado los analgésicos. Suele levantarse bien, y a lo largo del día es cuando le aparece el dolor. Le aumenta con

los esfuerzos del trabajo, indiferentemente que sea manual o intelectual.

Además le ha aparecido un "nerviosismo", que antes no tenía, y que le acontece en cualquier momento del día, pero no le da cuando va conduciendo (esta es su profesión). Le nota, además de por las sensaciones psíquicas de malestar, porque le suben calores a la cara, congestionándosele la cana nasal y el entrecejo; además es entonces cuando, en ocasiones, le aparece ahí el dolor de cabeza. Por otra parte le dan temblores, aunque de muy de tarde en tarde, en todo el cuerpo. Este malestar general y "nerviosismo" le dura solamente unos minutos, y no suele repetirse en el mismo día.

Así ha estado hasta que fue a un médico que le trató solamente un estado nervioso; con el tratamiento que le pusieron se le quitaba todo su nerviosismo o incluso, a veces, los dolores de cabeza; sin embargo, luego su cuadro se ha venido repitiendo sin notar ninguna mejoría, únicamente un alivio.

De siempre ha sido muy delgado y alto, más que sus compañeros. No ha notado que tuviera necesidad de calzarse un número mayor, así como tampoco nota que le hayan crecido las manos. Únicamente tiene, pero desde muy pequeño, algo hinchada la mano izquierda.

Su desarrollo genital ha sido, más o menos, normal, solo que ha notado que tiene el pene muy pequeño.

En el año 1961 se casó con mujer sana; el acto matrimonial puede realizarlo perfectamente; en general le reg

lisa con una frecuencia diaria con su mujer; su erección es normal, y después del coito quedan ambos satisfechos. No obstante en sus tres años de matrimonio no han tenido hijos.

Actualmente se encuentra bien; únicamente con estos estados de nerviosismo y dolores de cabeza que le vienen repitiendo regularmente. Lleva 10 días sin este dolor.

Explotación.- Enfermo longuilíneo con macroesquelia acusada. Cara con piel fina tipo infantil. No se afeita nunca. Ausencia de bigote y patillas. Escaso vello, axilar, y aun más escase, pubiano, con distribución ginecoide. Testículo de consistencia y tamaño normales. Pene hipotrófico.

Prognatismo de mandíbula. Mano larga, así como los pies. Pupila, normocrómicas y normoreactivas. Coloración normal de mucosa, pálida, de piel. Boca séptica, lengua normal, no faltan piezas. Faringe normal.

En cuello no se palpan adenopatías; no tiroides. Signo de Marañón muy positivo.

Tonos puros en todos los focos: no se palpa punta. Pulso amplio, 104 minutos T.A. 14 - 9.

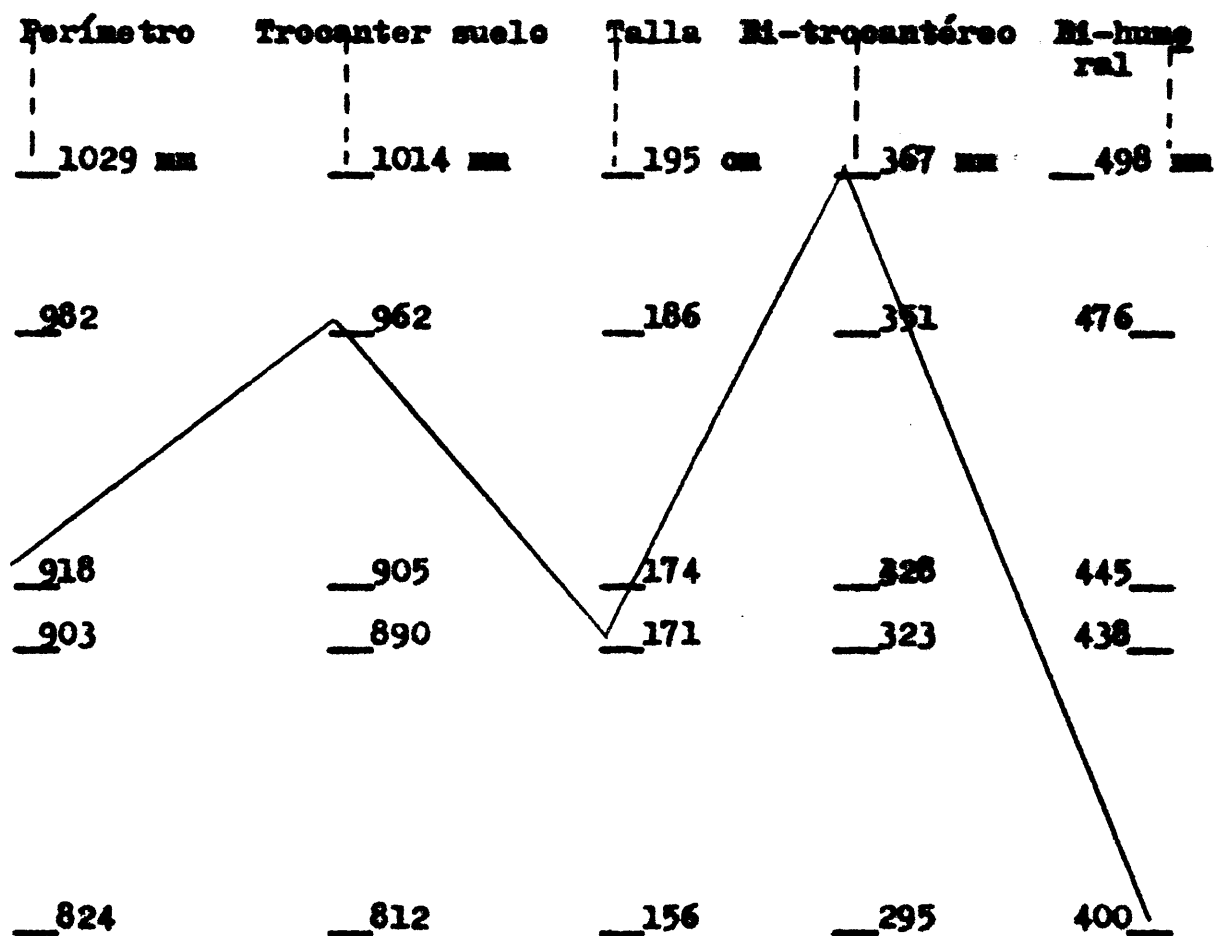
Tórax.- Longuilíneo. Movilidad normal en ambos hemitórax. Vibraciones vocales normales. A la auscultación: murmullo vesicular normal. Rencos aislados inspiratorios y, a veces, expiratorios en hemitórax derecho.

Abdomen plano, con cicatriz de apendicectomía. No dolor a la percusión ni palpación superficial o profunda. - Defensa débil en hemiabdomen derecho. Puntos dolorosos epi-

gástrico $\frac{1}{2}$ resto negativos. Se percute hígado en 5^o espacio intercostal, hasta reborde costal. No se palpa ni hígado ni bazo.

Exámenes complementarios.- Los recuentos de hemáties y leucocitos, así como la fórmula sanguínea, la velocidad y el examen de orina son normales. Es asimismo normofuncional el diagnóstico de I₁₃₁ y el metabolismo basal.

Sin embargo, el morfotipo que reproducimos en su gráfica de hombre adulto, según Descart y Doumic, demuestra su clara morfología hipogonadal, con una envergadura superior a la talla, 181 cm y 171 cm, respectivamente, y una gran macrosquelia. Este es, gran desarrollo de los huesos largos de los miembros por la falta de soldadura de los cartílagos de conjunción que la ausencia de andrógenos acarrea. Además tendrá comparativamente mayor el diámetro bitrocantéreo, característico del desarrollo femenino que el bi-humeral que caracteriza a la masculinidad y, repetimos, serán grandes por el desarrollo exagerado de sus miembros inferiores en desproporción con el tronco y cabeza. Parecen aves zancudas. Todo ello puede verse en el morfotipo, señalando que lo normal con un desarrollo proporcionado en todos los diámetros, da una curva rectilínea.



En conclusión: Estamos ante un enfermo hipogonadal típico, como demuestra su morfotipo y su ausencia total de vello. No obstante presenta unos testículos de tamaño y consistencia normales, por lo que su hipogonadismo es lógicamente de origen alto, aun cuando no se le ha podido practicar una dosificación de F. S. H. que nos sacaría de dudas o una biopsia testicular, por si se tratara de un síndrome congénito testicular, a pesar del aspecto aparentemente normal del testículo. Pero por la clínica se puede concluir que se trata probablemente de un hipogonadismo de origen hipofisario, por déficit de gonadostimulinas.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 10.- V.M.M. Hipogonadismo de origen central hipofisario.

Valores basales: 17 K, 16,3 mg/24 horas; 17 OH, 7,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 17,1 mg/24 horas; 17 OH, 8,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 20,5 mg/24 horas; 17 OH, 9,8 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 28,9 mg/24 horas; 17 OH, 10,1 mg/24 horas.

Enfermo nº 11.- A.M.T. Soltera, de

15 años, natural de Madrid.

Nació de parto normal a término. Luego padeció - de sarampión, tosferina y parotiditis.

A los 7 años tuvo amigdalitis y a consecuencia de ella tuvo 2 adenopatías infartadas, que le trataron con radioterapia (11 sesiones, cada 3 días, en cuello). Con este tratamiento se le redujeron mucho, pero a los 8 meses le volvieron a aumentar de tamaño, con lo que se decidieron a extirparle las amígdalas.

Nos consulta porque la madre la encuentra muy pequeña y retrasada físicamente, en relación con sus compañeros, aun cuando intelectualmente es normal, estudiante con aprovechamiento del 6º curso de bachillerato. Hace un mes le operaron de fimosis. Desde entonces ha perdido unos 3 kilos.

En su familia son cuatro hermanos más. Una muchacha de 18 años que mide 1,62 cm.; otra hermana de 14 años - con 1,48 de talla y otra de nueve con 1,22 y un pequeño de 2 años.

A la exploración resalta su pequeño, midiendo - 1,44 m. para un peso de 36,1 Kg. En el morfotipo el perímetro es de 68 mm., el diámetro trocánter suelo o miembro inferior, 87; el bi-trocántero, 28; el bihumeral 33, y la envergadura de 143 cm.

Ausencia total de vello en la cara, que tiene un aspecto infantil, concorde con el resto de su morfología, y ausencia total de caracteres sexuales secundarios: voz aguda, ausencia total de vello pubiano y axilar y pene y bolsas claramente hipodesarrollados. No obstante, los testículos son de buen tamaño ocupando la casi totalidad de las - bolsas y de buena consistencia.

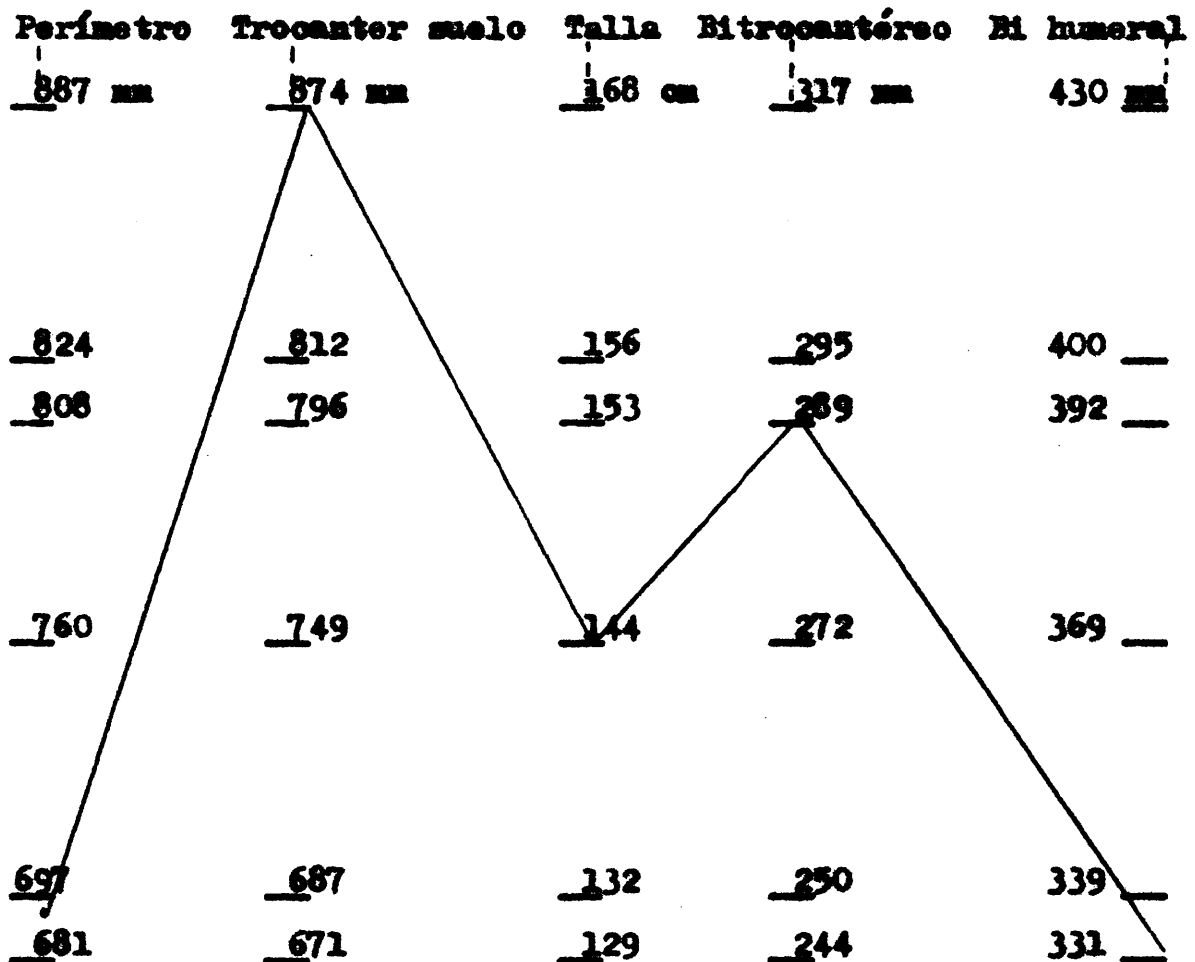
En el cuello se palpan dos adenopatías, una a cada lado, en ángulo del maxilar inferior.

El resto de la exploración de aparatos digestivo, respiratorio, circulatorio, etc., es complementario normal.

En los exámenes complementarios no se aprecian - anomalías en los análisis rutinarios de sangre y orina, así como un metabolismo basal practicado y una radiografía lateral de cráneo normales.

Reproducimos el morfotipo de este muchacho en su gráfica de Descart Daumie, que presenta, como en el anterior caso de macrosomía con desproporción de los miembros infe

ricos respecto al resto y deficiencia de perímetro y bimanual con aumento relativo del diámetro bitrocantéreo, todo ello clásico de la morfología hipogonadal.



En conclusión: Se trata de un infantilismo y enanismo e hipogonadismo de origen hipofisario o central.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 11.- A.M.T. Infantilismo y enanismo - con hipogonadismo de origen central hipofisario.

Valores basales: 17 K, 5,3 mg/24 horas; 17 OH 3,2 mg/24 horas.

2^o día con tomas de 1 cápsula de metopirona cada tres horas: 17 K, 9,1 mg/24 horas; 17 OH, 5,1 mg/24 horas.

3^o día: 17 K, 8,2 mg/24 horas; 17 OH, 6,2 mg/24 horas.

4^o día : 17 K, 6,7 mg/24 horas; 17 OH, 4,5 mg/24 horas.

B)

ENFERMOS SUPRARENALES

Estudiamos ahora los enfermos suprarrenales a los que les hemos practicado el test de la metopirona.

Enfermo nº 1.- V.B.S. Casada, 30 años, natural de la provincia de Salamanca.

Hace ocho años, a los siete meses de su segunda gestación, presentó crisis de mareos, flojedad de piernas, temiéndose que sentar para no caer de lado, así como palpitaciones, rígidex y disnea que le dura de 15 a 30 minutos. Estas crisis cursan por temporadas con mayor frecuencia en primavera y al aumentar el trabajo físico. En una de ellas se objetivó taquicardia de 120.

Desde la menarquia las menstruaciones han sido irregulares con faltas y adelantos, estando en un período con amenorrea durante un año, en cuyo tiempo aumentó unos 18 kilos, que aún conserva. Le suele durar la menstruación ocho días, y a veces hasta 16, con escasa cantidad. Con Proluten Depot se ha conseguido una menstruación más abundante, que sólo le dura 5 días. Ha tenido 3 hijos normales.

Exploración. Enferma macrosomática, obesa, sin predominio registral, cara redonda. Peso, 78 kilos, con una talla de 160 cm. Piel algo infiltrada en la cara, con buena exploración. No exoftalmos ni temblor ni demás signos tiroideos.

Estrías gravídicas, blancas, atróficas sin tinte vinoso. Pulso, 92 por minuto; T.A., 11-7. Resto de la explora-

ración, negativa.

Exámenes complementarios.- El metabolismo basal - 1%, y la fijación de I_{131} , con una dosis de 50 mcg. de 16,9% a las 2 horas, y 39,2 % a las 24 horas, a pesar de 286 mg % de colesterol sanguíneo demuestra una normofunción tiroidea.

La sorpresa nos la da la determinación hormonal de 17 Kg. y 17 H, que son, respectivamente, 26 y 17,5 mg. en las 24 horas. Luego se trataría de un síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal sin tumor hipofisario, pues la silla turca, la campimetría y fondo de ojo se presentan sin anomalías. Como la clínica no es muy sugestiva para un síndrome de Cushing, pensamos que se trataría de una forma de comienzo, aún leve. A favor de ello está el test de frenación con una dosis de 3 mg. por 24 horas de 17 K y 5,5 mg/24 horas los 17 OH. Esto es, la frenación se produce.

La enferma queda en observación y, al cabo de un año, el síndrome de Cushing es claro clínicamente con una curva de glucemia ya francamente diabética y las estrías se han vuelto vinosas, con aparición de algunas nuevas de este color en regiones en que no se suelen producir en esta enfermedad; en flancos internos de rodilla y muslo derecho, en su tercio inferior. Los valores hormonales son altos, 17,5 mg de 17 K y 17 mg de 17 OH. El diagnóstico de Cushing no admite ya duda y, en vistas que una terapéutica frenadora de 1 mg de dexametasona (dados los resultados del test de

frenación), practicada durante un mes, nos fracasa, se le practica radioterapia hipofisaria, con lo que la enferma mejora y se le detiene el cuadro morboso por el momento.

En conclusión: Se trata de un síndrome de Cushing en sus comienzos evolutivos, desarrollado poco a poco, sin tumor suprarrenal ni hipofisario y de no mucha gravedad por ser su desarrollo lento y responder a la radioterapia.

Resultados del test de la metopirona:

Enfermo nº 1. V.B.S.- Síndrome de Cushing en el comienzo de su evolución, de desarrollo lento y aun de gravedad relativamente pequeña.

Valores basales: 17 K, 15 mg/24 horas; 17 OH, 7,5 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 22,4 mg/24 horas; 17 OH, 9,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 22,6 mg/24 horas; 17 OH, 10 mg/24 horas.

4º día: 18,3 mg/24 horas; 17 OH, 9 mg/24 horas.

Enfermo nº 2.- S.R.C. Seltera, 36 años, natural de Valladolid.

Hace 11 años comenzó a notar aumento de peso; de 50 Kg. que pesaba pasó a pesar 75 Kg en unos 4 años, sin haber cambiado de alimentación ni de régimen de vida. Hace 7 años comienza a estar hipertricosis de labio superior, mejillas y mentón que le obligan a rasurarse diariamente y, a su vez, le aparecen unas úlceras en los brazos con poca tendencia a ci-

catrizar. Dos años después, a consecuencia de un panadizo - en primera falange del dedo índice de la mano derecha, se ven obligados a amputarle la porción distal de dicha falange. Por entonces las extremidades inferiores toman uniformemente una coloración violácea, con hormigueos y sensación - alternativa de frío y calor sin relación con la época del año y acompañado de ademas duros, que no se influyen por - el reposo nocturno. De esta forma ha seguido hasta hace 5 meses en que aparecen en dicha región unas úlceras que han ido aumentando en extensión hasta la actualidad. De siempre recuerda haber tenido poliuria, polidipsia y polifagia.

Exploración.- Enferma obesa con cara de luna, rubicunda, hipertricosis de labio superior, mejillas y metón. La obesidad es de claro tipo trescular con "morro de búfalo" y relativamente menor en ambas extremidades; esto es, una obesidad de tipo suprarrenal. Gibosidad e hipertricosis en línea media del plano anterior del tórax. En abdomen el pániculo adiposo es abundante con estrías violáceas más marcadas en flanco derecho y distribución androide del vello púbico.

Aparte la amputación de la falange dicha, en el - miembro inferior hay estrías víneas en muslo y extensas úlceras en ambas piernas de fondo sanioso, bordes irregulares y secreción mucosa fétida. El muslo derecho tiene otra úlcera de extensión menor y análogas características. T. A., 18-11.

Exámenes complementarios.- 3.320.000 hematíes, - con Hb 85% y 0,98 de Valor Globular, 7.900 leucocitos; 5 es- yados; 80 segmentados, 1 eosinófilo, 13 linfos y 1 monocito- tos con una velocidad de 15 a la hora, 34 a las 20 horas e índice de 16. Tiempo de coagulación, 4 minutos 30 segundos, y tiempo de hemorragia, 1 minuto y 10 segundos. Tiempo de pro- trimbina, 100 %. Proteínas totales, 5 g %; albúminas, 45,56 %, alfa₁, 8,64 %, alfa₂, 20,6%; beta 15,02%, y gamma, 10,18 %. Reacciones serológicas de Wasserman y complementarias negati- vas y un análisis de orina rutinario es negativo, sin gluce- suria. Uremia, 0,56 g %. Sedemia en repetidos análisis osci- la entre 140 y 156 meq y apotasemia 3,4 a 3,7; esto es, baja. Calcemia, 11 y 10,7 mg %, y Fosfatemia, 3,8 mg %. Glucemias basales practicadas sucesivamente dan 1,22 g %, 1,1 % y la última, 2,50 g %. Pero ya antes el trastorno de la glucere- gulación era palpable por la curva de sobrecarga de glucosa, que era 0,98 g % y respectivamente, tras sobrecarga a la me- dia hor., a la hora y a las dos horas, 1,46, 199, 1,85 g %. Reserva alcalina, 44, 5 volúmenes CO₂ %.

Por si alguna duda quedaba de este claro y, desgra- ciadamente, avanzado síndrome de Cushing (no hay tumor hipe- fisario apreciable radiológica ni clínicamente), los 17 K son 28, 6 mg/24 horas, y los 17 OH, 34 mg/24 horas.

A consecuencia de sus úlceras, súbitamente se des- prende un trombo y fallece de embolia pulmonar, como compro- bó la necropsia al mes de su ingreso, a pesar del tratamien- to tópico y antibiótico intenso y cuando nos disponíamos a -

practicarle un retorcimiento peritoneo antes de acudir a la cirugía.

En conclusión: Se trata de un síndrome de Cushing florido, con todos los signos y síntomas exigibles para el diagnóstico, desgraciadamente con mucho tiempo de evolución sin el tratamiento quirúrgico oportuno y en su estadía final.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 2.- S.R.C. Síndrome de Cushing florido, en su estado final y que fallece por embolia pulmonar masiva.

Valores basales: 17 K, 28,6 mg/24 horas; 17 OH, 34 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 49,2 mg/24 horas; 17 OH, 41 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 61,7 mg/24 horas; 17 OH, 57 mg/24 - horas.

4º día: 17 K, 26,5 mg/24 horas; 17 OH, 55, 9 mg/24 horas.

Enfermo nº 3.- M.T.M. Casada, de 47 años, natural de Badajoz.

La enferma, por unas cefaleas frontales con irradiación a la nuca desde hace 7 ú 8 años, nos consulta. Estas cefaleas aumentaban en el período menstrual y desaparecían al terminar las reglas, estando sin molestias hasta la nueva menstruación. En esta época tenía mareos que duraban de 5 a 15 minutos, sin llegar a caerse.

Desde hace 8 meses la cefalea ha aumentado de intensidad.

De manera secundaria la enferma cuenta que desde hace dos años padece de un dolor en región lumbosacra que le ha ido aumentando. Asimismo nos dice que engordó hace 10 años de 65 a 82 kilos y que, desde hace seis meses, nota hipertrichosis en el labio superior.

Exploración.- Enferma brevilinia, obesa, con distribución cushingoide de la grasa, siendo muy neta el "morro de búfalo" y el acúmulo graso en tórax y en mamas. Estrías de coloración vinosas en porción lateral de tórax. La grasa abdominal cae en forma de delantal. También existen estrías vinosas en porción lateral de abdomen y muslos.

La distribución de las grasas en miembros superiores es anómala para su peso, que si no fuera por el depósito graso en el tercio superior del brazo, parecerían los miembros de una mujer normal. La cara es tostada, pero rubicunda en pómulos. No acné, pero sí hipertrichosis en el labio superior.

La distribución del vello pubiano es gineico; no existen pelos, salvo en axila, en el resto del organismo.

El resto de la exploración es normal con tensiones arteriales de 15 - 11 en sedestación y 16 - 11 en decúbito supino.

Exámenes complementarios.- 5.700.000 hemáticas; - 9.000 leucocitos con 81 neutrófilos, 4 cayados, 17 segmentados y 19 linfocitos; velocidad, 8 y 24, con índice de 10. - La orina, salvo indicios de albúmina, es normal. Proteínas totales, 6,90 gr. %; colessterinemia 140 mg %; calcio, 11mg %;

sodio, 318 mg%; potasio, 15 mg%; reserva alcalina, 50 volúmenes y cloruros en sangre, 602 mg%. La curva de glucemia es de 0,92 g/l-1,84 g/l-1,80 g/l y 1,94 g/l. A radioscopia de tórax sólo se aprecia un aumento global de toda la silueta cardiovascular.

Las cifras hormonales están casi en el límite, con 16 mg/24 horas, y 7 mg/24 horas de 17 K y 17 OH, respectivamente, que además frenan perfectamente al dar 3 mg diarios de dexametasona. Al dar dexametasona los valores descienden a 10 mg 17 K y 4,7 mg 17 OH el primer día; 9,2 mg y 4,3 mg. el segundo día, y 8,9 mg y 3,8 mg/24 horas el tercer día.

Al dejar de dar dexametasona se recuperan los valores hormonales en 14,3 m. y 4,6 mg. El primer día, 13,6 y 4,8; el segundo, y 13,2 de 17 K y 4,9 mg/24 horas de 17 OH el tercer día.

En conclusión: El diagnóstico de síndrome de Cushing es fácilmente evocable dada su clínica, que asocia una curva de sobrecarga diabética, una obesidad de tipo hipercoartical, las estrías vinosas y la hipertriosis. Se trataría, pues, de un síndrome de Cushing relativamente benigno y poco intenso, dado lo largo de la evolución y las cifras hormonales en el límite de lo normal y que frenan perfectamente. Realmente en sentido estricto no llega a ser un síndrome de Cushing al no ser altas las cifras hormonales, pero clínicamente es indiscutible el hipercoarticismo, por lo que podríamos catalogar este caso simplemente como obesidad hipercoartical.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 3.- M.T.M. Hipercoerticismo clínico con obesidad de tipo hipercortical con cifras hormonales en el límite superior normal.

Valores basales: 17 K, 15,8 mg/24 horas; 17 OH, 6,8 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 25,2 mg/24 horas; 17 OH, 11,8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 28,9 mg/24 horas; 17 OH, 12,2 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 17,8 mg/24 horas; 17 OH, 12,2 mg/24 horas.

Enfermo nº 4.- J.J.M. Soltera, -
de 18 años, natural de Madrid.

Con los antecedentes de una madre diabética, haber pesado 6 kilos al nacer y de varicela, sarampión y anginas frecuentes, la enferma nos consulta por su obesidad. La menarquía fue a los 10 años con menstruación normal en cantidad y frecuencia, pero con dismenorrea. A partir de entonces, comenzó a ganar peso hasta ahora. Desde que comenzó a tomar peso, alrededor de los 12 años, se le retrasan sus reglas. Hoy son del tipo 6/30 sin dismenorrea. Según ella, su ingesta es normal, e incluso algo disminuida.

A la exploración nos encontramos con una enferma - macrosomática, brevilinia, obesa. Pesa 80,1 Kg. y mide 1,55 cm. La cara es de media luna con gran acné y sobre todo extrema hipertriosis en bigote, barba y patillas, que se ven han

sido repetidamente afeitadas. La hipertriosis es realmente generalizada en antebrazos, piernas y abdomen. En muslos es extrema, y en pubis el vello adopta una distribución francamente androide. No hay estrías. La obesidad es uniforme, pero con cierto carácter hipercortical, ya que respeta extremidades, sobre todo piernas y antebrazos, que son normales. El resto de la exploración es normal y la T.A. es 12,5/8,5.

Los exámenes complementarios muestran una normalidad en los análisis de sangre y orina rutinarios y la curva de glucemia tras sobrecarga de 100 g. de glucosa es 0,97 g/l; 1,46 g/l; 1,34 g/l; 1,30 g/l. La radiografía lateral del cráneo nos muestra una silla turca normal.

En conclusión: Estamos ante una enferma con un aspecto francamente viriloides y una obesidad tipo hipercortical, que nos hace sospechar el diagnóstico de síndrome de Cushing, por lo que practicamos el test de la metopirona.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 4.- Obesidad hipercortical y gran hirsutismo.

Valores basales: 17 K, 12 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 13,5 mg/24 horas; 17 OH, 3,0 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 21 mg/24 horas; 17 OH, 5,9 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 16 mg/24 horas; 17 OH, 4,3 mg/24 horas.

Enfermo nº 5.- A.R.R. Casada, de 30 años. natural de Villaverde Alto, Madrid.

Desde pequeña la enferma es gruesa, con cara de luna llena y buen color. En la pubertad comienza a notar pileosidad evidente en el labio superior, por lo que consulta al Servicio de Ginecología del Dr. Botella; le dicen que tiene un útero infantil y le ponen tratamiento.

En los dos últimos años, nota dolor en vientre casi a diario, difuso, que calma con analgésicos. Tiene mucha sed y mucha hambre. Dolor en región lumbar, piernas, planta de los pies y tobillos, sobre todo cuando anda mucho. Los tobillos también se le hinchan. También ha notado que comienza a salirle barba y mucho vello en los muslos.

Está casada con marido sano y ha tenido sólo una hija, pero dice que no ha tenido más porque no ha querido. - La menarquía la tuvo cerca de los 15 años. Las menstruaciones nunca han venido dos meses seguidos. Pero lo más que ha estado sin ella ha sido dos meses y medio. Las tiene durante tres días con pequeña cantidad, sin dolores.

Exploración.- Enferma con hábito de Cushing típico. Hipertrichosis meta en labio superior y marcada en barba. Vello pubiano se prolonga hacia ombligo tomando un aspecto viriloide. Vello en muslos, sobre todo por detrás, abundante telangiectasias en muslo y abdomen con estrías de distensión, algunas ligeramente violáceas. Tono grave de voz y algo disfónico. No hipertrofia de clítoris. Pies planos.

Soplo mesocistólico rudo en aórtico, sin thrill;

el resto de la exploración es negativa, salvo una boca séptica.
ca. T. A. 14,5 - 10.

Tiene 4.850.000 hemáticas, 6.400 leucocitos con 1 eosinofilo, 70 segmentados, 27 linfocitos y 2 monocitos. La velocidad es de 17 y 42, con un índice de 19.

Unas dosificaciones hormonales repetidas durante 3 días da 10,3; 11,2 y 10,8 mg/24 horas de 17 K, y 3,8, 3,6 y 3 mg/24 horas de 17 OH. Después de tomar 3 mg de dexametazona diarias, durante 3 días, en la prueba de frenación, los valores son: 6,4, 7,1 y 7,2 de 17 K durante tres días seguidos, y 2,3, 2,5 y 2,4 de 17 OH; a radioscopia se aprecia un corazón pequeño oblicuo y sin hipertrofia ventricular, con aorta pulsátil en el borde izquierdo. El electrocardiograma es asimismo normal.

Se le pone a la enferma a un régimen de adelgazamiento con mirapront y salidiuréticos.

Así la enferma adelgaza y en los pesos semanales, entre octubre y diciembre de 1963, son: 89 K, 84 K, 83,2 K, 86,2 K, 85 K, 80,7 K, 77 K, 76,5 K, 75 K, 73,2 K y 72,6 K.

El 25 de febrero de 1964 nos consulta de nuevo por padecer sofocos y una fuerte epistaxis, que es la segunda vez que le repite. No obstante, la tensión se conserva normal, en 13-8. Practicada una nueva dosificación hormonal, nos encontramos unas cifras francamente altas, que confirman el hipercorticismismo que clínicamente veníamos sospechando por su clínica y que las cifras anteriores hormonales no nos habían confirmado. Las cifras actuales son de 21,5 mg/24 horas,

de 17 K, y 8,9 de 17 OH. Según muestra técnica, podemos ya - considerar como altos en una mujer valores de 7 mg/24 horas. Aparentemente paradójico, parece que se hayan elevado estas cifras al ir la enferma mejorando en su sistematología subjetiva y objetiva, con una pérdida de peso evidente.

En conclusión: Se trata evidentemente de un hipercorticisme clínico, con virilización y obesidad hipercortical típica, con cifras al principio normales que nos pudieran hacer pensar como hace poco se ha señalado en un hipercorticisme - por déficit del transcortin plasmático, que cursa con cifras hormonales normales. No obstante, la nueva dosificación ya con cifras altas, hace pensar que su cuadro se acelera y practicaremos, no sólo como investigación, sino para confirmar estas cifras altas, el test de la metopirona.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 5.- A.R.R. Hipercorticisme según la clínica, con cifras hormonales normales.

Valores basales: 17 K, 4,4 mg/24 horas; 17 OH, 0,96 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 11 mg/24 horas; 17 OH, 2,3 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 14,0 mg/24 horas; 17 OH, 5,4 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 4,5 mg/24 horas; 17 OH, 1,0 mg/24 - horas.

Enfermo nº 6.- R.B.F. Seltera, 16 años, natural de Badajoz.

En los antecedentes familiares existen varios casos de obesidad, aunque no muy intensa.

Nacida a término, de parto normal, pedeció, a los 8 - 10 meses, un cuadro de "bronquitis" y diarrea que, de modo alternativo, se mantuvieron hasta los 5 años, fecha en que desapareció la segunda, persistiendo la bronquitis, a brotes, hasta los 7 años, en que le pusieron tratamiento con una vacuna, con lo que curó. Sarampión a los 6 años, sin secuelas. Amigdalitis de repetición hasta los 12 años en que fue amigdalectomizada; cursaban con fiebre elevada y sin dolores articulares.

Hacia los 9 años, y de modo casual, su madre observó una alteración en vulva de la niña, consistente en la presencia de un a modo de colgajo (como una tripa); recurrieron al Servicio del Dr. García Orcóyen, que dijo se trataba de una hipertrofia de labios menores, por lo que aconsejó la intervención quirúrgica. Efectuada ésta, quedó perfectamente.

Un año más tarde, y tras un tratamiento para la eliminación de parásitos intestinales, la niña, que hasta entonces había sido sumamente delgada, comenzó a ganar peso, aunque no muy intensamente. Dos años más tarde, a los 12, comenzaron a aparecer las reglas que, por entonces, eran de tipo 30/ 3-4, escasas y no dolorosas; a partir de entonces, y hasta los 14 años, con un aumento moderado de su apetite, pero limitándose en las cantidades que comía, engordó cerca de

20 K. Hacia los 13 años comenzó a observar que las reglas iban haciéndose más irregulares y escasas, al tiempo que comenzaba a apreciar dolores en hipogastrio que se iniciaban al final de las reglas y persistían uno o dos días después de terminar aquéllas. Persistió su tendencia a engordar, - llegando a pesar, a los 15 años, 82 K. Le practicaron, en el Servicio de San Carlos, una serie de investigaciones encaminadas a investigar su obesidad, y una bronquitis que por entonces existía y se acompañaba de fiebre; le practicaron metabolismo basal, electrocardiograma, placa de tórax y radiografía de senos (entre otras), y eran totalmente normales.

Le pusieron tratamiento con antibióticos y régimen dietético para adelgazar, pese a lo cual no mejoró absolutamente; meses más tarde, hace unos cinco, recurrió nuevamente al mismo Servicio, por persistir su cuadro de bronquitis, y advertir, además, que se le hinchaban los tobillos, y, a veces, se levantaba de la cama con la cara hinchada. Le volvieron a practicar las mismas investigaciones con resultado siempre normal; le instauraron, nuevamente, tratamiento con antibióticos, pese a lo cual persistieron su febrícula y la tos (no muy frecuente ni intensa); nunca tuvo expectoración.

Have tres meses, en una revisión, le pusieron tratamiento con vacuna Parke-Davis, con la que apreció intensa reacción, con urticaria en todo el cuerpo, por lo que ordenaron su supresión; efectuada una investigación de senos, ha

ce un mes aproximadamente, apreciaron simpsitis; por sus trastornos en las reglas, su obesidad (disminuída en 13 kilos desde hace tres meses por régimen y el uso de iproniasida), y el resto de su cuadro, nos fue remitida la enferma.

Exploración.- Enferma obesa, cara de luna llena, longuilínea, macroscóptica. La obesidad está uniformemente repartida; estrías de distensión, en abdomen, de color nacarado y blanco en ambas caderas; vello axilar ausente y vello pubiano escasísimo. Mamas aparentemente bien constituidas, pero cuya palpación manifiesta atrofia glandular y aumento de tejido adiposo, que constituyen la casi totalidad del órgano. Manos succulentas, amoratadas, sudorosas y frías, típicamente hipogonadal, con anquilosis correspondiente en las articulaciones interfalángicas de ambos amlares y dedos medios. No existe retracción de aponeurosis palmar. En tobillos se aprecia hinchazón que no deja fovea. Hipertrofia de labios mayores. No se palpa tiroides; no signo de cola de ceja; no exoftalmos ni signos oculares; ligera infiltración de piel.

Boca séptica; faltan piezas; caries abundantes; lengua húmeda, ligeramente saburral; faringe normal; amigdalectomía.

Abdomen globuloso, con abundante pánículo adiposo que dificulta las maniobras de palpación; percusión normal; palpación superficial y profunda dolorosa en región ileocecal. Resto, normal.

Soplo presistólico en mitral; resto de focos norma

les; latido en yugulum. T. A. 14 - 6.

El resto de la exploración es negativa.

Exámenes complementarios.- Hematíes, 3.900.000 .
Leucocitos, 8.000, con 7 cayados, 66 segmentados, 22 linfocitos y 5 eosinófilos. La velocidad de sedimentación es de 3 en la primera hora y 5 en la segunda, con un índice de 2,75. El examen de orina presenta una reacción ácida con 1024 de densidad, sin elementos anormales, y con leucocitos en regular número y células vesicales en el sedimento.

Una escopia de tórax nos muestra un tórax pícnico con movilidad conservada y refuerzo hiliar bilateral acusado. Dilatación discreta de cavidades derechas, sin prominencia de la pulmonar.

Una radiografía lateral de cráneo nos muestra una silla turca que se puede considerar agrandada en sus dos diámetros anteroposterior y vertical, aunque este aumento no sea muy considerable. Las clinoides anteriores y posteriores están perfectamente conservadas.

No hay alteraciones del fondo de ojo, ni del campo visual.

Los valores basales de hormonas corticoadrenales, son altos para su sexo y edad: 20,2 mg/24 horas de 17 K, y 6,5 mg/24 horas de 17 OH. Estos valores se pueden considerar altos o en el límite superior, para las cifras que solemos obtener con muestra técnica de dosificación; a partir de 7 mg/24 horas de 17 OH y 15 mg/24 horas de 17 K, son ya altos.

El metabolismo basal es de + 18,2, y la fijación de I_{131} a nivel del tiroides es de 8,23 % a las 2 horas, y 34,4 % a las 24 horas, esto es, normofuncional.

En conclusión: Estamos ante una enferma con una obesidad de tipo hipercortical y unas cifras basales de 17 K y 17 OH que sugieren un hipercorticismo, además de ausencia de caracteres sexuales secundarios y signos claros de hipogonadismo.

Resultado del test de la metopirona:

Enferma nº 6.- R.B.F. Obesidad hipercortical con valores hormonales altos e hipogonadismo.

Valores basales: 17 K, 20 mg/24 horas; 17 OH, 6,5 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 25 mg/24 horas; 17 OH, 11,3 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 35 mg/24 horas; 17 OH, 12,0 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 27,3 mg/24 horas; 17 OH, 8,4 mg/24 horas.

Enfermo nº 7.- M.R.P.D. Soltera,

de 16 años, natural de Madrid.

La enferma nos consulta por su obesidad, que comienza a los 6 años. A los 12 años pesaba 70 kilos y un metabolismo basal practicado entonces dió de resultado + 1 %, y la glucemia 1,09. Con el régimen dietético llega a los 60 kilos. Amenorrea desde hace 4 meses.

A la exploración se nos presenta una enferma con una obesidad hipercortical típica, morro de búfalo, respetando extremidades, etc. Además presenta estrías violáceas en flanco. Pesa 96 Kg para una talla de 1,60 m. T. A. 18 - 10.

La radiografía de silla turca es normal, así como el fondo de ojo. Sólo presenta un astigmatismo mióptico que, corregido, presenta una agudeza visual normal. Una curva de glucemia es de 0,9 la basal y 1,602 a la media hora, y 1,408 g/l ya descendente a la hora. Unas dosificaciones hormonales que traía la enferma cuando nos consultó daba las cifras de 14 mg/24 horas de 17 K y 6 mg/24 horas de 17 OH.

En conclusión: Estamos ante una clara obesidad hipercortical con estrías, cierta hipertensión y amenorrea, con unas cifras hormonales rayando el límite superior, que nos hace pensar que exista un hipercorticismismo, aun cuando ligero.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 7.- M.R.P.D. Obesidad hipercortical - con estrías, hipertensión y amenorrea.

Valores basales: 17 K, 8,5 mg/24 horas; 17 OH, 2,9 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 8,5 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 9,2 mg/24 horas; 17 OH, 3,1 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 10,3 mg/24 horas; 17 OH, 3,3 mg/24 horas.

Enfermo nº 8.- C.C.D., soltero, de 48 años,
natural de Castuera (Badajoz).

En el año 1949 padeció una pleuritis seca durante algo más de un mes, que cedió a la estreptomicina. Siguió bien hasta hace dos años, que comenzó a notar una profunda astenia desde las primeras horas de la mañana, con sensación de mareos. Por la misma época comenzó a notar que la tez se le ponía más morena que lo habitual en él, a la vez que le aparecían unas manchas oscuras en las encías. Normodipsia. - En esta época perdió 5 a 6 kilos en unos cinco meses. No observaba mejoría con las ingestas saladas. Hace un año fue diagnosticado de enfermedad de Addison y tratado con 4 comprimidos diarios de Altesona y 1 ampolla de Cortiron Depot, cada 15 días. Mejoró extraordinariamente de sus síntomas subjetivos y ganó los 6 kilos perdidos en tres meses.

Desde hace 20 días no toma medicamentos y vuelve a comenzar la sensación de astenia, aunque de menor intensidad que la padecida anteriormente.

Desde hace 4 meses pequeñas micciones involuntarias, polaquiuria, escozor al orinar y pérdida de fuerza en el chorro de la orina, que es de aspecto normal.

Paludismo en 1937, sin otros antecedentes personales o familiares dignos de interés.

Exploración.- Enfermo tipo atlético de 187,5 cm. de talla y un peso de 80 kilos, bien constituido. Piel hiperpigmentada en cara, antebrazos y manos, areolas mamarias y líneas de la palma de la mano que sobresalen en una pal-

ma menos pigmentada que el dorso. La hiperpigmentación es también muy notable en pene y escroto, siendo este último casi negro por completo. Testículos normales en tamaño y consistencia; vello pubiano androide normal. Manchas pigmentarias en las mucosas de ambas mejillas cerca de la comisura labial y en ambas encías sobre incisivo superiores e inferiores.

El pulso es de 60 por minuto, y la T. A. 130-95 . Salvo el hígado que se palpa un través de dedo por debajo del reborde costal y una subictericia ligera en escleróticas, el resto de la exploración es negativa.

Exámenes complementarios.- 3.500.000 hemáticas con Hb 70% y Valor Globular de 1. 6.200 leucocitos, con 58 segmentados, 1 eosinófilo, 34 linfocitos, 6 monocitos y una velocidad de 7-12 e índice de 6,5. La orina de 1026 de densidad, no contiene elementos anormales ni sedimento patológico, por lo que sus molestias son probablemente prostáticas y le dirigimos a un Servicio de Urología para su tratamiento una vez compensada su enfermedad de Addison. Como suele ocurrir en un Addison compensado, los electrolitos en sangre 143 m.e.q. de sodio y 4,2 m.e.q. de potasio son normales. Asimismo el test de Robinson-Kepler que practicamos según la técnica simplificada por De Gennes, es normal. La curva de glucemia si es plana, como corresponde a su enfermedad: 0,9 g; 1,18 g/l; 1,05 g/l y 0,80 g/l.

Esperamos un mes para practicarle la dosificación

basal y el test de la metopirona, que daremos al final, teniendo al enfermo vigilado y sin tratamiento hormonal sustitutivo que pudiera falsearnos los resultados. Los valores de 17 K son 5,6 mg/24 horas, y los de 17 OH, 1,3 mg/24 horas.

Con un tratamiento de cortisona 26 mg al día, 2 ampollas de 10 mg intramuscular de Doca dos veces en semana y 1 g de Vitamina C intramuscular, también 2 veces en semana, el enfermo, al que vemos frecuentemente, se encuentra perfectamente compensado.

En conclusión: El diagnóstico de enfermedad de Addison es indudable, con un claro antecedente tuberculoso y una clínica completamente típica, a excepción de su hábito constitucional atlético, raro en la enfermedad de Addison, que generalmente no afecta sino a personas con hábito asténico.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 8.- C.C.D.- Enfermedad de Addison en su comienzo evolutivo, en enfermo atlético y con antecedentes tuberculosos.

Valores basales: 17 K, 5,6 mg/24 horas; 17 OH, 1,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 18,4 mg/24 horas; 17 OH, 8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 13,4 mg/24 horas; 17 OH, 9 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 14,6 mg/24 horas; 17 OH, 8 mg/24 horas.

Enfermo nº 9.- C.G.R. Soltera, de -
47 años, natural de Béjar (Salamanca).

Esta enferma nos llega ya diagnosticada de enfermedad de Addison y con un tratamiento hormonoterápico sustitutivo de dicha enfermedad.

El diagnóstico fue establecido en el Servicio del Dr. Marañón, en el año 1953, con una clínica al parecer por entonces muy sugestiva (astenia, hiperpigmentación, etc.) y unas cifras de 17 K de 3,78 mg/24 horas en ese año, y de 4,88 mg/24 horas en 1954. No se practicaron 17 OH.

Con el tratamiento de 2 comprimidos de 20 mg de hidrocortisona e hidrácida y anteriormente tratada con D.O.C.A. intramuscular, llega a nosotros completamente depigmentada, pesando 74 Kg para una talla de 1,68 m. y con una T. A. de 14 - 8. Esto es: si no tuviéramos sus antecedentes y sus cifras hormonales, no hubiéramos reconocido en la enferma una enfermedad de Addison.

La exploración es negativa del todo, y por ello no la reproducimos. Es la mejor prueba de su correcto diagnóstico, como reafirmaron las nuevas dosificaciones hormonales.

En conclusión: Esta enferma padece una clara enfermedad de Addison antigua, con ya 10 años de evolución, y se encuentra completamente compensada con la hormonoterapia sustitutiva, que se suprime para realizar el test de la metapirona.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 9.- C.G.R. Enfermedad de Addison antigua, con 10 años de evolución.

Valores basales: 17 K, 7,04 mg/24 horas; 17 OH, 2,5 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona - cada tres horas: 17 K, 6,09 mg/24 horas; 17 OH, 2,3 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 7,7 mg/24 horas; 17 OH, 2,5 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 5,65 mg/24 horas; 17 OH, 1,98 mg/24 horas.

Enfermo nº 10.- M.G.G. Casada, 39 años, natural de León.

Hace cinco años, encontrándose previamente bien, comenzó con grandes molestias en hipocondrio derecho, sin irradiación, orinas oscuras, y ella cree que se puso amarilla. Fue diagnosticada de coledisquinosis, y no la operaron por encontrarse embarazada. A los cinco meses del embarazo abortó, pero continuó con las mismas molestias.

Fue operada practicándosele histerectomía, sin que hayamos podido saber el motivo. Al más de la operación se sintió muy enferma, con grandes mareos, astenia intensa, y se puso amarilla todo el cuerpo. Las orinas eran muy oscuras. Fue tratada como Addison (prednisona y estreptomicina) con lo que se mejoró. Acudió entonces a una nueva consulta, en nuestro Servicio, y ante unas cifras de 8,5 mg/24 horas de 17 K y 4,2 mg/24 horas de 17 OH; un metabolismo basal de

+ 13%, una colesistografía con prueba de Boyden normal, se pensó que aquello, lógicamente, era una hepatitis y se le puso un tratamiento al respecto. Sólo se objetivó una anemia de 3.800.000. Con ello mejoró extraordinariamente.

Al cabo de tres años nos consulta por segunda vez por mareos con sensación de caída y dolores en hipocondrio derecho, en hemicinturón, hacia el costado y espalda.

A la exploración se nos presenta una enferma de hábito asténico, notablemente morena de piel y con una hiperpigmentación acusada en los pliegues de la mano y en las areolas mamarias. T. A. 11,5/7,5. El resto de la exploración es negativo.

Los exámenes complementarios nos muestran 4.400.000 hemáties, 7.800 leucocitos de los que 69 son segmentados, y 30 linfocitos. La velocidad de sedimentación es de 11 a la primera hora, y 27 a la segunda, con un índice de 12,25. El examen de orina es normal con la salvedad de contener ácidos biliares y bastantes leucocitos en el sedimento.

Las pruebas hepáticas son negativas: el cadmie y Tacata-Ara y de 7 unidades el Mac Lagan. Una curva de glucemia plana: 1,06 g/l, 1,14 g/l, 1,18 g/l, 1,12 g/l. La radiografía de pulmón y silueta cardio-vascular es normal, a excepción de dos pinzamientos en el hemidiafragma derecho.

La sorpresa nos la da la nueva dosificación hormonal, con unas cifras de 5,9 ng/24 horas de 17 K, y de 1,2 ng/24 horas de 17 OH, francamente bajas.

Ante estas cifras cabe la posibilidad de una enfer

medad de Addison que anteriormente haya pasado desapercibida por el tratamiento de DOCA, que pudo haber influido en los valores hormonales normales entonces hallados. Es por lo que, para despejar esta incógnita diagnóstica, decidimos practicar el test de la metopirona a esta enferma.

En conclusión: Se trataría de la posibilidad de una enfermedad de Addison, a cuyo favor tenemos cierta hiperpigmentación de las mismas características que el Addison y la astenia.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 10.- M.G.G. Posible enfermedad de Addison o hipocorticismo ligero.

Valores basales: 17 K, 6,6 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 9 mg/24 horas; 17 OH, 3 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 13,2 mg/24 horas; 17 OH, 4,1 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 8,6 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

c)

ENFERMOS DIABETICOS

Estudiamos ahora el test de la metopirona en enfermos diabéticos.

Enfermo nº 1.- A.V.D. Viuda, de 71 años, natural de Madrid.

Hace unos cinco años, y encontrándose completamente bien, tuvo un cuadro consistente en astenia progresiva y pérdida del apetito, sin fiebre ni trastornos intestinales. No recuerda si las orinas variaron de aspecto. A los 5-6 días la vió un médico que, después de hacerle unos análisis, la dijo que estaba diabética. Entonces asistió a un comedor para diabéticos, donde además le ponían la insulina necesaria. Con ello se encontró enseguida muy bien, sin ningún síntoma subjetivo. Siguió completamente bien hasta hace un año, que por cambiarse de residencia, ya no pudo asistir al comedor referido, y prácticamente ya no hizo régimen, aunque seguía poniéndose insulina, por lo cual tuvo en varias ocasiones sín tomas de hipoglucemia. Pero ella seguía subjetivamente bien, hasta el mes de septiembre del presente año, en que empezó a notar cierta astenia y pérdida del apetito. Unos 15 ó 20 días después, empezó con dolor vago en zona lumbar izquierda, que le corría a hipocondrio del mismo lado. Dos días después, por la mañana, este dolor se hizo intenso y se acompañó de náuseas y vómitos con muchas flemas. También tuvo una dispepsia

ción diarreica abundante y negra (la noche anterior había tomado mercilla).

Este mismo día ya le notaron que tenía los ojos amarillos y también observó que las orinas eran oscuras. La orina de los días anteriores no era colúrica, aunque sí de color más fuerte, como vino de jerez.

Los días siguientes siguió aumentando paulatinamente el tinte icterico, hasta hacerse generalizado. Coincidiendo con ello se acentuó la astenia y la anorexia. No prurito ni fiebre en ningún momento.

A los 7-8 días de estar icterica, ingresa en nuestro Servicio.

Exploración.- Enferma de talla corta y delgada, con acusado tinte icterico de piel y mucosas. Ojos con pupilas isocóricas que reaccionan bien; acusado tinte icterico de la esclerótica. Boca séptica, faltan piezas; lengua saburral; faringe normal.

Cuello: normal. No hay adenopatías.

Pulmón: normal a la percusión y auscultación.

Corazón: Sople sistólico suave en todos los focos.

T. A. = 12/7. Falso = 88.

Abdomen: Flácido, con disminución acusada del pániculo adiposo. No es doloroso a la palpación superficial ni profunda. Se palpa el hígado a tres traveses, de consistencia semidura, no doloroso. El bazo también se palpa a dos traveses de la arcada costal, semiduro y no doloroso. Aparte de un temblor típico de Parkinson senil de cabezas y ma-

nos el resto de la exploración es negativa.

Exámenes complementarios.- 3.840.000 hemáties Hb= 88% y V.G. = 1,01. 3.800 leucocitos; 3 cayados, 52 segmentados, 1 eosinofilos, 38 linfos y 6 monocitos. Velocidad de 21 y 50 con índice de 23. Tiempo de pretrombina, 100%; de hemorragia 30 segundos y de coagulación 5 minutos. Fosfatasa alcalinas 18 u. Bodansky. Colistesterasa, 194 mm³ de COg/100 de suero (normal de 160 a 350). Proteínas totales, 6,2 g% con 63,53% de albúmina, 6,21% de alfa₁, 10,95% de alfa₂, 14,95 de beta y 4,36% de gamma. Las pruebas hepáticas son sucesivamente Mac Lagan 2,4, 2,5 y 6,4 u. Kunkel 7, 9 y 9,4 u. y Hanger + +, y las bilirrubinemias totales van en el transcurso de un mes de hospitalización 10,8 mg%, 2,8 mg% y 0,72 mg% a su vez que la directa pasa de 7,6 mg%, a 1,68 mg% y 0,24 mg% y la indirecta 3,2 mg%, 1,2 mg% y 0,48 mg%. La punción biopsia hepática demuestra claramente que se trata de una hepatitis viral que ha tomado una evolución crónica, y la ictericia no es como sospechábamos posthepática u obstructiva, sino hepática a expensas, como hemos visto, de ambas: la directa e indirecta.

A las 24 horas de ingresada, la enferma se descompensa rápidamente de su diabetes, con aparición rápida de acetomuria, pérdida de la conciencia, etc.; esto es, cae en fase de precoma ácido-cetósico, a pesar del tratamiento correcto de insulina y régimen dietético controlado. Se le aumenta la dosis de insulina y se le administran rápidamente sue-

ros salinos y luego glucosados, con lo que se recupera, aun - que no termina de compensar su diabetes. Pero a medida que su ictericia remite, se consigue recugular la glucosuria e inclu so con una dosis de insulina ordinaria de 10 unidades 3 veces al día, ésta llega a ser nula. No reproducimos aquí todos los exámenes de glucosurias fraccionadas practicadas diariamente durante los 2 meses que estuvo ingresada, lo que haría esta - exposición extremadamente larga. Practicamos el test de la me topirona en la enferma, ya con bilirrubinemia normal y su dia betes compensada.

En conclusión: Se trata de una diabetes metabólico-clíni camente leve, hasta entonces, de tipo II de contrarregulación, postmenopáusica y sin acidocetosis, que por una hepatitis in tercurrente presenta una descompensación que llega hasta una ácido-cétosis grave que desaparece al ceder la hepatitis.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 1.- A.V.D. Diabetes postmenopáusica que presenta una ácido-cetosis - grave por una hepatitis in- tercurrente.

Valores basales: 17 K, 12 mg/24 horas; 17 OH, 3,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 16,4 mg/24 horas; 17 OH, 5,2 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 19,7 mg/24 horas; 17 OH, 6 mg/24 horas

4º día: 17 K, 18,9 mg/24 horas; 17 OH, 5,7 mg/24 ho- ras.

Enfermo nº 2.- M.A.A.M. Soltero, 17 años, natural de Madrid.

Hacia el 10 de enero del presente año comenzó a notar un incremento de la sensación de sed, que se acompañaba de astenia intensa y poliuria, perdiendo 6 kilos en diez días. Tras exámenes analíticos se le diagnostica de diabetes. Se le trata con un régimen en que no pesa los alimentos, y el enfermo se encuentra peor. Se le instaura al fin un régimen dietético con control de carbohidratos y se le ponen 20 unidades de insulina 3 veces al día, N. P. H. Con ello le suceden accidentes hipoglucémicos unas 3 ó 4 horas después de la cena, por lo que al disminuir la glucosuria los suprimen la insulina. En la actualidad se ha vuelto a poner insulina: 30 unidades N. P. H. antes de la comida.

Exploración.- Enfermo astenico con buen estado de nutrición. Boca séptica. T. A. 11, 5-9, 5. El resto de la exploración es negativa.

Exámenes complementarios.- El examen rutinario de orina presenta una glucosuria 62,5 g/l, acetona +. La curva de glucemia es de 3,14 g/l, 3,9 g/l, 4,06 g/l y 4,2 g/l. No repetimos las glucosurias, fraccionadas, practicadas para el control de su diabetes para no hacer muy larga esta exposición.

Se le practica el test de la metopirona con su diabetes ya compensada.

En conclusión: Se trata de una diabetes juvenil, ácido

cetósica o diabetes tipo I, grave, aun cuando su control no nos ha sido demasiado dificultoso.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 2.- M.A.A. M. - Diabetes juvenil ácido-cetósica o diabetes tipo I.

Valores basales: 17 K, 11,3 mg/24 horas; 17 OH, - 3,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 11,8 mg/24 horas; 17 OH, 3,8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 11,1 mg/24 horas; 17 OH, 2,9 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 11,5 mg/24 horas; 17 OH, 3,2 mg/24 horas.

Enfermo nº 3.- L.L.G. Seltero, de 43 años, natural de Burdillos, de Toledo.

En el mes de agosto de 1962 tuvo un trauma psíquico, con lo que perdió unos 4-5 kilos. Ya anteriormente, un año antes, había notado aumento en la sensación de sed, bebiendo gran cantidad de agua. Las orinas eran por entonces más abundantes y cargadas (como el coñac). No observé astenia y sí algo de pérdida de peso, aunque siempre tuvo poco apetite. En el presente año, a primeros de enero, notó que se le agrietaba el pene infectándosele. No tenía dolor, pero sí molestias. Por esta causa, y a últimos de febrero, recurrió al Servicio de San Juan de Dios, donde al hacerle unos análisis de sangre, le observaron glucemia de 2,8 g. No apreciaron glucosuria. Diagnosticaron diabetes y pusieron -

tratamiento con antidiabéticos por vía oral y régimen dietético, carente de lípidos y de H. de C. Para su infección recetaron una pomada con antibióticos.

Desde entonces ha venido haciendo el régimen. Los antidiabéticos los tomó durante mes y medio, pero al no apreciar mejoría dejó de tomarlos. En este tiempo desapareció la infección y la sed. A principios de abril empezó a ponerse insulina 10 unidades antes de las comidas. Durante un mes estuvo con tratamiento pero tampoco observé mejoría alguna por lo que cambió a 15 unidades en la comida y otras 15 unidades a la cena. Con estas cantidades empezó a notar mareos 4-5 horas después de las comidas, por lo que de nuevo cambió a 15 unidades en las comidas.

Aunque de vez en cuando nota mareos (con sudor abundante) estas molestias son menos intensas que al principio.

Con el mencionado tratamiento ha ganado peso (9 K.) orina en cantidad normal y el color es también normal. Se encuentra algo flojo, sigue con poco apetito.

Ha perdido notoriamente vista desde febrero. Al principio sólo se afectó el ojo izquierdo para pasarle al derecho. Últimamente ha mejorado.

Exploración.- Biotipo atlético, en mal estado de nutrición. Buena coloración de piel y mucosas. Boca séptica, faltan numerosas piezas sustituidas por prótesis. El hígado se percute entre 6ª y 7ª espacio intercostal y se palpa y percute el lóbulo izquierdo no doloroso y de reborde liso y

duro. La T. A. es de 14/10,5. El resto de la exploración no ofrece nada patológico.

Exámenes complementarios.- Hematíes, 4.000.000; leucocitos, 7.000 de los que un metamielocito, 69 segmentados, 2 basófilos y 22 linfos. Velocidad, 28 y 45, con índice de 25,2. El fondo de ojo explica su pérdida de visión, pues presenta papiras de borde borroso con microaneurismas y se inician pequeños exudados. Además en el ojo izquierdo existe una gran hemorragia en sábana debajo de la pupila. - No hay microaneurismas en córnea.

No repetimos todos sus análisis de control de la diabetes de glucosuria y glucemia, pero diremos que aun en los momentos de mayor descompensación, con alrededor de 50 g. de glucosa en 24 horas, no ha presentado jamás ni una + de acetona. La glucemia basal es de 2,94 g/l, y la curva de glucemia tras sobrecarga de 100 g. de glucosa es de 1,97 g/l 3,4 - 4,08 y 2,17 g/l.

El 4-11-64 despues de la comida siente un dolor - en epigastrio que no se irradia, que calma con antiespasmódicos; con orinas celúricas y heces acélicas. Al verle el tinte icterico es claro. Y se piensa en una colodisquinesia. Entonces la fosfatasa alcalina era de 5,5 unidades; calcio ++ y Takata Ara +; la bilirrubinemia es de 102,4 mg/l. La esocopia de estómago es normal y la colesistografía negativa. Le ponemos el régimen oportuno a la enfermedad vesicular: - régimen diabético y sin grasas, extractos hepáticos, coleréuticos y antiespasmódicos.

A pesar de ello se le repite el cólico 4 veces en tres meses, y siempre con franca ictericia obstructiva y descomposición de su diabetes. Por ello, sentamos la indicación quirúrgica. La última vez que le palpamos el vientre notamos un bultoma en el hipocondrio derecho, redondo, remitente y doloroso. Creíamos que era la vesícula biliar distendida, mas nota en decúbito lateral izquierdo o signo de Courvoisier. En la operación se vió que se trataba de un quiste hidatídico, que comprimía las vías biliares. Y que se extirpó felizmente.

En conclusión: Se trató de una diabetes metabólico-clínicamente ligera y que unos repetidos cólicos vesiculares con ictericia obstructiva, producido por un quiste hidatídico - que comprimía las vías biliares, aunque descompensan su diabetes, logra hacer aparecer acetona en orina. Luego se trata de una diabetes de contrarregulación o de tipo II.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 3.- L.L.G. Diabetes de contrarregulación, tipo II, asociada a una hidatidosis hepática - que comprimía vías biliares.

Valores basales: 17 K, 14,2 mg/24 horas; 17 OH, 4,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona - cada tres horas: 17 K, 18,5 mg/24 horas; 17 OH, 6,1 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 19,1 mg/24 horas; 17 OH, 6,25 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 17,5 mg/24 horas; 17 OH, 5,1 mg/24 horas.

Enfermo nº 4.- V.V.H. Casada, de 55 años, natural de Segovia.

Hace cuatro años, a consecuencia de un disgusto, comienza a perder peso, con sensación de astenia. Al cesar las causas que motivaron el disgusto y al ver que no mejoraba se le practican análisis, al perder 10 Kg. en tres meses, y se descubre que es diabética. Con 10 unidades de insulina y régimen al parecer hipocalórico, se normaliza la glucemia y pasa a ponerse 5 unidades. Luego sustituye la insulina por sulfas antidiabéticas, pero las abandona ante su fracaso y vuelve a inyectarse insulina, 15 unidades, con las que continúa en la actualidad. A pesar de ello ha padecido de forunculosis en labios mayores y perine que se ha extendido a hipogastrio. Aparte presenta en la anamnesis por aparatos digestiva de esfuerzo a veces acompañada de dolor precordial, sin irradiación. Escozor al orinar.

Exploración.- Enferma bien constituida, pesando 54,700 Kg. para una talla de 148 cm. Aparte de una cifosis dorsal de concavidad izquierdo y una forunculosis en hipogastrio y la T. A. 12-8-5, el resto de la exploración es negativa.

Exámenes complementarios.- Los análisis de rutina de sangre y orina muestran una Velocidad de 35-76 con índice de 36,5; Hb, 70% con 4.000.000 de hematies y una glucemia de 15,62. La curva de sobrecarga de glucosa es: 2,0 g/l - 2,94 g/l - 4,38 g/l y 4,3 g/l. La agudeza visual y el fondo de ojo sin alteraciones. La radioscopia de tórax muestra una gran porreta aórtica, con leve hipertrofia ventricular iz-

quierda y efectivamente, el E. C. G. nos muestra una desviación a la izquierda del eje QRS: sin más.

La enferma se compensa con 15 unidades de insulina tres veces al día, y hemos de hacer notar que, ni en su anamnesis, ni en los cuatro meses que llevamos controlándola, ha aparecido la más ligera acetomuria. Compensada de su diabetes se le practica el test de la metopirona.

En conclusión: Se trata de una diabetes metabólico-clínicamente ligera, de contrarregulación, sin cetosis, o sea del tipo II.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 4.- V.V.H. Diabetes de contrarregulación, sin cetosis, o sea del tipo II.

Valores basales: 17 K, 7,8 mg/24 horas; 17 OH, - 2,8 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona - cada tres horas: 17 K, 14,7 mg/24 horas; 17 OH, 5 mg/24 horas.

3er. día: 17 K, y los 17 OH, no son determinados, porque la enferma no se atiene a las instrucciones de recogida de las orinas.

4º día: 17 K, 10,3 mg/24 horas; 17 OH, 3,5 mg/24 horas.

Enfermo nº 5.- F.R.J. Casado, de 63 años, natural de Madrid.

Hace siete años, consulta por primera vez, al extrañarse sus familiares de que bebía dos o más litros de agua al día, con lo que se objetiva su glucosuria. Comenzó a ser tratado con 5 unidades de insulian en comida y cena y luego con antidiabéticos orales. Disminuyen así su poliuria y polifagia. Hace dos meses tuvo una bronquitis que se complicó con bronconeumonía. Esta última cedió al tratamiento médico, pero desde entonces aqueja gran astenia, pérdida de apetite, gran pérdida de peso, poliuria y polidipsia.

La exploración es negativa, salvo un deficiente estado de nutrición.

Los exámenes complementarios muestran una glucemia basal de 2,10 g/l y una curva de glucemia de 3,24 g/l - 3,75 g/l - 4,28 g/l y 4,28 g/l. Sus glucosurias que no alcanzan a 15 g/l, se compensan rápidamente con el régimen dietético solamente. Es de notar en la escopia de tórax, la hiperclaridad pulmonar con enfisema claro y movilidad disminuida del juego diafragmático. Existen además una porreta aórtica dilatada y una hipertrofia de ventrículo izquierdo.

El examen de orina nos muestra unos indicios de albúmina y el alto dintel renal de la glucosa, por lo que podemos afirmar la presencia de la complicación vascular renal de la diabetes, el síndrome de Kimmelstiel-Wilson.

En conclusión: Estamos ante una diabetes metabólico-clínicamente ligera, de contrarregulación e tipo II, pero el alto dintel renal de la glucosa y la presencia de indicios -

de albúmina en la orina, nos indica que se está desarrollando un síndrome complicativo meta-diabético de Kimmelstiel-Wilson.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 5.- F.R.J. Diabetes de contrarregulación o tipo II, con síndrome de Kimmelstiel-Wilson.

Valores basales: 17 K, 14,9 mg/24 horas; 17 OH, 5,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de 2 cápsulas de metopirona cada 3 horas: 17 K, 18,3 mg/24 horas; 17 OH, 6,8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 18,5 mg/24 horas; 17 OH, 6,5 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 13,2 mg/24 horas; 17 OH, 4,3 mg/24 horas.

Enfermo nº 6.- L.P.R. Viuda, de 73

años, natural de Madrid.

Hace unos siete años comenzó a observar dificultad para defecar; en una ocasión estuvo hasta dos meses sin hacerlo. Por entonces, y por una serie de síntomas difusos - que sentía, aunque no muy netos (polifagia, polidipsia y agtonia), le realizaron unos análisis, de cuya cuantía no recuerda, pero que evidenciaban diabetes. La trataron con régimen dietético y con insulina (no recuerda la cantidad), y fue intervenida de un tumor intestinal. No sabe si ha tenido acetona, pero recuerda baches hipoglucémicos, especialmente antes de las comidas.

Ha estado haciendo régimen dietético, irregularmente, hasta hace poco tiempo. Insulina se puso hasta hace unos cinco años; desde entonces está tomando Rastinón (tres al día).

Hace unos tres años comenzó a presentar prurito - vulvar, que la obligaban a rascarse con reiteración, causándose lesiones. Más tarde el prurito se ha generalizado. Ha tenido alteraciones de peso y de síntomas cardinales diabéticos.

En la actualidad sigue el régimen dietético (sin pesar cantidades) y toma Rastinón. El prurito es sumamente intenso. Además presenta intensa disnea de esfuerzo y tos seca.

No tiene antecedentes familiares, y solo ella y uno de sus tres hermanos eran "grandes al nacer".

Exploración.- Enferma en buen estado de nutrición, pesando 78,8 Kg. para una talla de 1,49. La exploración es negativa excepto en los aparatos cardio-respiratorio, con arritmia completa, taquicárdica, de 140 pulsaciones por minuto; gran disnea, pero sin soplos cardíacos. T. A. 14 - S.

Roncus y sibilancias diseminados, con estertores húmedos de asistelia izquierda.

En escopia de tórax se ve en región infraclavicular derecha una zona opacificada, difusa, descendente hacia hilio, con algún tracto fibroso entrelazado. Parece adivinarse una masa hilar en el mismo lado. Seno costodiafrágico izquierdo ocupado. Corazón muy dilatado, a expensas,

sobre todo, de cavidades derechas.

Ante esta imagen se piden radiografías anteroposterior y oblicuas que felizmente no confirman la masa hilar supuesta, pero sí grandes tractos fibrosos en una zona más oscura por la fibrosis, como se había visto en la radioscopia. Existe, pues, una dilatación cardíaca derecha preferente, en forma bronquítica crónica que ha ocasionado el cor pulmonale.

El fondo de ojo presenta una agudeza visual, córnea y reflejos oculares normales, pero signos de Gunn y venas tortuosas y pupilas ligeramente congestivas.

Hemáties, 4.600.000; leucocitos, 11.000 con 10 caudados, 71 segmentos y 19 linfocitos. La Velocidad es de 5 y 7 con índice de 4,25. Un proteinograma da 7,2 g %, de proteínas totales con 46,5 % de albúmina, 13,4 % de alfa₂, 16,8 % de beta y 23,2 % de gamma. Los ácidos urónicos en orina son 710 mg/24 horas, siendo en este método las cifras normales de 250 a 500 mg/24 horas.

En cuanto a su diabetes, la curva de sobrecarga simple con 100 g de glucosa es de 2,77 g/l, 4,0 g/l, 4,32 g/l y 4,97 g/l. En su primera consulta, como dijimos, presentaba una clara asistolia con signos de asma cardíaca. - A pesar de ello y llegar descompensada con una glucosuria total de 24 horas, alrededor de 70 g sólo presentaba indicios de acetona en una de las tres muestras. Después ha compensado fácilmente su diabetes con 12-15 y 12 unidades de -

insulina antes del desayuno, comida y cena respectivamente, sin presentar ya más indicios de acetona.

Con una dosis, primero, de 2 mg de Digitalina en 5 días y luego 0,1 mg diarios durante 7 días y, por último, - 0,05 otra semana se reduce su taquicardia aun cuando los signos de asistolia desaparecieron después de la primera dosis de 2 mg en 5 días y salutóricos. Se practica entonces el test de la metopirona, con el enfermo ya compensado de su cardiopatía y de su diabetes.

En conclusión: Se trata de una diabetes senil de tipo II, aun cuando exige una dosis de insulina de cerca de 40 unidades en 24 horas, asociada a bronquitis crónica que ha producido un "cor pulmonale" con períodos de descomposición cardíaca, - taquicardia y arritmia completa.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 6.- L.P.R. Diabetes senil, tipo II, asociado a una cardiopatía, "cor pulmonale" y arritmia completa en broquítica crónica.

Valores basales: 17 K, 5,3 mg/24 horas; 17 OH, 1,8 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona cada tres horas: 17 K, 8,2 mg/24 horas; 17 OH, 2,3 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 8,6 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 8,5 mg/24 horas; 17 OH, 2,0 mg/24 horas.

Enfermo nº 7.- M.B.H. Soltera, 20 años natural de Puebla de la Sierra (Madrid).

En el verano de 1959 estuvo ingresada en el Hospital Provincial durante tres meses por un cuadro de astenia, anorexia, nerviosismo y adelgazamiento.

Presenta un E.E.G. hecho por aquella época, con signos de excitación, sin datos epilépticos. No recuerda diagnóstico ni tratamiento.

Ha estado bien hasta hace cuatro meses, en que empezó a notar mareos ortostáticos a diario, sin pérdida de la conciencia. Gran astenia, tanto matinal como vespertina, anorexia, polidipsia, poliuria con micturnia (1 - 3 veces). Disnea de esfuerzo con palpitaciones.

Muy nerviosa e intranquila; taquipsiquia. Duermo mal con frecuentes pesadillas. Manos húmedas. Sudoración profusa de cuero cabelludo, específicamente. Ha adelgazado mucho.

No fiebre. Anorexia. Bien de vientre.

A la exploración la enferma presenta un muy mal estado de nutrición y color terroso de la piel y pálida de mucosas. Peso, 44,5 kilos para una talla de 153 cm. Ligerísimo exoftalmos con fijez de mirada y los signos oculares de hipertiroidismo, especialmente el Graff y el Moebius, aunque no son muy francos parecen algo positivos.

En el cuello se palpa el tiroides, especialmente el lóbulo derecho del tamaño de una ciruela, algo duro. No -

tembler y las manos son frías, sin sudor.

Los tonos cardíacos son puros con 70 sístoles por minuto, normorrítmicos; la punta se halla en su situación normal y el aparato respiratorio es normal.

El resto de la exploración de aparatos digestivos, sistema locomotor, linfáticos, etc., no presenta más anomalías, salvo una dentadura séptica, en muy mal estado.

Exámenes complementarios.- Hematíes, 5.100.000 ; leucocitos, 8.800, con 3 cayados, 74 segmentados, 15 linfocitos, 2 eosinófilos y 2 monocitos. La enferma, que nos fue remitida pensando en que se trataría de un hipertiroidismo grave con pseudo-diabetes por mayores exigencias pancreáticas, de su tireotoxicosis, por la clínica y por el M.B. de + 5 % y un I_{131} con fijación de 20 % a las 2 horas y 42 % a las 24 horas, se descarta el hipertiroidismo. Existe solamente un bocio eutiroideo, propio de la región montañesa de donde reside, puberal. La gammagrafía es también normal.

Por contraste se confirma su diabetes en estado de grave descompensación, con alrededor de 50 gramos de glucosuria de 24 horas y cuatro cruces de acetona. La glucemia basal es de 3 g. De su estado precomatoso se recupera gracias al régimen estricto, insulina e hidratación intensa por vía bucal, pues conservaba aún el sensorio, aunque obnubilada.

No repetimos las glucosurias fraccionadas practicadas diariamente en sus dos meses de hospitalización. Si diremos que a los 5 días no quedaba ni una cruz de acetosuria y se compensaban sus glucosurias a las 2 semanas. Luego

se fue descendiendo la dosis de insulina y se le dió de alta, después de haber fracasado como esperamos una sulfa anti diabética, con una curva de respuesta a ella de: glucemia basal, 2g/l; a los 30 minutos de tomar 4 comprimidos, 2,83 g/l; a los 60 minutos, 2,67 g/l y a los 120 minutos, 2,28 g/l. Salió con 15 unidades de insulina M. P. H. y 15 I. P. Z., mezcla a la que responde perfectamente.

Como en ella, repetimos, ensayamos un nuevo antidiabético oral, hicimos unos controles quincenales de pruebas hepáticas, bilirrubinemia, uremia, colesterinemia, lipidemia, fosfatasas, sodio, potasio, retención a la bromosulfotaleína, tiempos de coagulación hemorragia y protrombina y el control hemático de recuento de hematíes y leucocitos, fórmula y Velocidad de Sedimentación. Por no hacer muy larga esta exposición, y dados que los valores siempre normales no se alteraron a lo largo de la fracasada prueba, no reproduciremos todos los resultados y sí unas muestras de ellos, de las primeras semanas.

Hematíes, 4.380.000; 4.700.000; 4.100.000; 4.625.000 etc. Hemoglobina, 85% ; 93, 77; 88, respectivamente, y asimismo V. G. 0,98, 0,98, 0,93 y 0,95. Velocidades de sedimentación: 7 y 14 con índices 7; 29, 57, con índice 28,5; 20 y 47 con índice de 21,75, etc. Los leucocitos fueron 6.500; 8.500; 6.600 y 5.000, respectivamente. Las fórmulas, siempre con predominio de los neutrofilos no las reproducimos por ser análogas a la ya reproducida. Plaquetas, 260.000, 210.000.

Pruebas hepáticas: Mac Lagan de 4,6; 6,8 y 10 uni-

dades; Kunkelizino, 19, 20,6 y 17,6 unidades, Hanger + + + y + +. Bilirrubinemas totales, 0,24 mg%, 0,60 mg% y 0,36 mg%. Bilirrubinemas directas, 0,12, 0,36 y 0,12 mg%. Bilirrubinemas indirectas, 0,12, 0,36 y 0,24 mg%. Retención a la bromosulfoptaleína, 8% a los 45 minutos. Fosfatasa - alcalinas, 3, 5,95 y 5 unidades Bodansky. Tiempos de protrombina, siempre alrededor del 100%.

Uremias: 0,52 g/l; 0,44 g/l; 0,36 g/l. Sodemias, 140, 140 y 144 mEq/l. Potasemias: 5,2; 4,2 y 5,2 mEq/l. Lípidos totales, 433 mg% y colesterolemias: 126,5 mg%, - 216,6 mg%, 184 mg% y 200 mg%.

Por último, hemos de decir que el test de la metopirona se le practicó una vez compensada la enferma de su diabetes y unos meses después que la prueba con el antidiabético oral hubiera terminado.

En conclusión: Estamos ante una clara diabetes juvenil, magra, ácido-cetósica, o diabetes tipo I. Se asocia a un bocio eutiroideo, como mera coincidencia.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 7.- M.B.B. Diabetes juvenil, tipo ácido-cetósico, asociada a un bocio eutiroideo.

Valores basales: 17 K, 7,4 mg/24 horas; 17 OH, 1,6 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona - cada tres horas: 17 K, 10,2 mg/24 horas; 17 OH, 2,3 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 17,0 mg/24 horas; 17 OH, 4 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 8,1 mg/24 horas; 17 OH, 2,1 mg/24 horas.

Enfermo nº 8.- L.B.B. Soltera, de
18 años, natural de Hornachos (Badajoz).

Hace un año comenzó a notar de modo progresivo polifagia, polidipsia y poliuria, astenia y adelgazó 6 kilos en unos meses. Además tenía prurito.

Estuvo así unos 10 meses, y fue al médico que la diagnosticó de diabetes, al objetivar glucosuria, por lo que se la trata con insulina, 10 unidades diarias y régimen dietético. No experimentó mejoría subjetiva, aunque la glucosuria bajó en cantidad. Ha seguido con los síntomas reseñados y calambres en las piernas.

Ultimamente nos consulta por la enorme glucosuria total que presenta, inyectándose 15 unidades por la mañana y 25 unidades antes de la comida de insulina oristalizada.

El resto de la anamnesis es normal. Menarquía a los 11 años, 28/4-5. Solo un antecedente de una bisabuela diabética.

Es una enferma normolínica, en regular estado de nutrición, con un peso de 50,5 kilos para una talla de 115,5 cm. Facies adenoidea. Pupilas isocóricas, normorreactivas. - Caries en molares superiores derechos. Lengua normal, faringe enrojecida.

Los tonos cardíacos son puros, y T. A. 11,5 - 7,5 con pulso 92 minuto normotenso. El examen de abdomen es asimismo normal y sólo se aprecia a la palpación debajo de reborde costal izquierdo un borde duro doloroso, que luego se confirma es un costilal flotante.

En sangre, 4.580.000 hematíes; 5.400 leucocitos, con 1 cayado, 56 segmentados, 1 eosinófilo, 38 linfocitos y 4 monocitos. Hb= 80% con V.G. = 0,88. La velocidad es de 7 y 28 con índice de 10,5. La glucemia basal es de 2,05 g/l y ante las 4 cruces de acetona y una glucosuria de más de 100 gramos en las 24 horas, se la hospitaliza.

Se le compensa a la semana de hospitalizada con 15 -20 y 20 unidades de insulina ordinaria, y luego con retardada 10 I. P. Z. y 20 u. de N. P. H. antes del desayuno. Se le da el alta pesando 55 Kg. compensada y sin acetona.

Una vez compensada se le practica el test de la metopirona.

En conclusión: Es una enferma diabética juvenil con grave acetonemia, esto es, una diabetes tipo I.

Resultado del test de la metopirona:

Enfermo nº 8.- L.B.B. Diabetes juvenil ácido-cetósica o tipo I.

Valores basales: 17 K, 11,3 mg/24 horas; 17 OH, 2,3 mg/24 horas.

2º día con tomas de dos cápsulas de metopirona - cada tres horas: 17 K, 12,1 mg/24 horas; 17 OH, 2,8 mg/24 horas.

3º día: 17 K, 16,2 mg/24 horas, 17 OH, 6,00 mg/24 horas.

4º día: 17 K, 15,8 mg/24 horas; 17 OH, 5,3 mg/24 horas.

- VI -

COMENTARIOS

A)

COMENTARIOS EN RELACION A LOS RESULTADOS

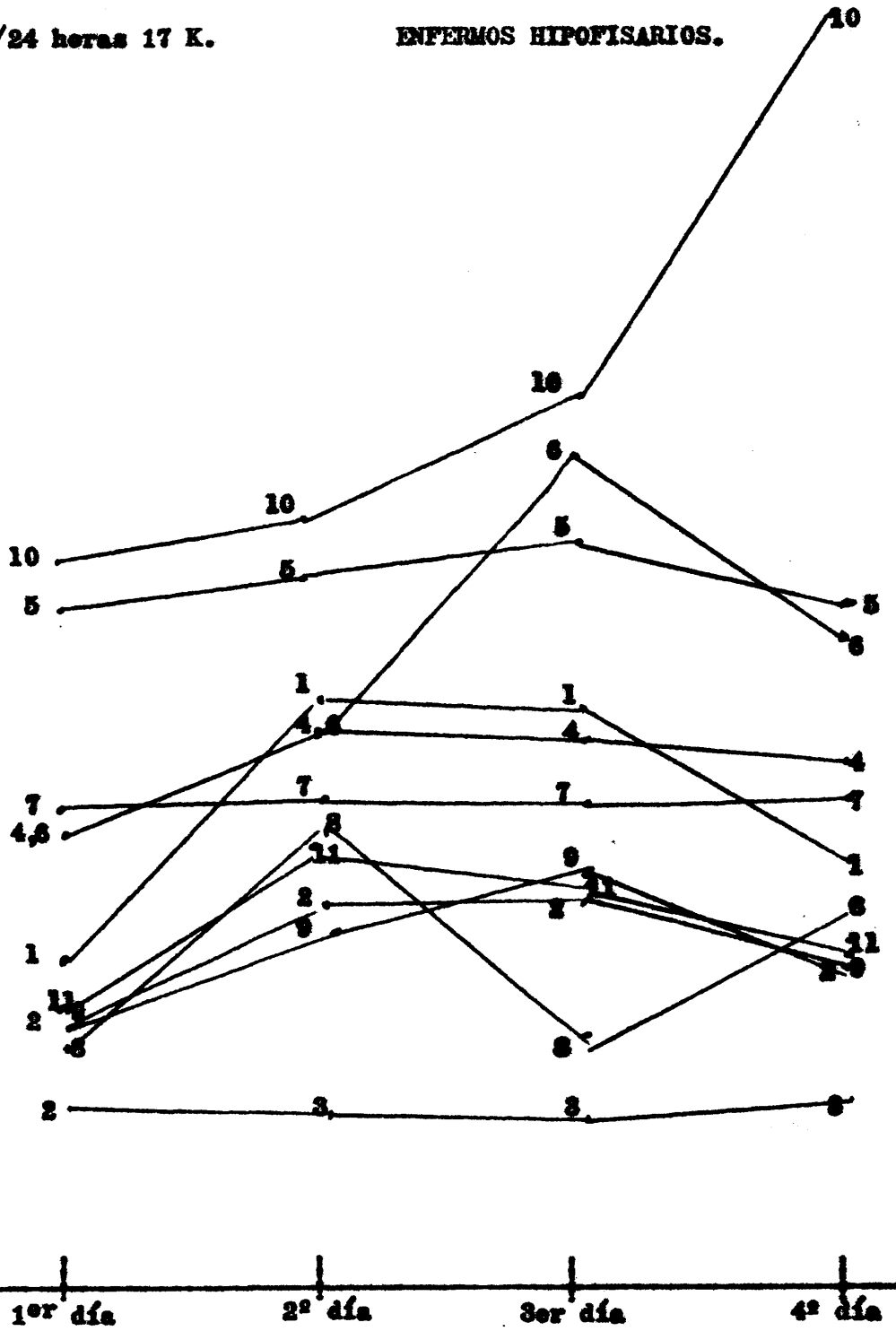
OBTENIDOS EN LOS ENFERMOS HIPOFI-

SARIOS

29 mg/24 horas 17 K.

ENFERMOS HIPOFISARIOS.

- 28 mg
- 27
- 26
- 25
- 24
- 23
- 22
- 21
- 20
- 19
- 18
- 17
- 16
- 15
- 14
- 13
- 12
- 11
- 10
- 9
- 8
- 7
- 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1



Toma de la metopirona

En el enfermo nº 1, J. P. G., enanismo acondroplásico, la respuesta a la metopirona es completamente positiva, como era de esperar, al no haber ningún trastorno hipofisario. Los valores de 17 K doblan, aproximadamente, al igual que los 17 OH el segundo y el tercer día en que se mantiene la acción de la metopirona, para descender el cuarto día. Luego ambos valores se elevan un 100%.

En el segundo enfermo, P.G.B., enanismo armónico - hipofisario, los valores basales, discretamente bajos, con una ligerísima hipofunción suprarrenal y gonadal, sobre todo al ser en proporción menores los 17 K, sufren un aumento del 50% en los 17 K, y mucho menor en los 17 OH, que sólo aumentan aproximadamente en un 25%. Luego, la hipófisis responde algo, pero poco, y se puede asegurar, gracias al test de la metopirona, que la pequeña insuficiencia suprarrenal y gonadal se debe a una discreta hipofunción hipofisaria. La hipófisis es aún capaz de reaccionar. Luego, gracias al test de la metopirona, podemos asegurar que en este caso no sólo existe déficit de somatotropa S. T. H., sino que también escasean, aunque en menor grado, la A. C. T. H. y gonadotropinas L. T. H. y F. S. H.

En el tercer enfermo, R. E. B., panhipopituitarismo no muy intenso, por destrucción casi total de la hipófisis como comprobó la cirugía, por craneofaringioma, la gran insuficiencia suprarrenal que muestran los valores basales, 3, 4 y 1,8 mg/24 horas, se deben a esta insuficiencia central - hipofisaria, al no haber ninguna respuesta al test de la me-

topirona.

En los enfermos 4 y 7, ambos enfermos hipofisectomizados, la interpretación del test es sencilla. En ambas pacientes, sobre todo en el caso 7, los valores basales indican una deficiencia de 17 OH suprarrenal, mientras que los 17 K son normales, quizás por compensación gonadal (ambas mujeres operadas en edad madura con su desarrollo sexual ya completado). La metopirona revela la ausencia de hipófisis funcionante con respuesta mala.

En el enfermo nº 5, C. A. D., acromegalia, se puede asegurar por los valores basales que la función suprarrenal está conservada. La respuesta es mala. Recuérdese que Liddle obtuvo en 5 acromegalias dos respuestas malas, aparte otros 3 acromegálicos con reserva hipofisaria limitada. Luego es de gran valor aquí esta respuesta que nos indica una hipofunción corticotrofa, que de otro modo no podríamos suponer.

En la enferma nº 6 la respuesta a la metopirona es satisfactoria, y los valores basales normales aumentan un 90% tanto los 17 K como los 17 OH. El adenoma cromóforo no afecta a la función corticotrofa.

El enfermo nº 8, M. C. R. M., es una muchacha con panhipopituitarismo por inedia, pero la respuesta a unos valores basales francamente bajos es satisfactoria, con aumento de 100% de los 17 K y 17 OH. Esto es, a pesar de su déficit hipofisario neto, clínicamente la hipófisis aún puede responder, como corresponde a un déficit funcional en su estadio

inicial por falta de aporte calórico, y no a un hipopituitarismo orgánico.

El enfermo nº 9, F. L. G., niño oligofrénico con enanismo hipofisario armónico y obesidad, tiene unos valores basales normales para sus nueve años, que se elevan 4 y 1 mg, esto es, 80%, y 50%, respectivamente, de 17 K y 17 OH.

El enfermo nº 10, V. M. M., hipogonadismo central, responde perfectamente, y sus valores basales normales se elevan 100% y 50% a los 17 K y los 17 OH, respectivamente.- Luego la función corticotrofa y suprarrenal son normales.

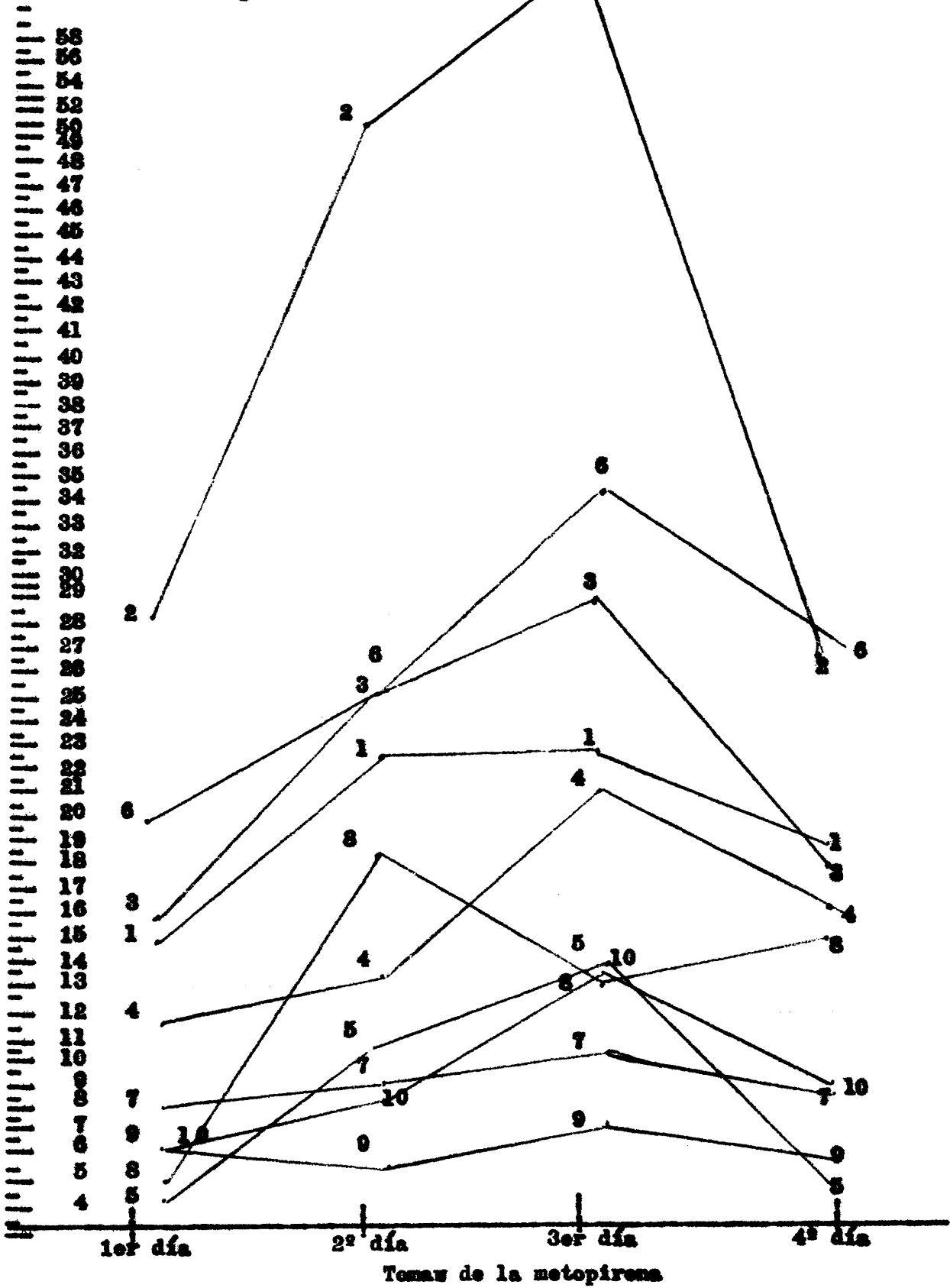
El enfermo nº 11, hipogonadal, responde perfectamente aumentando casi un 100% los 17 K y los 17 OH.

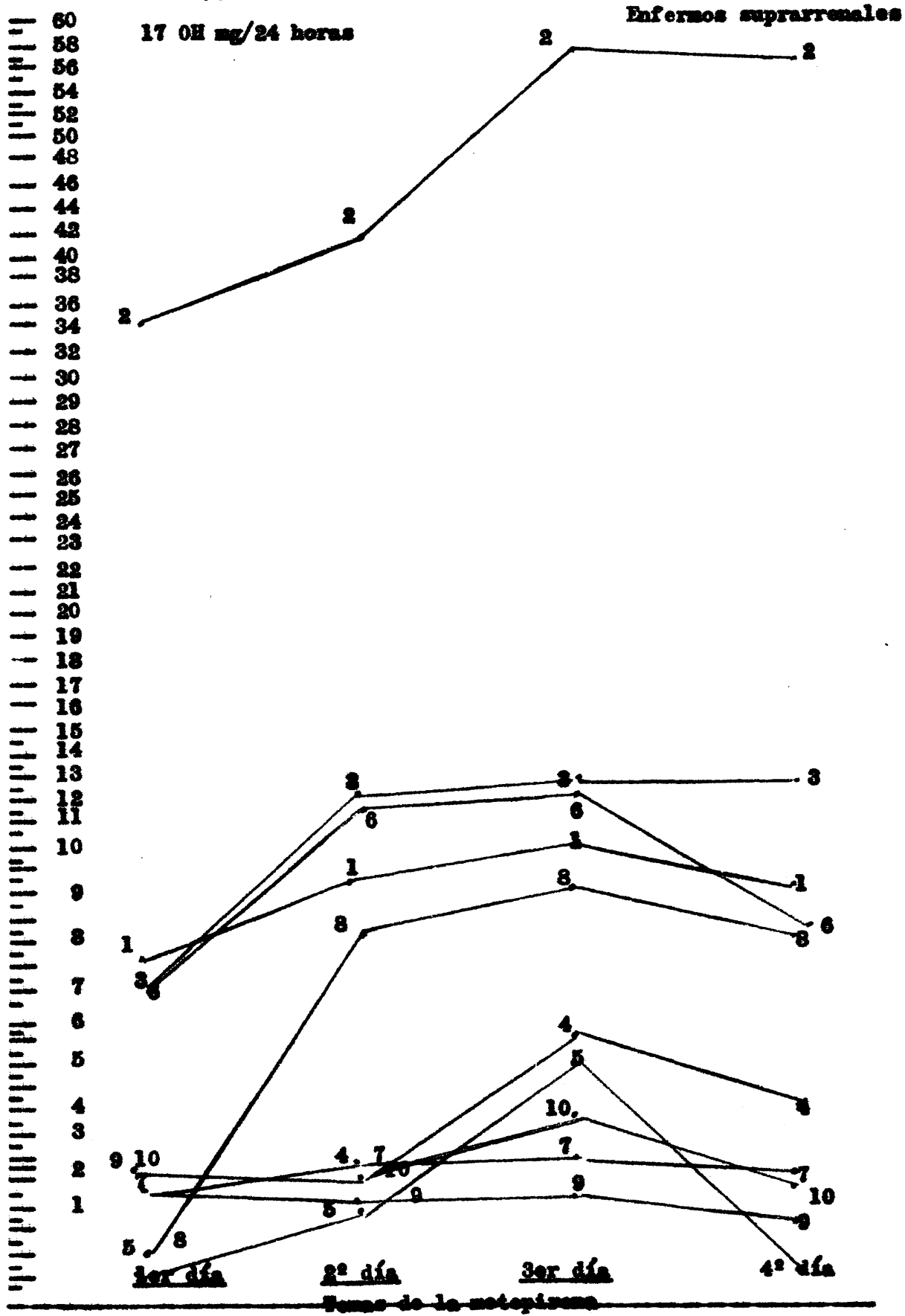
B)

**COMENTARIOS EN RELACION A LOS RESULTADOS OBTENIDOS
EN LOS ENFERMOS CORTICO - SUPRARRENALES**

17 K mg/24 horas

Enfermos Suprarrenales





Todos los hipercorticismos, esto es, los siete primeros enfermos responden plenamente a la metopirena, a excepción del nº 7, que, paradójicamente, tiene unos valores basales bajos en contra de la clínica y no modifica su curva. El enfermo nº 5, aun cuando responde perfectamente a la metopirena, parte de unos valores basales bajos en discordancia con su clínica y otras dosificaciones hormonales anteriores. Estos son las dos únicas discordancias. En el resto las respuestas son plenamente satisfactorias. Los porcentajes de elevación son, respectivamente:

- En el enfermo nº 1, 60% y 35%, 17 K y 17 OH respectivamente.

- En el enfermo nº 2, 100% y 90% respectivamente, de 17 K y OH. De los 30 enfermos es el que alcanza valores más altos.

- En el enfermo nº 3, aproximadamente el 100% en ambos.

- En la enferma nº 4, también el 100% en ambos.

- En la enferma nº 5, cuyos valores basales sorprendentemente bajos, es, sin embargo, la mayor elevación de todas, un 200% de 17 K y 500% de 17 OH. Comprenderíamos esto si se tratara de un error en la dosificación o en las recogidas de orina en los valores basales, y entonces el porcentaje de elevación sería falsamente tan alto, que está en discordancia con todos los demás resultados. Pero la caída de los valores con repetición de los resultados basales el 4º día nos

hace sospechar que las dosificaciones son correctas y es - muestra impresión clínica la equivocada.

Es curiosa la hipofiso-dependencia de estos hiper cortismos, sobre todo en el caso tan grave 2º, con esos enormes valores basales, para nosotros, que, claro es, suben tan altos. Creímos clínicamente que se trataba de un tumor dada su gravedad; la sorpresa de la hipofiso-dependencia deja de serlo cuando la necropsia confirma que no hay tumor y sí hiperplasia.

En los casos 3, 4, 5 y 6 el hipercorticismismo clínico no concuerda con las cifras basales normales. Pero, según Decourt, se tratarían de esos casos que él llama obesidades hipercorticales con valores hormonales normales. Antiguamente se diría que se debe a una idiosincrasia especial del terreno y no a la producción aumentada de hormonas. Hoy existe una teoría patogénica sugestiva. El cortisol es transportado en la plasma de 3 formas: una de ellas unida a un transportado, globulina alfa, que se ha denominado transcortin. Se sabe que el cortisol unido al transcortin es inactivo. Si el transcortin plasmático estuviera descendido predominaría más cortisol libre, activo biológicamente, y habría un hipercorticismismo con la misma cuantía total de hormonas. Así se explicarían esos frecuentes casos de hipercorticismismos clínicamente evidentes que luego la dosificación hormonal nos hacen dudar del diagnóstico. Estas enfermas son ejemplo típico de ello. No creemos que el diagnóstico de hipercorticismismo en ellas admita dudas.

En cuanto a los hipocorticismos presentados, vemos que se produce una cierta respuesta en el enfermo nº 8, cuya melanodermia, astenia, etc., no admiten dudas diagnósticas, mientras que en la 9 la respuesta es nula. Así, el enfermo nº 8 aumenta un 150% sus 17 K y un 400% los 17 OH, lo que constituye una sorpresa.

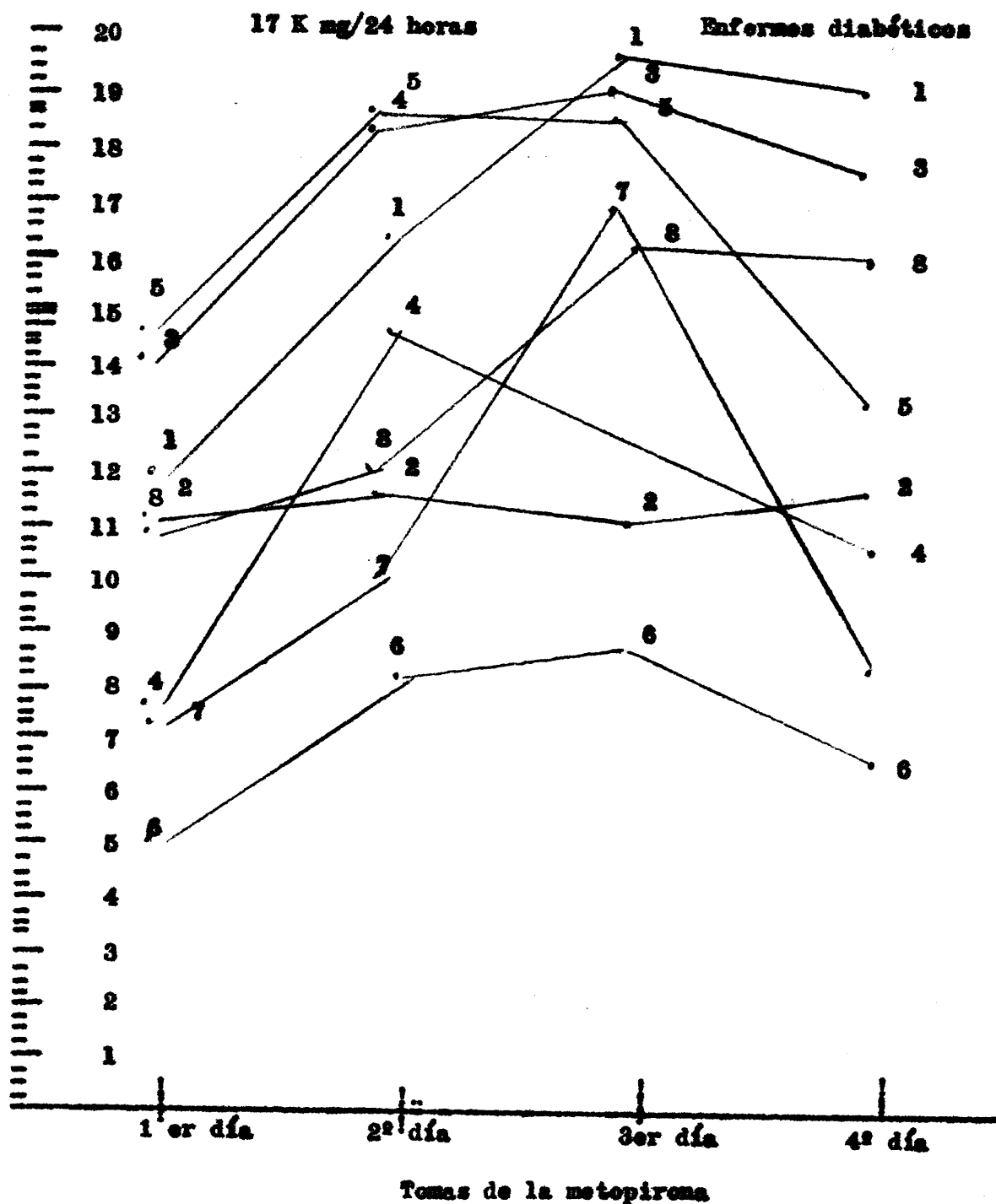
La enferma nº 10, a la que se le practica el test para confirmar un posible diagnóstico de Addison, tiene unos valores basales en el límite en 17 K y 17 OH, y la respuesta es de 100% en los 17 K y un 25% en los 17 OH. Podemos pensar que, si bien no se trata de una genuina enfermedad de Addison, tiene en pequeño grado un ligero hipocorticismismo.

En el fracaso del test en la enferma nº 7, dada su gran obesidad de 96 kilos, quizás el fracaso se deba a una dosis insuficiente de metopirona, 4 g., para su peso. De todos modos, los 17 OH no se elevan, y los 17 K sólo lo hacen un 25%.

c)

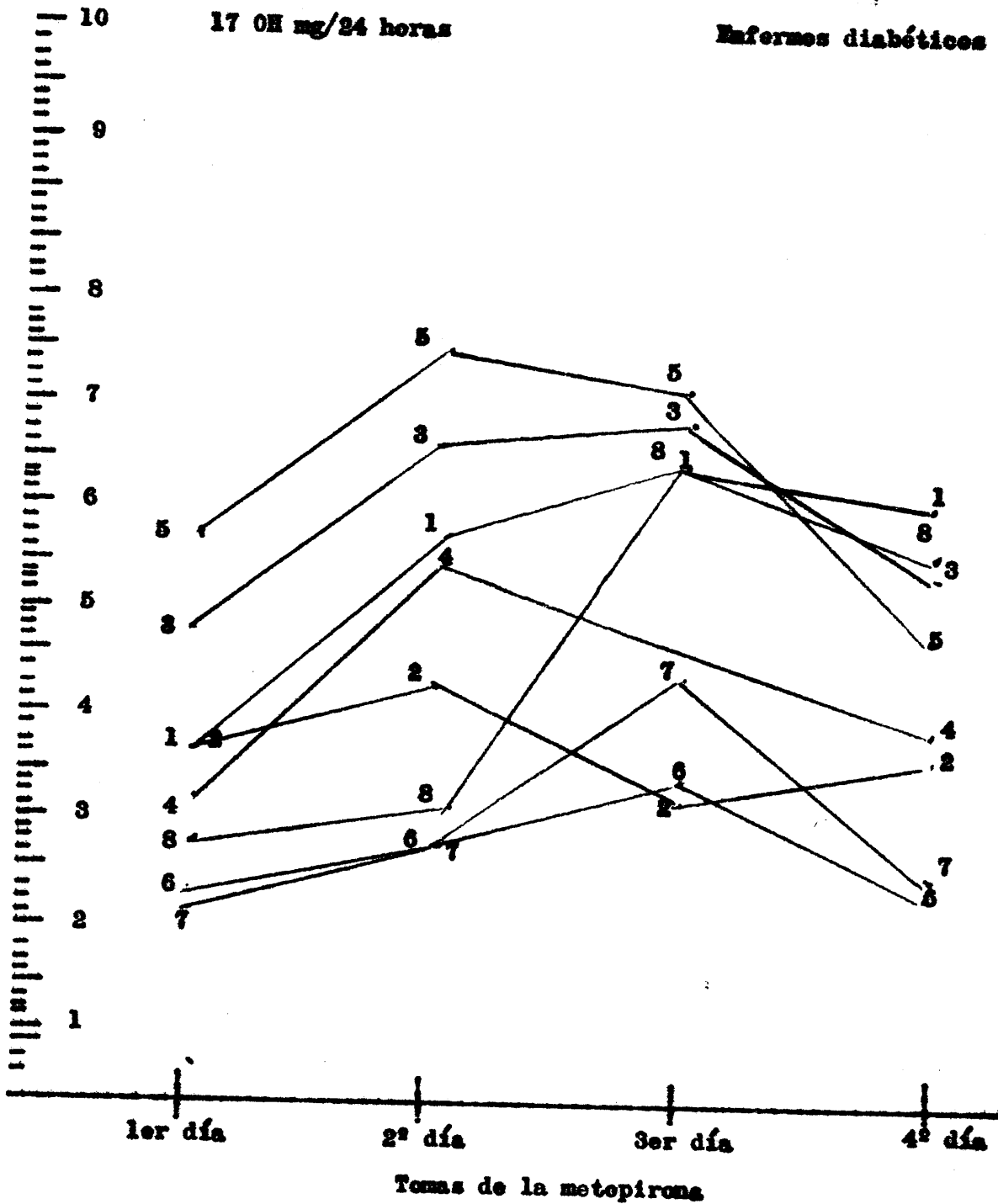
COMENTARIOS EN RELACION A LOS RESULTADOS OBTENIDOS

EN LOS ENFERMOS DIABETICOS



17 OH mg/24 horas

Enfermos diabéticos



En estos enfermos diabéticos los valores basales - de 17 K son todos normales, por encima de 7 mg/24 horas en todos, a excepción de la enferma nº 6, diabética senil, cuya cifra basal de 5 mg/24 horas se puede considerar normal para sus 73 años. Lo mismo podemos decir de los 17 OH si consideramos como límite inferior de lo normal con nuestra técnica 2 mg/24 horas. Por debajo de esta cifra no hay más que la enferma nº 6, ya mencionada, diabética senil, cuya cifra, a su edad, es, pues, normal, y la enferma nº 7. Es esta una diabética juvenil y se puede afirmar que es, desde el punto de vista cortical, normo-funcional, a pesar de esta cifra. Creemos simplemente que debe de tratarse de un error de recogida de orinas que no ha estado a la temperatura requerida todo el tiempo y no se han dosificado, pues, todos los 17 OH.

La respuesta es franca a los 17 K, después de dar metopirona en todos los enfermos y, como veremos cuantitativamente, mayor que la respuesta de los 17 OH. Sólo no responde el enfermo nº 2, M.A.A.M., diabético juvenil, como tampoco responden sus 17 OH. Es el único resultado negativo en los 8 diabéticos.

Dejando de un lado esta respuesta negativa, la diabética senil nº 6 es la de menor respuesta, con una elevación menos llamativa tanto de los 17 K como de los 17 OH.

La máxima respuesta la tienen los enfermos 1 y 7, a pesar de los valores basales bajos de esta última. A continuación damos el porcentaje de elevación en estos enfermos, después de dar la metopirona:

- Enfermo nº 1.- A. V. D. Diabetes ácido-cetósica. Los 17 K aumentan 8 mg, esto es, aproximadamente el 70% y los 17 OH, 2 mg, también aproximadamente el 70%.

- Enfermo nº 2.- M. A. A. M. Diabetes tipo I. El test es negativo.

- Enfermo nº 3.- L. L. G. Diabetes tipo II. Los 17 K aumentan 5 mg, el 40%, y los 17 OH, 2 mg, el 50%.

- Enfermo nº 4.- V.V. H. Diabetes tipo II. Los 17 K aumentan 4 mg, el 33%, y los 17 OH, 2 mg, esto es, el 40%.

- Enfermo nº 6.- L. P. R. Diabetes senil. De los que responde, la que menor lo hace: los 17 K, 3 mg, 60%, y los 17 OH, 1 mg, el 50%. Comparativamente los porcentajes no son bajos, pero sí lo son si tenemos en cuenta los bajos valores basales.

- Enfermo nº 7.- M. B. B. Diabetes tipo I.- Los 17 K se elevan en 10 mg, un 50 %, y los 17 OH con cifra de hipocorticismos, 1,6 mg, se eleva a 4 mg, también un 150%.

- Enfermo nº 8.- L. B. B. Diabetes juvenil tipo I.- Los 17 K aumentan 5,5 mg; un 50%, y los 17 OH, 3,5 mg, o sea, un 140%. Esta respuesta es curiosa, pues si observamos los anteriores resultados, veremos que el porcentaje de elevación de los 17 K y 17 OH, en contra de lo señalado por otros autores, para nosotros suele ser sensiblemente el mismo, mientras que aquí es un 100% más de los 17 OH. En estos 7 tests positivos es el único en que predomina el aumento de los 17 OH sobre el de los K.

D)

**COMENTARIOS SOBRE LOS RESULTADOS DEL TEST DE LA
METOPIRONA EN RELACION A LA CLINICA**

De los resultados presentados se deduce que concuerdan perfectamente los datos y diagnósticos y estos resultados, salvo 3 excepciones en el total de los 30 enfermos presentados, el nº 2, M.A.A.M. de los diabéticos, y la enferma nº 7 y 5 de los suprarrenales, esta última no por la respuesta a la metopirona correcta, sino por lo bajo de los valores basales, discordantes con la clínica y con otras dosificaciones anteriores.

Pero donde es más llamativa esta concordancia es en los enfermos hipofisarios, sobre todo en los hipopituitarismos. Es en éstos donde la prueba de la metopirona se muestra más útil, pues no sólo nos confirma el diagnóstico y el déficit de A. C. T. H., sino nos da la medida de esta deficiencia. Vemos que el grado de la respuesta hipofisaria a la metopirona y el grado del hipopituitarismo clínico es absoluta y así en la enferma nº 2, R. E. B., con una destrucción hipofisaria casi total, la respuesta es la menor de todas, mientras que en la enferma nº 8, panhipopituitarismo por inedia, o sea, funcional, es el máximo de entre los hipopituitarismos, confirmando la gran destrucción hipofisaria que sospechábamos por la clínica. Incluso entre las dos enfermas hipofiseotomizadas, 4 y 7, la respuesta es mucho menor en la 7, con un cuadro clínico de hipopituitarismo más llamativo que en la 4, que soporta mejor su operación, casi

sin hormonoterapia sustitutiva.

En la acromegalia, repetimos, gracias a la metopirona, hemos podido descubrir un déficit de la función corticotrofa que existía latente bajo la cubierta de unas suprarrenales normalmente activas.

En los enfermos suprarrenales hemos de hacer resaltar tres hechos importantes:

a) En algunos enfermos de Addison se puede producir una cierta respuesta a la metopirona.

b) La mayor respuesta la obtenemos en el síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal, más llamativo, lo que es una nueva prueba del paralelismo entre la clínica y los resultados de la prueba de metapirona.

c) En las obesidades hipercorticales, según la denominación de Decourt o ciertos hipercorticismos ligeros pero claros clínicamente, con obesidad típica, hirsutismo, acné curva diabética, etc., pero con cifras hormonales normales, el test se comporta, como no podía ser menos, como en los individuos normales. Es lógico que así sea, ya que en el síndrome de Cushing por hiperplasia, según señaló Liddle, el aumento es análogo al del individuo sano, solo que al ser las cifras basales muy altas, se alcanzan valores enormes, pero el porcentaje de aumento es el mismo.

Todo esto se puede ver en las enfermas 3, 4, 5 y 6.

En estos casos sería lógico admitir que su hipercorticismismo con cifras hormonales normales se deba a un descenso de la globulina alfa que transporta el cortisol en san

gre en forma inactiva, con lo que, a igual cantidad normal de cortisol, predomine más la forma activa libre y exista por tal un hipercorticoismo sin aumento de los valores hormonales. Es una nueva y sugestiva teoría patogénica.

E)

**COMENTARIOS COMPARATIVOS ENTRE NUESTROS RESULTADOS Y LOS
OBTENIDOS POR OTROS AUTORES ANTERIORES A ESTA TESIS.**

Comparando nuestros resultados con los obtenidos - por otros autores, podemos decir:

a) En lo fundamental, concuerda con lo señalado por Liddle, Jenkins, etc.

b) Sólo varía el grado de la respuesta, indiscutiblemente menor con nuestra técnica por vía bucal, que la endovenosa, como señaló Hencke. Pero nosotros no teníamos el producto para el uso intravenoso.

c) Aparte unas cifras más bajas en nuestros resultados, se aprecia un aumento paralelo en las cifras de 17 K y 17 OH, sin predominio de los 17 OH sobre los 17 K, o viceversa.

Creemos que los resultados varían y variarán, según el método de dosificación utilizado, y hemos de decir - que el método por nosotros empleado nos da valores basales - más bajos, sobre todo de 17 OH, que los obtenidos por los autores estudiados. Pero creemos que ello no es ninguna dificultad; lo importante es conocer las cifras normales que dicta la experiencia con el uso de un solo método, y ellos nos basta para sacar conclusiones clínicas. Por eso, por ejemplo, si a Liddle le aumentan como mínimo los 17 OH un 100% y a nosotros un 50%, para interpretar nuestros resultados sólo habrá que modificar el criterio de normalidad, del 100 al 50%.

Quizás la mayor dificultad de nuestra técnica está en la recogida de las orinas, pues no todos cumplen los requisitos al no entender las instrucciones, sobre todo el no tener la orina a baja temperatura y el intervalo de su transporte al laboratorio sin las debidas condiciones. Es la desventaja de la práctica ambulatoria, pero en nuestro país es difícil convencer a una persona de que se hospitalice para hacerle un test para él molesto, y más si se encuentra perfectamente compensado de su enfermedad, como ocurre en la mayoría de los casos. Es por lo que la práctica del test ambulatorio no diremos que sea la ideal, pero sí un mal menor en nuestro ambiente.

- VII -

R E S U M E

Después de estudiar con detalle los métodos actuales de exploración de las funciones ante-hipofisarias, especialmente del sistema hipofisario - corteza suprarrenal, exponemos la acción inhibidora sobre la 11 beta hidroxilasa - del SU 4885 o metopirona, que provoca una inhibición de la síntesis del cortisol y, por ende, al ser éste el frenador fisiológico de la corticotrofina hipofisaria, un aumento de la secreción de A. C. T. H. Esta propiedad la aprovecha Lidg le para crear el test diagnóstico de la metopirona, que estudia la secreción hipofisaria de A. C. T. H. y el aumento consiguiente de hormonas suprarrenales, que anteceden a la 11 beta hidroxilación.

Después de exponer los antecedentes en el empleo de este test y sus resultados más sobresalientes, presentamos un estudio hecho en 30 enfermos, que clasificamos en enfermos hipofisarios, suprarrenales y diabéticos, que nos sirven de control normal, a la vez que somos los primeros en estudiar esta prueba en la diabetes, al fin y a la postre enfermedad endocrina. Para ello dosificamos en orina de 24 horas la eliminación de 17 Cetosteroides, basados en la reacción colorimétrica de Zimmerman, y los 17 Hidrocorticoides basados en la reacción colorimétrica de Porter y Silber, dando el segundo día 1 ó 2 cápsulas de 250 mg cada 3 horas. Es-

to es, una dosis total de 2 a 4 gr. diarios, o sea, una dosis siempre superior a 30 mg por Kg.

Presentamos los resultados obtenidos y los comentarios al respecto de esos resultados en comparación a la clínica de esos enfermos y a los obtenidos por otros autores. Con ello vemos que, en lo fundamental, concuerda con lo dicho por otros autores.

De los resultados obtenidos deducimos unas conclusiones, que expondremos en el próximo capítulo.

- VIII -

- CONCLUSIONS -

Primera.- El test de la metopirona es el primero en medir directamente la función corticotrofa.

Segunda.- Es, asimismo, el primer test capaz de medir la reserva hipofisaria en A. C. T. H.

Tercera.- Es el primero que mide en toda su extensión el sistema hipófisis - suprarrenal.

Cuarta.- Es una modificación de la prueba de estimulación suprarrenal con A. C. T. H., o test de Thorn, con la ventaja de que la A. C. T. H. que estimula es la del propio enfermo, y no puede ser destruída por mecanismo inmunológico, como las A. C. T. H. heterólogas.

Quinta.- Existe una concordia perfecta entre los resultados del test de la metopirona y la clínica de los enfermos, especialmente en los enfermos hipofisarios, en donde es particularmente útil, al medir la cuantía del déficit hipofisario.

Sexta.- Se demuestra una vez más la integridad del sistema hipofisario - córtico suprarrenal en la diabetes mellitus.

Séptima.- El porcentaje de la respuesta en los hipercoorticismos es análogo que en los individuos normales, lo que va en favor de que el trastorno primitivo en estos enfer

nos sea, en la mayoría, periférico o suprarrenal o no hipofisario, según la antigua teoría de Cushing, por tumor o hiperplasia hipofisaria.

Octava.- Como es, aunque frenando la secreción de cortisol, un test de estimulación hipofisaria, siguiendo una regla general, casi, es más útil en las hipofunciones que en las hiperfunciones que estudia, en este caso las hipofunciones hipofisarias.

Novena.- En algunos enfermos de Addison puede producirse cierta respuesta a la metopirona.

Décima.- Nuestros resultados concuerdan fundamentalmente con los obtenidos por los autores que nos antecedieron en el uso de la metopirona. Sólo se diferencian en que, con nuestra técnica, los valores son algo más bajos.

Undécima.- Los porcentajes de elevación obtenidos suelen estar comprendidos entre el 50 y el 100%. Esta elevación suele ser paralela en los 17 K y en los 17 OH, sin predominio de los 17 OH sobre los 17 K, o viceversa.

- - - - -

BIBLIOGRAFIA

- BROWN, J.H.V.-, GRIFFIN, J., and SMITH, R.B.- Excretion of urinary 17 hidroxicorticoids in dogs fed D.D.D.- METABOLISM 4, 542, 1955.
- COPPAGE W.S., ISLAND D., SMITH M, LIDDLE G.W.- Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibition of 11 Beta Hidroxilation.- THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 30, 2101. Decembre 1959.
- CHART J.J., SHEPPARD H., ALLEN M.J., HENCZE W.L. and GAUNT R.- New amphenone analogs as adenocortical inhibitors.- EXPERIENTIA 14, 151, May 1958.
- DE GENNES L., BRICAIRE H., MOREAU L., MATHIEU DE FOSSEY B. Une nouvelle épreuve d'exploration hipophysaire.- Le test à la metopyrone (.SU 4885).- BULLETIN ME MOIRES SOCIETE MEDICAL DES HIPITAUX DE PARIS. -- Seance du 28 Avril 1961.
- DELBERT M., BERGENSTAL D.M., HERTZ R., LIPSETT M.B.- Chemotherapy of adrenal cortical cancer with op'D.D.D. ANN. INT. MED. 53, 672, 1960.
- DREKTER I.J., PEARSON S., BARCTZAL E. and MAC GAVACK T.H.- THE JOURNAL CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 7, 795, 1947.
- EBERLEIN W.R., BONGIOVANNI A.M.- THE JOURNAL OF BIOLOGY - AND CHEMICAL. 223, 85, 1956.
- GOLD E.M., DI RAIMONDO V.C. and FORSHAM P. H.- Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11 beta hidroxilase inhibitor (S.U. 4885).- METABOLIMS 9, 3, Enero 1960.
- GOLD E.M., KENT J.R., FORSHAM P.H.- Studies of pituitary adrenal relation-ship in man with 11 beta hidroxi lase inhibitor S. U. 4885.- 1^o Congreso Internacional de Endocrinología. Copenhagen 1961, pag. 353.
- HENCKE W. J., DOE R.P. and JACOBSON M.E.- A test of pituitary reserve utilizing intraveinuous S. U. 4885 - with a new method for extraction of 11 desoxy-corticosteroids.- THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 20, 1527, 1960.

- JENKINS J.S., MEAKIN J.W., NELSON D.H. and THORN G.W.- Inhibition of adrenal steroid 11 oxygenation in the dog. SCIENCE 128, 478, April 29, 1958.
- JENKINS J.S., POTHIER L., REDDY W.J., NELSON D.H. and THORN G.W.- Clinical experience with selective inhibition of adrenal function.- BRITISH MEDICAL JOURNAL 1, 398, Febrero 1959.
- LIDDLE G.W., ISLAND J., LANGE E.M. and HARRIS A.P.- Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibition of 11 beta hidroxilation.- THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 18, 906, 1958.
- LIDDLE G.W., ESTEP H.L., KENDALL J.W.Jr., WILLIAMS W. C.- A clinical application of a new test of pituitary reserve.- THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. 19, 875, 1959.
- LIDDLE G.W., ISLAND D., WALSER A.- S.U. 4885 (Metopyron) Test sur Bestimmung der Hypophysen Reserve.- En SCHWEIZ MED. WOCHSCH. 47, 1951, 1960.
- POMAREDE G.- Contributions à l'étude du traitement des tumeurs cortico-surrénales par l'op' D.D.D. Thèse. Paris, 1961.
- PORTER C.L., and SILBER R.H.- THE JOURNAL OF BIOLOGY AND CHEMICAL, 185, 201, 1950.
- ROSENFELP G. and BASCOM W.D.- The inhibition of steroidogenesis by amphenone B: studies in vitro with the perfused calf adrenal.- THE JOURNAL OF BIOLOGY AND CHEMICAL 222, 565, 1956.
- SILBER R.H. and PORTER C.L.- The determination of 17, 21 dihidroxy - 20 - Ketosteroids in urine and plasma.- THE JOURNAL OF BIOLOGY AND CHEMICAL. 210, 923, Octobre 1954.
- SILBER R.H. and BUSCH R.D.- The specificity of the reaction of phenylhydrazine with 17, 21 -dihidroxy-20 - Ketosteroids.- THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 15, 505, Abril 1955.
- SMITH R.W., MELLINGER R.C. and PATTI A.- THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. 14, 336, 1954.

SOUTHERN A.L., WEISENFELD S., LAUFER A., GOLDNER M.G. -
Effect of op'D. D. D. in a patient with Cushing's
Syndrome.- THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY
AND METABOLISM. 21, 201, 1961.

THORN G.W., RENOLD A.E., GLODFIEN A., NELSON D.H., REDDY W.
J, and HERT.- Inhibition of corticosteroid secre-
tion by amphenone in a patient with adrenocorti-
cal carcinoma.- NEW ENGLAND JOURNAL MEDICAL. 254,
547, 1956.

- - - -