

**UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

El hígado en los addisonianos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alfonso Ferrari

Madrid, 2015

A.5.157

TA 98

EL HIGADO EN LOS ADDISONIANOS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



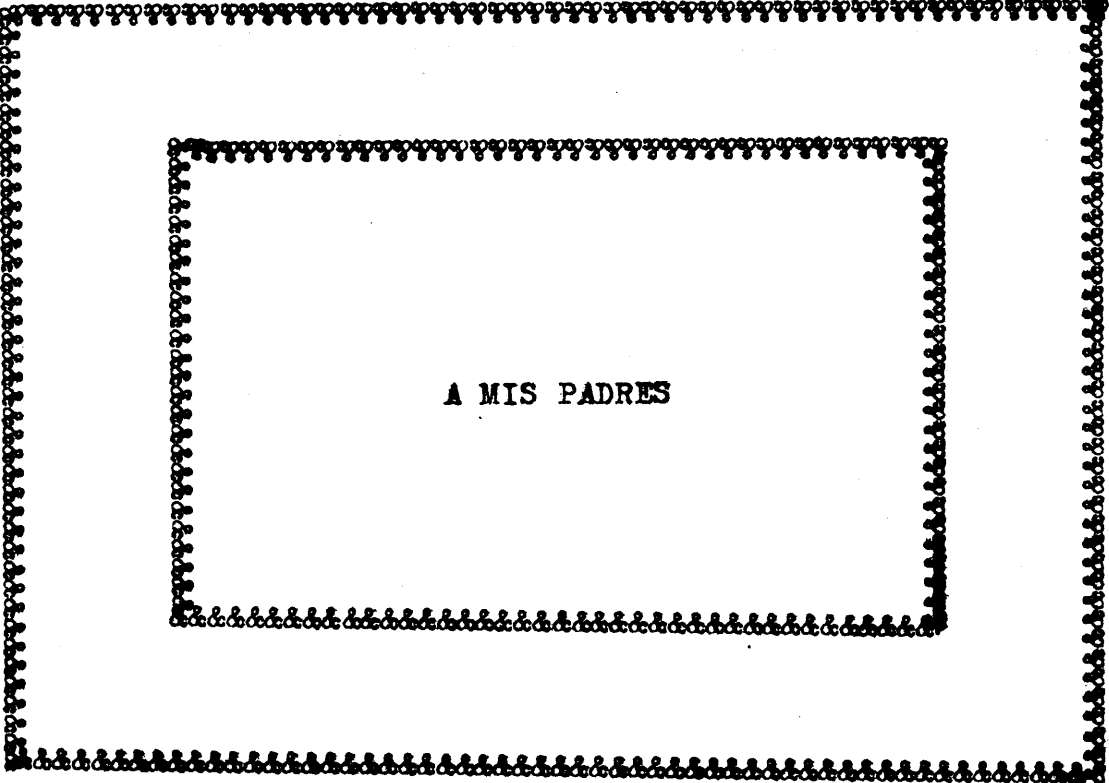
5315025320

Memoria presentada para aspirar al
grado de Doctor por el licenciado

Alfonso Ferrás

Madrid 31 de Mayo de 1935

Instituto de Patología Médica. Director Dr. Marañón



A MIS PADRES

Respetable Tribunal: El hígado en los enfermos de Addison, es el problema médico que me proponga desarrollar en el presente ensayo. Fue planteado y discutido en nuestro Seminario de Medicina Experimental a raíz del interés que ha despertado entre nosotros el estudio del metabolismo en la enfermedad de Addison. Numerosos hechos clínicos y experimentales en la insuficiencia suprarrenal merecían ser enfocados desde el punto de vista hepático.

La hiposolesterinemia, la hipoglucemia, la hiperlactaciduria, los trastornos gastro-intestinales, la acidosis etc, no habían sido enjuiciados como alteraciones metabólicas cuyo origen y consecuencias tuviesen estrecha relación con el hígado órgano central del metabolismo.

Planteada la cuestión solo teníamos un camino a iniciar: la exploración funcional del hígado durante la vida de los enfermos y el estudio histológico en los hígados de los addisonianos autopsiados

por nosotros.

Tal es, el contenido principal de este ensayo.

Al Profesor G. Marañón quiero expresar mi agradecimiento por su dirección y apoyo material y espiritual que me ha prestado en todo momento.

Al Profesor J. A. Collazo por su orientación y consejos, que me han permitido llevar a una feliz realización los problemas fisiopatológicos que se plantean en esta tesis.

Así como a todos los compañeros, durante las tareas de Laboratorio y en las reuniones del Seminario de Medicina Experimental.

SUMARIO

- 1a-Introduccion.
- 2a-Metodos, critica de ellos y eleccion de los mas exactos.
- 3a-Prueba de la galactosa y resultados obtenidos en los enfermos de Addison.
- 4a-Colemimetria en estos enfermos.
- 5a-Urobilinuria, sales biliares y pigmentos biliares en la orina de los enfermos de Addison.
- 6a-Estudio anatomopatologico del higado de los enfermos de Addison.
- 7a-Conclusiones.
- 8a-Bibliografia.

INTRODUCCION

La importancia del estudio del hígado en los addisonianos, procede de los síntomas metabólicos de esta enfermedad, cuya interpretación gana en interés patogenico, hechas desde el punto de vista hepatico. Tanto los disturbios en el recambio hidrocarbonado, lipoidico, acuoso, llama la atención hacia el papel que el hígado puede desempeñar en su producción, pues la hipoglucemia, la hiperlactacidemia, la hipoclesterinemia, la hipohidratación y la acidosis, que se presentan en casi todos los addisonianos, son síntomas frecuentemente asociados a la insuficiencia hepatica, cualquiera sea su mecanismo.

Sin embargo, no existe en la literatura, un estudio de tema tan sugestivo. Además la anatomía patológica del hígado de los addisonianos, nos es completamente desconocida.

Por lo tanto, la investigación del hígado en los enfermos de insu-

ficiencia suprarrenal, con las pruebas funcionales de mas credito y un estudio anatomopatologico del higado, seria de interes evidente; tal es, lo que nos proponemos realizar, con el material de nuestro Instituto de Patologia Medica.

Examinando en detalle, algunos sintomas metabolicos del cuadro de los addisonianos, resulta:

Glucemia.-Desde la comunicacion la de Porges (1), cuyo dato esencial es la existencia de hipoglucemia en seis casos de enfermedad de Addison explorados, en los que la cifra mas alta de glucemia fué de 0,67 por mil, en tres casos, alcanzandose en dos de ellos cifras tan bajas como 0,33 por mil, se han seguido multiples publicaciones confirmatorias en mayor o menor grado por parte de diferentes autores, asi como otras de resultados contradictorios. La comunicacion siguiente de Bernstein (2), es referente a diez casos, de los que se halla-

ron, en dos 0,56 por mil, y en dos 0,84 por mil, habiendo cifras intermedias en los restantes. El mismo hallazgo se ha comunicado, por Grote (3), que encontró en un enfermo 0,5; Purjess (4), que encontró un caso con 0,25; Okubo (5), que halló 0,69 en otro; Bauer (6), que refiere haber hallado un caso con 0,25, aunque declara haber hallado otros con glucemia normal; Rowntree (17), en todos sus casos encontró el azúcar de la sangre en los límites inferiores de lo normal, y en dos casos disminuidos hasta 0,45 por mil; H. Zondek (18), en cuatro casos encontró el azúcar de la sangre disminuido ligeramente y en otros casos normal; Marañón, Carrasco y Soler (7), para quienes la hipoglucemia del Addison es un síntoma casi constante y de gran valor; Marañón (8), encuentra en 103 casos observados en 1929, hipoglucemia en el 71 % glucemia normal en el 26 %, y en el 3 % hiperglucemia. En la actualidad pasando de 150 los casos observados por dicho autor, habiendo seguido observando con preferencia dicha hipoglucemia. Al lado de estos

investigadores que han encontrado la mayor parte de sus casos observados hipoglucemia, mencionaremos los que han encontrado en unos casos cifras normales y en otros algo elevada; así, Shirokauer (9), encontró cifra normal; Mauthner (10), por observación de un caso también normal; Dorner (11), cuyas cifras son de 1,15; Gyotoku y Momose (12), observan de cuatro addisonianos y todos ellos con cifra normal de glucemia; Broeyer (13), que encontró 1,08; Sakaguchi y Katayama (14), que estudiaron quince casos, de los que en 11 casos encontraron valores normales y de los cuatro restantes, uno con 0,79 y tres con 0,73; Jimenez Diaz y Mansera (15), encuentran en 8 casos estudiados en uno 0,58 por mil, en 3 0,73, y en los otros 4 cifras normales altas; Numann (16), que encontró en un caso de shock terminal 0,45, señalando valores algo bajos en los restantes y encontrando en algunos 1,00 por mil; Ehrmann y Dilkin (19), para los que no tiene valor la hipoglucemia encontrada por otros.

Otros autores como, Rolly y Oppermann (20), encuentran valores normá

les en enfermos que anteriormente tuvieron hipoglucemia, por lo que estiman que todo depende del estadio de la enfermedad, siendo la hipoglucemia por tanto, un sintoma perteneciente al grado de caquexia terminal. Rosenow y Jaguttis (21), no aceptan la existencia de típicas alteraciones de la glucemia en el Addison, registrando en los Addisonianos como en los sujetos normales, la existencia de oscilaciones espontáneas de la glucemia, por la cual no debería considerarse como hipoglucémico a un Addisoniano, sin antes haberla repetido varias veces la dosificación de la glucemia; Forsbach y Severin (22), piensan que en los casos en los que se encuentra la hipoglucemia, esta no dependería de la insuficiencia de las suprarrenales sino de otras causas.

Por lo anteriormente expuesto vemos, que los resultados obtenidos por los diferentes investigadores que han estudiado la glucemia en esta enfermedad, varían algo, pero la mayoría de ellos han observado

casos de hipoglucemia con bastante frecuencia, y así lo confirman los trabajos realizados ultimamente por Tiemann (25), y por Thaddeus (26). e incluso se han descrito casos de muerte aguda por esta hipoglucemia, así, Wadi (27), del estudio de un caso de Addison muerto después de una inyección de adrenalina con gran hipoglucemia deduce que esta es la causa de la muerte, y también explicarían algunos el mecanismo de ciertos accidentes graves que presentan algunos adisonianos, por esta hipoglucemia.

Los datos experimentales concuerdan con los clínicos. En los animales a los que se extirpan las capsulas suprarrenales se produce un descenso de la glucemia, como ha podido observar Pico-Estrada (28), en el perro; Swingle (29), en el gato; Geiger y Szistes (30), han producido esta misma hipoglucemia, seccionando los esplanchicos y anulando por este mecanismo la función suprarrenal, y cuando no se produce hipoglucemia el trastorno metabólico existe como pasa en la rata blan-

ca al inyectar insulina como ha demostrado la escuela de Houssey.

En resumen, resulta que la glucemia basal es casi siempre inferior a la normal en la insuficiencia suprarrenal grave.

Síndrome hipoglucémico espontáneo.-No es raro observar verdaderas crisis hipoglucémicas espontáneas, en la historia de los enfermos de Addison. Incluso contamos casos de muerte con todo el cuadro de hipoglucemia aguda, después de una breve fase de agitación y delirio.

Hipersensibilidad a la insulina.-La prueba de la insulina practicada sistemáticamente en nuestro Instituto, para explorar la regulación de la glucemia, evidencia en los adisonianos una gran sensibilidad descrita por Kerañon (23), la glucemia baja alrededor de 30 mg% y aparece el cuadro hipoglucémico provocado por la administración de diez unidades de insulina, con temblor, sudor, náuseas, angustia, depresión, taquicardia, delirio, obnubilación, hambre intensa y a veces convulsiones con pérdida del conocimiento, la recuperación del estado normal

exige grandes dosis de glucosa y adrenalina. Otros autores como ~~Umb-~~ Umber (24), y Jimenez Diaz (15), no han encontrado esta susceptibilidad a la insulina.

El mecanismo de la hipersensibilidad a la insulina, se explica por la falta de reservas hidrocarbonadas, por el aceto pancrogeno del metabolismo de los Addisonianos y principalmente por la carencia de la hormona cortical y de adrenalina. Experimentalmente en el conejo, la hipoglucemia insular ni su cuadro clinico, se recuperan por la cortorona, Marabon y Benites (31),

Prueba de la ingestion de glucosa.- Con dosis de 25 gramos de glucosa por via oral, las curvas de glucemia son a veces altas con un descenso retardado y una hipoglucemia tardia, que ha reproducido a veces el sindrome hipoglucemico. La hipoglucemia tardia es el fenomeno caracteristico de las curvas de glucemia en los Addisonianos y equivalen en cierto modo a la hipersensibilidad a la insulina confirmando

el predominio de factores hipoglucemiantes. La causa mas probable de esta tendencia del metabolismo en los addisonianos, es la insulina sin antagonismo cortico-adrenal.

Curva de glucemia de ejercicio.-Es muy poco elevada la glucemia que sucede al trabajo muscular intenso, (subir y bajar una escalera durante 15', un escalon por segundo). En los sujetos normales esta elevacion es mayor y contrasta con la de los diabeticos, por lo general sin modificacion o francamente descendida.

Curva de glucemia con adrenalina.-La glucemia se eleva por la adrenalina en proporciones normales o algo superiores. Los resultados obtenidos por Collazo y Puyal (32), en 11 sujetos normales y los obtenidos por Hernandez (33), en dos enfermos de Addison demuestran que esta elevacion es mayor en estos ultimos; Billheimer (34), en dos enfermos de Addison, encuentra reaccion hipergluce mica algo inferior a lo normal; Jimenez Dias, Mansera y Roldan (35), en seis addisonianos observa-

dos encuentran respuesta adrenalínica, en tres igual a los sujetos normales y en tres ligeramente superior. Posteriormente Jimenez Diaz Camps, Lopez Ruiz y Vivanco (36), observan otro enfermo con idéntico resultado.

La respuesta glucémica a la adrenalina, no parece un índice fiel de exploración glucogénica, tan simple como lo interpreta Brehtano (37), pues como veremos en los estados de insuficiencia suprarrenal las reservas son escasas.

Lactacidemia.—La revisión del estado de la lactacidemia, por Marañón, Collazo, Barbudo y Hernandez (38), en los enfermos de Addison, llevada a cabo con el numeroso material clínico de nuestro Instituto les permite afirmar a estos investigadores la existencia de una hiperlactacidemia en ayunas en los addisonianos en el período de estado. La lactacidemia en los sujetos normales en ayunas, investigada por dichos investigadores en numerosos casos, les da un valor

medio de 14 mgrs por 100 c.c. Collaso y Barbude(39) en 20 analisis y en 15 enfermos diferentes de Addison, encuentran un valor medio de 25 mgrs por 100 de acido lactico en ayunas y reposo. Posteriormente Hernandez (36), ha obtenido en 7 enfermos de Addison y con un total de 12 analisis, un valor medio correspondiente a 20,56 mgrs por 100. Sin embargo, anteriormente se han descrito cifras normales por Jimenez Diaz y colaboradores (35), y Thaddeus (40).

En resumen, la hiperlactacidemia basal indica una glucogenia endogena deficiente, es decir, una resintesis glucogenica a partir de cuerpos intermediarios tricarbonados, cuyo representante es el acido lactico.

Las investigaciones siguientes asi lo confirman:

Curva de lactacidemia adrenalínica.-Por la inyeccion de adrenalina, el glucogeno muscular libera acido lactico y exalta probablemente, la glucogenolisis de todas las celulas del organismo.

En los addisonianos la hiperlactacidemia es constante, alta, prolongada

y el punto de recuperacion muy retardado en comparacion con los sujetos normales, puesto que en estos a las dos horas de la inyeccion, el valor del acido lactico ha vuelto a la cifra normal. Marañon, Collazo, Barbudo y Hernandez (38), han hecho la prueba en dos enfermos con dosis de adrenalina diferentes, obteniendo con la dosis de un miligramo y de dos miligramos, una hiperlactacidemia mucho mayor que en los normales y no habiendose recuperado la cifra inicial a las dos horas.

El déficit de resintesis lactica, que revela la hiperlactacidemia prolongada, es uno de los sintomas mas caracteristicos de la insuficiencia suprarrenal.

Curva de lactacidemia de ejercicio.-La hiperlactacidemia de ejercicio ocasiona en los addisonianos, una concentracion de acido lactico muy alta y de recuperacion tardia o nula. Collazo y Barbudo (39), obtienen los resultados que figuran en el cuadro siguiente como valor medio de 12 enfermos de Addison y 15 sujetos normales.

	Basal	1' ejercicio	15'	30'
Normales	13,85	18,05	18,93	14,62
Addisonianos	22,78	42,70	38,97	35,15

Los productos de fatiga muscular, no se utilizan correctamente en la insuficiencia suprarrenal.

Curvas de lactacidemia con lactatos.-De Flora (41), a enfermos de Addison, inyecta por via intravenosa una solucion de lactatos observando una elevacion del acido lactico, superior al del individuo normal y una recuperacion mas retardada. La conversion del acido lactico introducido por via parenteral en la insuficiencia suprarrenal grave, es lenta, como si la ausencia de la hormona cortical se acompañara de intolerancia para el acido lactico Thaddeus (26 y 40).

Lactaciduria.-La lactaciduria en los addisonianos, es 2 o 3 veces superior al valor normal de 8 mgrs por 100 cc. oxidando en los addi-

senianos investigadores por Varsón, Collazo y Cruz (42), entre 12 y 25 mlgrs en 40 análisis.

La lactaciduria revela una verdadera intolerancia para el ácido láctico producido en los procesos intermedarios, que en lugar de resintetizarse en el organismo, se elimina y ha sido designada por Jimenez Diaz, como diabetes láctica.

Quimiopatología del músculo en la enfermedad de Addison.-Por biopsia del músculo deltoides, según han expuesto Collazo, Torres y Barbudo (43), tomando uno o dos gramos de tejido muscular han analizado estos autores los cuerpos químicos del músculo, encontrando que el glucógeno en este se encuentra disminuido, a veces notablemente; también Dambrosá (44), ha encontrado en los perros suprarrenoprivos disminuido notablemente el glucógeno muscular.

El éster creatin fosfórico presenta un notable descenso en los enfer

mos de Addison, llegando a veces a la tercera parte de la cifra normal (que es de 54,6 mlgrs) como han encontrado Collazo, Torres y Barbudo (43), y también Lang y Moschini (45), en los animales decapsulados.

Esta hipofosfagenia hallada por Collazo, Torres y Barbudo (43), es según estos autores uno de los datos más importantes para apreciar el estado de impotencia muscular en la enfermedad de Addison. La hipofosfagenia revela además el origen anormal de creatina en la orina, puesto que esta no se estabiliza como éster creatin-fosforico.

El ácido láctico preformado se encuentra alrededor de la cifra normal, según han encontrado dichos autores.

El extracto seco muscular está aumentado en los addisonianos, indicando una hipohidratación sobre todo en los casos graves, Collazo, Torres y Barbudo (43).

El glucógeno hepático está disminuido en la insuficiencia suprarrenal proporcionalmente a la gravedad del proceso, como han comprobado por

metodos experimentales directos Forges (46), Banting y Cairns (47), Pico Estrada (48), Leloir (49), Britton y Silvette (50).

Accion de la cortihormona sobre las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la enfermedad de Addison.-En los animales normales, la cortihormona eleva la glucosa de la sangre de una manera discreta, Simons y Regnier (51); Collazo, Puyal y Torres (52), con tendencia mas acentuada en los enfermos de Addison o en los animales sin suprarrenales, asi como Zwamer (53), Harallon (54), Britton y Silvette (50), despues de un tratamiento prolongado; mientras que Goldsisher (55), Bauer y Buttu (56), no encuentran este efecto.

La supresion de la hipoglucemia por la cortihormona, indica el poder normoregulador de esta.

Lactacidemia.-El acido lactico de la sangre disminuye por la accion de la cortihormona y su descenso es muy amplio en los enfermos de Addi-

son y en los animales suprarrenoprivos Collazo, Puyal y Torres (52), lo han demostrado en conejos y Collazo y Barbudo (39), en enfermos de Addison.

Hiperlactacidemia adrenalínica.-La elevación láctica por la adrenalina, puede ser dominada por la acción simultánea de la hormona cortical.

Este descenso del ácido láctico, sería ocasionado por el estímulo de la glucogenia hepática y muscular, a partir de los cuerpos tricarbonados del tipo del ácido láctico.

La administración de hormona cortical, hace descender la hiperlactacidemia de ejercicio y al mismo tiempo aumenta la resistencia a la fatiga.

También desciende la cortihormona la hiperlactacidemia provocada por la administración de lactatos (41) De Flora, aumentando al mismo tiempo la glucogenia hepática y muscular.

Resistencia a la fatiga.-La cortihormona aumenta la resistencia a la

fatiga en la rata normal Baena (57); en los perros suprarrenoprivos que han perdido la capacidad de recomponer su glucogeno muscular, la recobran cuando son tratados por extracto cortico-suprarrenal, llegando a formar mas glucogeno que los normales. Asimismo se ha demostrado en los musculos de la rana, excitados electricamente un retardo de la aparicion del tetanos y tambien una recuperacion grande de los productos intermediarios, por la accion de la hormona cortical.

En los enfermos de Addison, se comprueba el mismo hecho mediante una prueba de trabajo fisico Standard. Mrañon, Collazo, Barbudo y Hernandez (38), han observado en los enfermos graves de Addison, en los que aparecia un gran cansancio a los mas ligeros esfuerzos musculares, como subir una escalera de 40 peldaños, que podia soportar despues de la inyeccion intravenosa de 5 a 10 cc. de cortihormona, el subir y bajar la misma escalera durante 8 o 10 minutos sin cansancio aparente y resistiendo hasta los 15 minutos, aun cuando al terminar la prueba estaban fa-

tigados.

Recuperacion de la glucogenia muscular de fatiga.-Dambrosi (44), ha investigado la glucogenia de fatiga en varios lotes de animales, observando que los animales previamente tratados con cortisona, sobrellevan mejor el ejercicio, y aumentaban en el higado las reservas glucogenicas. Igualmente Indovina (58), ha observado que despues de la inyeccion del extracto de corteza, la disminucion del glucogeno en el musculo agotado no es tan acentuada.

La recuperacion de la glucogenia, se hace a expensas del acido lactico liberado por los musculos. En el musculo mismo tiene lugar tambien una recuperacion glucogenica a expensas de los materiales de desdoblamiento; es decir, que la cortisona estimula los actos de reparacion del metabolismo muscular, exaltados por el trabajo. El glucogeno del higado de los animales tratados con extracto de corteza adquiere cifras de 3 a 5 veces mas elevadas Britton y Silvette (50).

Efecto anti-creatinurico de la cortihormona.-Indice de la perturbacion del metabolismo muscular, es la falta de fijacion de creatina en el musculo y su eliminacion por la orina, donde tiene la significacion de un cuerpo patologico. La cortihormona suprime la creatinuria porque estabiliza su metabolismo en el musculo aumentando su capacidad de trabajo Tiemann (25), y Thaddea (26 y 40).

La creatinina que habia disminuido al aparecer la creatinuria vuelve al valor normal.

Recuperacion de la fosfagenia.-El ester creatin-fosforico que esta disminuido en los addisonianos y en los animales suprarrenoprivos, alcanza valores normales e incluso superiores por el tratamiento por la hormona cortical. Moschini (45), en ranas sometidas al extracto de corteza suprarrenal, no ha podido observar aumento del fosfagene.

METABOLISMO PROTEICO

Los cuerpos nitrogenados de la sangre de los addisonianos, han sido menos investigados. Es sabido, que la suprarrenalectomia va seguida de un aumento de la urea sanguinea, descrita por Perack y Chabanier en 1914 (59), y en 1916 por Marsall y Davis (60), y destacado como un sintoma premortal de la insuficiencia suprarrenal, por Rogoff y Stewart (61), Este aumento de la urea sanguinea, ha sido aprovechado, por Swingle y Pfiffner (62), para la valoracion de los Extractos corticales. Otras fracciones nitrogenadas de la sangre se elevan tambien, despues de la extirpacion. Hartman y colaboradores (63), y Banting y Gairne (47) encuentran en estas condiciones aumento del nitrogeno total, del nitrogeno residual y de la urea. Antes de la muerte, los valores de urea en gatos, sobrepasan la cifra de 150 mgrs %. Zwemer (64), Harrop (65), tambien encuentran esta elevacion de las fracciones azoadas, especialmen-

te de la urea. El aumento de las proteínas del plasma sería debido, según dichos autores a la hemoconcentración, pero el aumento de las otras fracciones nitrogenadas se realizaría con total independencia de aquel fenómeno. Según Rogoff y Stewart (61), el nitrógeno de aminoácidos no cambia; así como el ácido úrico, tampoco experimenta variaciones en los animales suprarrenoprivos, según Lukas (66), Harrop y Weinstein (65), La creatina y la creatinina de la sangre, sufren un ligero aumento según Stewart y Lang (67), Hasting y Compere (68). Otros autores entre ellos Harrop encuentran cifras normales de creatina y creatinina.

En la enfermedad de Addison en período de gravedad, Simpson (69), halla cifras elevadas de urea, siendo considerado este aumento como un signo de mal pronóstico. La interpretación dada a este aumento de la azotemia, por la mayor parte de los autores es a favor de una insuficiencia renal. Zwemer (97), encuentra en apoyo de esto degeneración grasa de

los tubuli contorti del riñon, en los animales sin suprarrenales. Otros autores, tambien describen alteraciones anatomicas del riñon. Estos hechos vienen reforzados, por las pruebas de actividad renal, Marschal y Davis (60), observan en gatos suprarrenoprivos, retraso en la eliminacion de fenolsulfoptaleina, que Harrop y Weinstein(65), confirmaron en perros. En gatos normales un 72 % de la urea aplicada intravenosamente, se elimina en dos horas y media; despues de la extirpacion suprarrenal, solo se elimina un 29 %.

Con la creatinina, los valores de eliminacion descienden de 88 % a 45 %
La cantidad de orina disminuye en la insuficiencia suprarrenal. En las etapas finales de los addisonianos, se han descrito anurias, pero hay que aclarar que estan intimamente relacionadas con la caida premortal de tension, Smith (70), Rowntree y Snell (71), Benhan, Fisher, More y Thurgar (72). Ustinowitsch (73), demostró en el perro, que con una presion sanguinea por debajo de 40-50 mm de mercurio, cesa la secrecion urina-

ria invariablemente. El nitrógeno urinario desciende, especialmente el correspondiente a la urea Parak y Chabanier (59), Lukas (66), Marshall y Davis (60), Bavier y Shevky (74), Patschkow y Krasnow (75), Kogina (76), siendo curioso, que el nitrógeno urinario no aumente, a pesar de las enormes pérdidas de peso que se producen en la insuficiencia suprarrenal, como hace notar Harrop. Wolf y Thacher (77), encontraron muy baja la eliminación de la creatinina y ácido úrico endógeno. Marañón, Fernandes Cruz y Collazo (78), han encontrado cifras inferiores a lo normal, de creatinina en la orina (Hann (80) y Meyer (79), toman como normal 1,5 gr) además de 97 análisis hechos, a seis enfermos, encuentran creatinina en 65, por lo que deducen, que la presencia de creatinina en la orina de estos enfermos, tiene una significación patológica. Marañón (8), no encontró perturbaciones significativas del nitrógeno hemático, ni signos de incapacidad renal, aun en los momentos premortales, salvo pequeños aumentos imputables a la excesiva concentración humoral. En las autopsias

sias practicadas por este autor, el examen del riñón demostraba claramente su normalidad. Para Marañón(8), el trastorno nitrogenado, ni es constante, ni trascendental en la insuficiencia suprarrenal. Evidentemente, llama la atención que el aumento de urea no vaya acompañado de un aumento paralelo de la creatinina, que en el riñón insuficiente encuentra el mismo obstáculo a la eliminación de la propia urea.

Harrop y colaboradores(85), recientemente, hacen renacer la teoría de Blum, Crabar y Van Coulaert(81), y de Harmant y Darroux (82), en la que se interpreta la retención del nitrógeno ureico, como un esfuerzo del organismo para compensar la gran pérdida de electrolitos, que se producen en la insuficiencia suprarrenal, restableciendo el equilibrio osmótico.

La acción del extracto cortical, sobre las fracciones nitrogenadas, se desarrolla en el sentido de rebajar la azotemia y descender el nitrógeno proteico. Según Hartman, Brownell y Lockwood (83), también au-

mentaria la diuresis, hecho aprovechado para defender la realidad de la insuficiencia renal, como causa de la retención de nitrógeno en la sangre. Marañón y Benites (31), con la inyección intravenosa de 2 cc. de extracto cortical, no logró obtener durante dos horas consecutivas la menor variación de la azotemia. En un addisoniano, la cifra más alta de azotemia correspondió, al período de más intenso tratamiento cortical. Bauer y Buttu (56), tampoco observan variaciones del nitrógeno sanguíneo, después de la inyección de hormona cortical,

Como se ve por lo expuesto, se describen azotemias discretas durante los accidentes graves o en el coma final.

Una alteración renal anatomopatológica que nos explique esta azotemia, no se ha encontrado. Como explicarnos esta azotemia ?

Una de dos, o por insuficiencia hepática que eleve la azotemia, por falta de elaboración proteica correcta; o la hipohidratación es causa de la dilución insuficiente y por lo tanto de una oferta acuosa al

rifion, causa de la eliminacion menor y por lo tanto, de la concentracion anormal en la sangre de esta sustancias.

Hay que investigar cual es el factor hepatico, ya que el segun ^{do} es debido a la anhidremia que se observa en los addisonianos, comprobada en la sangre y en los tejidos por los estudios hechos en este Instituto.

METABOLISMO DE LOS LIPOIDES

Colesterina.-La gran riqueza en colessterina de la parte cortical de las glandulas suprarrenales, observada por varios autores, ha hecho suponer que este tejido glandular, podría jugar un papel en el metabolismo de la colessterina y esta intervencion ha sido interpretada de diferente manera, por los diversos investigadores que se han ocupado de ella para algunos , como Chauffard y Grigaut (84, 85 y 86) la corteza suprarrenal seria un sitio de elaboracion de la colessterina; para otros, como Aschoff y sus discipulos sobre todo Landau (87), la corteza suprarrenal seria un simple deposito de colessterina; en fin, mas recientemente Reiss (88), sugiere, que pudierase que la hormona cortical fije la colessterina en los tejidos y sobre todo en el tejido donde se forma, es decir, en la corteza suprarrenal.

Son varios los autores, que han hallado hipercolesterinemia despues de la capsulectomia Baumann y Helly (89), Joelson y Shorr (90), Lukas (66), Wacker y Hueck (91), Rotschil (92). En esto se basan Aschoff y Landau, para dar su teoria ya que el organismo sin tejido cortical donde almacenar su colessterina, se almacenaria esta en la sangre. Otros autores, no encuentran sin embargo, esta hipercolesterinemia. Huecky Werner y Wacker (93), despues de extirpar el sistema interrenal en los peces, no han visto variacion de la colessterina. Viale y Bruno (94) encuentran disminucion de la colessterina y aumento de la lecitina. Solokoff (95), extirpando una suprarrenal en un hombre, no pudo apreciar alteraciones de colessterinemia. Morros (96), ha realizado identica investigacion, en un epileptico con suprarrenalectomia unilateral, constatando un descenso de la colessterina sanguinea. Los mismos Baumann y Helly (89), ya expresaban que el alza colessterinica hallada era atribuible a efectos preagonicos de la insuficiencia, hoy explicables por la anhi-

dremia de la fase terminal de la insuficiencia suprarrenal. A este mecanismo, achacan los aumentos de colesteroína y fosfolípidos encontrados Reid(97), Rogoff y Stewart (61), Silberstein (98), Harrop y Weinstein(65).

Los resultados clínicos se ofrecen también en plena contradicción. Feigl (99), han visto en algunos casos de enfermedad de Addison, hipercolesterinemia; Epstein y Lande (100), y Chauffard y Grigaut (85) han hallado cifras bajas de colesteroína; Cionini (101), encuentra valores altos, bajos y normales. Manke (102), refiere hallazgos de valores normales. Marañón y Soler(103), en 1923 encuentran colesteroinemia baja en 10 casos de 14 que estudiaron. Marañón (104), recientemente reitera el estudio del tema en 47 enfermos de Addison y encuentra en sus investigaciones que un 76,7 % de sus casos presentaban colesteroinemia inferior a las normales, concordando las cifras más bajas con la mayor gravedad de la insuficiencia suprarrenal. Este mismo autor, investiga como contraprueba la colesteroinemia de los estados de hipersupra-

rrenalismo y encuentra casi constantemente aumento de la colessterina sanguinea.

Estos resultados parecen confirmar la hipotesis deChauffard, despues de la cual la colessterina se formaria en la corteza, puesto que se demuestra un paralelismo entre la actividad de esta corteza y la cantidad de colessterina en circulacion. Sin embargo no se puede admitir hoy, que toda la intervencion en el metabolismo colessterinico de la corteza suprarrenal sea reducido a un proceso de sintesis, aunque sea posible que esta sintesis exista aqui, como en otros parenquimas del organismo, principalmente en los diversos territorios del tejido reticulo-endotelial.

No se puede rechazar la hipotesis del almacenamiento de la colessterina en la corteza, aunque los resultados anteriormente expuestos parecen desmentirlos, porque si el almacen es destruido, como ocurre en la enfermedad de Addison, la colessterina en circulacion deberia aumentar y al

contrario debería disminuir en los estados de hipercorticalismo, es decir, cuando hay un aumento del sitio de depósito de la colesteroína. En cuanto a la hipótesis de Reiss, es contradicha por los resultados encontrados en este Instituto, porque cuando disminuye la hormona como ocurre en la enfermedad de Addison, la colesteroína en circulación debería aumentar por no ser fijada en el parénquima preferido. Harañón (105), de sus resultados concluye, que estos parecen demostrar, al contrario, que la hormona cortical ejerce una acción que moviliza la colesteroína y activa su síntesis orgánica, análoga por tanto a la que ejerce la adrenalina sobre el glucógeno; esto nos explicaría porque la disminución de la hormona, hace disminuir la colesteroína en circulación.

Indudablemente la corteza interviene en la regulación del metabolismo de la colesteroína. El sentido exacto de su influencia, ha recibido alguna claridad de la acción que desarrolla la aplicación de la hor-

mona cortical.

Los investigadores americanos Harrope Swingle y Pfiffner en 1931 (106) dicen que la inyección de 20 a 30 cc. de extracto cortical, no produce ningún cambio definitivo en el nitrógeno proteico, azúcar, fosfatos, colesterol y proteínas del plasma. Un año después Greene, Rowntree, Swingle y Pfiffner (107), dicen que el colesterol y los lípidos han sido estudiados en algunos casos, pero los resultados no indican grandes cambios. Konno (108), ha visto que los lípidos hemáticos disminuyen bajo la acción de un extracto salino de la corteza. Goldzieher (55), con la preparación Interrenin ha observado esta misma disminución de los lípidos de la sangre (colesterina y fosfatidos) Schmitz y Milbradt (109), han verificado esta acción hipocolesterinémica con la preparación cortisupren. Ellos hacen señalar que este eleva los fosfatidos mientras que la Interrenin los disminuye lo mismo que la colesterina. Nuevas investigaciones de Schmitz y Kuhnau (110), confir-

man las precedentes. Reiss(111), ha publicado los resultados de experiencias hechas sobre conejos y perros, que demuestran esta misma disminucion de la colesterinemia despues de la inyeccion del extracto cortical en cantidades variables (de 3 a 10 cc.) y basandose en esta hipocolesterinemia, de la hipotesis, de que la hormona cortical actuaría fijando la colesteroína a los tejidos. Pero lo fragil de esta hipotesis reside, en que tambien algunos autores han visto en los animales y en la especie humana, no un descenso sino un aumento de la colesteroína circulante despues de la inyeccion de hormona cortical. Marañon y Collazo encuentran constantemente despues de la inyeccion de hormona cortical totalmente desprovista de adrenalina la elevacion de la colesterinemia. Este hecho lo evidencia Marañon y su escuela, lo mismo sobre animales de experimentacion (perros, conejos) que sobre enfermos de Addison, y dicho aumento lo traducen, como una accion indudable de la hormona cortical sobre el metabolismo colesterinico o por lo menos

sobre la movilización de la colesteroína. En los trabajos de Reiss(88) se demostraba que la hormona cortical aumentaba la colesteroína total del organismo(por dosificación de la colesteroína del cuerpo entero del ratón) es decir, que la hormona cortical se destacaba con un papel fijador de la colesteroína. Morros(112), Marañón, Collazo y Torres (113), partiendo del supuesto de que lo que realiza la hormona es una movilización colesteroínica acusada por la fase hipercolesterinémica, dosifican esta sustancia en los diferentes tejidos y encuentran que disminuye en ciertos órganos (hígado y bazo) y aumenta en otros (suprarrenales y cerebro). Con lo que queda de manifiesto que el papel hipercolesterinémico de la hormona tiene una finalidad de transporte de sumo interés. Corroboran también el efecto hipercolesterinémico de la hormona el hallazgo de Collazo, Marañón, Gaetan y Roda (114), de un aumento de la concentración de la colesteroína en la bilis.

? Como compaginar los datos expuestos de Marañón y Reiss sobre la

colesterinemia ?

Hay que tener en cuenta varios factores: principalmente la composicio y la vejez del preparado. Segun el metodo de preparacion asi seran sus propiedades. Schmitz y Kuhnau (110), encuentran que algunas fracciones de corteza aumentan el contenido de los fosfatidos de la sangre, mientras que otras disminuye la colessterina y otras tienden a disminuir el contenido de fosfatidos. Fiandraa (115), ha podido confirmar esta diversidad de efectos, que indican lo poco relacionables que son los diferentes resultados de los autores entre si. El envejecimiento hace variar tambien las cualidades fisiologicas de los extractos. Karafon (116) y Collazo han visto, como extractos recientes que eran fuertemente hipercolesterinemicos, inyectados a los cuatro meses no variaban las cifras de colessterina.

Este mismo autor, obtiene con el cortigen de Richter descenso de la colesterinemia, no observa con el sucortona la mas leve variacion.

Tambien aunque en menor medida el estado del enfermo puede influir en la reaccion de la colessterina.

Bernhardt y Simpson (117), en dos casos de miastenia grave tratada por la eucortine (5 a 15 cc. por dia) han visto que la colessterina subia (de 180 a 250 mg.) y alcanzaba el maximo entre 90 y 120 minutos despues de la inyeccion. Baird y Albright (118), tambien han encontrado esta hipercolessterinemia despues de la inyeccion de hormona cortical.

De los estudios realizados por Marañon y Collazo (119), de la hormona cortical sobre el metabolismo de la colessterina, encuentran un aumento casi constante de la colessterinemia, por la aplicacion de 2 cc. de cortihormona por via intravenosa en una serie de 37 enfermos con diversos procesos patologicos de los cuales son 11 adisonianos. El mismo efecto obtiene en otras series a las que inyecta 15 cc. por via intravenosa, y 1 cc. por via subcutanea aunque en esta ultima serie la hipercolessterinemia no es tan elevada. En estos estudios se

se encuentra de característico, que hay un alza intensa en el caso de enfermos de hígado y un alza moderada en los casos de leucemia, en los addisonianos este aumento es intermedio.

De lo anteriormente expuesto vemos: que la colesterinemia en ayunas en los enfermos de Addison una vez desarrollada la enfermedad, es en general baja. Coincide con esto, el hallazgo de hipocolesterinemia en las insuficiencias parenquimatosas del hígado.

Además de la hipocolesterinemia debida a la insuficiencia cortical y hepática, obedecen al estímulo de la hormona cortical que actúa como hipercolesterinemia y por otra parte el extracto hepático en ambas insuficiencias actúa también como hipercolesterinémico. Haciendo pensar en un mismo mecanismo de acción para estas hormonas o por lo menos con estrechas relaciones entre sí.

La regeneración hepática y las remisiones addisonianas, cualquiera sea el tratamiento, se acompaña de una elevación de la colesterinemia, hacia la constante normal de la sangre.

Metabolismo de los lipoides.-Los folípidos sufren variaciones en relación con la corteza suprarrenal. Ya hemos visto, que después de la extirpación de las suprarrenales, aumentaban con la colesteroína. En la enfermedad de Addison, Conti (122), encuentra aumentado los fosfolípidos de la sangre. Viale (123), describe en los animales sin suprarrenales, una disminución de colina en los músculos, en el tejido nervioso y en la sangre, opinando que la lecitina no sería metabolizada por falta de corteza, debiéndose la muerte del animal, a los trastornos lipoides especialmente del sistema nervioso y a deficiencia de colina, que se forma de la lecitina por acción de la lecitinasa suprarrenal. Según Gronchi (124), en la corteza suprarrenal existiría una enzima lipodolítica, que produciría lisocitina por sustracción de un radical de ácido graso de la lecitina.

El aprovechamiento de las grasas alimenticias estaría favorecido según algunos autores, por la hormona de la corteza. Clínicamente los

hechos hablan a favor de este parecer. En la insuficiencia suprarrenal el tejido adiposo disminuye considerablemente dando un aspecto enteco al enfermo. Por el contrario en el hipercorticalismo hay adiposidad acentuada. Por otra parte en el adenoma basófilo de la hipófisis en que existe una sobre-producción de hormona suprarrenotropa se observa un aumento de los depósitos de grasa, hirsutismo, y otros signos de hiperfunción cortical. En la enfermedad de Simonds cuya sintomatología se debe en parte a la atrofia cortical por ausencia de hormona suprarrenotropa hay una delgadez acentuadísima.

En la enfermedad de Addison, se ha encontrado también por algunos autores cetonuria (Bruno (125), Forsterling (126), Mothhagel (127)). Bauer y Buttu (56), con el objeto de estudiar el papel de la hormona cortical en la utilización de las grasas por el organismo, han investigado la acetona, el ácido acetilacético y el ácido betaoxibutírico en la sangre, después de la inyección de cortigen. Determinadas estas sustan-

cias, por el método de Engfeldt, no mostraron variaciones en el término de tres horas después de la inyección.

Sanchez Rodriguez y Barbudo (128) han estudiado en este sentido, la acción de la hormona cortical sobre la cetonuria experimental de la rata, encontrando un descenso de la cetonuria en las ratas inyectadas con hormona cortical que contrasta con las cifras altas de los testigos durante toda la experiencia. (Estas ratas se habían sometido a una dieta exclusiva de grasa, comenzando al tercer día de la dieta a eliminar cuerpos cetónicos por la orina). Los animales utilizan mejor las grasas con la hormona cortical. Como la utilización correcta de las grasas está ligada a la existencia de hidratos de carbono, cabe pensar que la hormona cortical facilite el paso de las grasas a hidrocarbonados (teoría posible pero indemostrable por ahora) o que los extractos de corteza aceleren el paso de proteína a hidratos de carbono, que parece ser la única fuente hidrocarbonada

de que disponen los animales a dieta grasa, como manifiesta el considerable aumento del nitrógeno urinario que se produce en estas condiciones. De una forma u otra, la hormona cortical parece obrar favorablemente sobre las desviaciones del metabolismo de las grasas, especialmente cuando faltan los hidratos de carbono, que es casi lo que sucede en los enfermos de Addison en acidosis.

Metabolismo del agua y mineral, en la enfermedad de Addison.-

Desde hace tiempo, se ha señalado la existencia en los estados de insuficiencia suprarrenal, de una disminución de la cantidad de agua de una anhidremia, que se acompaña de modificaciones apreciables de la riqueza de los electrolitos, en el plasma y en los tejidos.

En el metabolismo del agua interviene un sistema complejo, en el que se destacan los siguientes elementos; a) El grado de concentración de los electrolitos en el plasma y en los tejidos. b) La ingestión de agua según las exigencias de la sed. c) La eliminación por el riñón, en sus diversos aspectos de diuresis molar y diuresis hí-

drica, muy probablemente influenciada por la acción del sistema nervioso. d) El más importante de los mecanismos de regulación del intercambio del agua; el sistema hormonal. En lo que respecta a este último, sólo nos vamos a referir a la hormona cortical, ya que, a pesar de que casi todas las hormonas intervienen de manera muy diversa sobre el metabolismo hídrico, actuando probablemente sobre los restantes factores anteriormente señalados, aquí sólo nos interesa, como se comporta la hormona cortical en el metabolismo del agua. Hechos clínicos y experimentales comprueban una acción evidente de la hormona cortical sobre el metabolismo del agua.

Diversos autores, han llamado la atención sobre las deshidratación en la insuficiencia suprarrenal grave experimental, Rogoff y Stewart, Pico Estrada (129), Baumann y Kurland (130), Wiman y Sunden (131), Gimenez Diaz (132), Valdecasas (133), Thaddea (26 y 40), Parañón, Collazo, Barbudo y Torres (134).

En los enfermos de Addison, se había sospechado un desorden semejante.

En esta Instituto, ha podido comprobar por vez primera una disminución del agua en los músculos examinados por biopsia y en la sangre total, por investigación del extracto seco, Collazo, Torres y Bardudo (135).

En el músculo del adisoniano, han podido comprobar dichos autores un aumento de la sustancia seca (valor medio de cuatro análisis 23,7%) observándose pues una hipohidratación señalada sobre todo en los casos graves, puesto que el valor medio correspondiente a los análisis efectuados en siete sujetos de metabolismo normal, es de 20,7 %.

La hidremia investigada en 24 enfermos de Addison, con un total de 35 análisis muestra un valor medio de 76,8 %, oscilando entre 67,50 y 87 % observándose en 30 análisis, un valor inferior a la cifra media normal, que es de 82 % ; dos son ligeramente superiores y

tres iguales que los normales. La gravedad del enfermo parece ir asociada a la hipohidremia.

Por lo tanto, la clínica y la experimentación han demostrado que en los estados de insuficiencia suprarrenal, existe una hidratación deficiente que parece estar en relación con el síndrome de acidosis. La veracidad de este hecho, lo demostraría la importancia que tiene en la terapéutica del síndrome addisoniano los tratamientos hidratantes, como son las grandes dosis de suero salino, glucosado, el régimen hiperclorurado, etc.

Ultimamente el metabolismo mineral, ha llamado la atención de los clínicos.

Sabemos, que la hidremia se acompaña de un grado variable de la dilución de iones, entre los cuales se encuentran aquellos de naturaleza hidropígena, por ejemplo: el sodio entre los cationes, el cloro entre los aniones, aunque parece como lo mas probable, consi-

derar a éste como vehículo del sodio y del potasio.

Loeb (136) y sus colaboradores, en diferentes estudios han observado que la cantidad de sodio, está disminuída, que el potasio aumenta considerablemente, y al mismo tiempo se comprueba un descenso del cloro, en la insuficiencia suprarrenal. Estos resultados concuerdan exactamente, con los obtenidos en sus perros antes y después de extirpar las suprarrenales. Establecen una relación entre el metabolismo del sodio y la secreción de la corteza suprarrenal.

Este descenso del sodio, había sido ya señalado, por Baumann y Kurland (130). Experiencias que han sido confirmadas, por Harrop, Weinstein, Soffer y Trescher (137 y 138). Entre los autores ingleses Howel (139), refiere el caso de un addisoniano en el que no ha encontrado aumento del sodio con el régimen hipercolorurado mientras Gordón Sears (140) encuentra en otro enfermo de insuficiencia suprarrenal, cuyo metabolismo mineral ha sido estudiado antes y después

del régimen salino, un aumento considerable del sodio y una disminución asimismo muy importante del potasio. Estos valores, recogidos en un número insuficiente de enfermos constituyen la única aportación sobre tema tan trascendental. La aparición del trabajo de Marañón, Collazo, Barbudo e Isabel Torres (134), realizados sobre numerosos enfermos (24 con 38 análisis) de síndrome de Addison, llegan a resultados algo diferentes suponiendo como muy probable, que la elevación de potasio (que encuentran en todos los casos) y la ruptura del equilibrio iónico a favor de la constelación deshidratante sean la causa de la anhidremia y de la hipohidratación tisular en esta afección. Sus hallazgos, no confirman la hiposodemia descrita por Loeb, ni su hipótesis de que la hormona cortical controla el sodio, como las paratiroides el calcio y el tiroides el iodo. Un reciente trabajo de Marañón, Collazo, Perez Vitoria, y Perez Moreira, confirman los resultados anteriores en 5 enfermos de

Addison nuevos, encontrando una disminución de agua, sodio y cloro y una elevación del potasio de la sangre.

Sanchez Rodriguez y Barbudo (128) han investigado la acción de un extracto cortical (cortihormona Ibis) sobre el metabolismo del agua y electrolitos en 8 enfermos de Addison, a los que en ayunas y reposo les tomaban sangre de las venas del pliegue del codo, en cantidad suficiente para el análisis de los siguientes elementos: Ca. P. Na. Cl. K. y del agua. Se le inyectaba a continuación por vía endovenosa 15 c.c. de cortihormona haciéndole después extracciones sucesivas a los 15, 30 y 45 minutos. Encontrando una elevación de la hidremia; tendencia a la disminución del potasio, cuyo valor es superior al normal; una elevación del cloro y un descenso del sodio, así como la inmovilidad del calcio y del fósforo.

Estos resultados indican de un modo evidente la intervención de la hormona cortical en el metabolismo iónico y del agua.

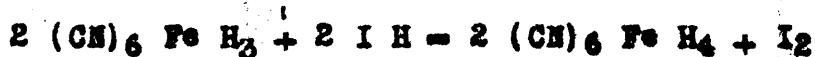
Reserva alcalina.- Existe en los enfermos de Addison y en perros suprarrenoprivos un estado de acidosis no siempre acompañado de eliminación de cuerpos cetónicos caracterizados especialmente por el considerable descenso de la reserva alcalina, que baja tanto como en el coma urémico y mas que en el coma diabético.

Las pérdidas de álcalis gastados, en neutralizar los ácidos orgánicos y minerales retenidos en los addisonianos y animales suprarrenoprivos por falta de oferta renal o insuficiencia del grado de dilución, originando la exclusión de CO_2 y una acidosis por anhidremia característica de dichos enfermos y animales suprarrenoprivos, cambia completamente por la administración de hormona cortical, aumentando las reservas alcalinas y rebajando por tanto la acidosis.

DETERMINACION DE LA GLUCOSA DE LA SANGRE POR EL METODO DE HAGEDORN

 Y JENSEN (141).--

Fundamento.-- La sangre se desproteiniza con una solución coloidal de hidróxido de zinc, y el filtrado se trata con ferricianuro potásico, titulándose luego con hiposulfito. La reacción es la siguiente:



Reactivos necesarios: 1ª Solución de sulfato de zinc: 45 grs. disueltos hasta 100 c.c. en agua. Esta solución madre, al operar, debe diluirse en 100 veces su volumen de agua. 2ª Solución de ferricianuro potásico: 1,65 grs. de ferricianuro y 10,6 grs. de carbonato sódico anhidro se disuelven hasta 1000 cc. en agua. La solución se conservará en un frasco de color. 3ª Solución de sulfato cúprico con cloruro sódico: 10 grs. de sulfato de zinc y 50 grs. de cloruro sódico se disuelven en agua hasta 160 cc. 4ª Solución de Yoduro potásico

sico; 12,5 grs. de yoduro potásico disueltos hasta 100 cc. en agua. Esta solución debe también conservarse en frasco de color y renovarse con frecuencia. Para el uso, se mezclan 40 partes de la solución (3) con 10 partes de la solución (4). Esta solución se conserva muy poco tiempo; debe renovarse por lo menos semanalmente.

5º. Solución de ácido acético al 3 %. 6º. Solución de almidón:

1 gr de almidón se disuelve en caliente en 5 cc. de agua, y luego se completa hasta 100 cc. con solución saturada de cloruro sódico.

7º Solución de hiposulfato sódico n/ 200, preparada diluyendo 5 cc. de solución de-cinormal hasta 100 cc. en agua. 8º Solución de yodato potásico: 0,3567 grs. de yodato potásico se disuelven hasta 2000 cc. en agua. Esta solución (8) sirve sólo para valorar la de hiposulfito (por lo menos una vez por semana). Esta valoración se hace con 2 cc. de solución de yodato (8), 2 cc. de ácido acético (5) 2 cc. de la mezcla de (3) y (4) y dos gotas de solución de almi-

dón, anotando la cantidad de hiposulfito a incorporar hasta la desaparición del color azul. 9ª solución decinormal de sosa.

Todos estos reactivos deben prepararse con gran exactitud y no contener la mas mínima fracción de hierro.

Para la separación de las preteínas, se toman varios tubos de vidrio de Jena de tamaño 120 por 15 mm. y en cada uno se vierten 1 cc. de solución decinormal de sosa y 5 cc. de la dilución al centésimo de la solución madre de sulfato de zinc (1), formándose hidrato coloidal. A mas de tantos tubos como muestras de sangre se deseen examinar, se preparan otros dos en la misma forma que habrán de servir como verificadores.

Con una pipeta de 0,1 cc. dividida en centesimas, se toma con toda exactitud del pulpejo del dedo 0,1 c.c. de sangre, y limpiando bien, si la hubiera en el exterior de la pipeta, se sumerge ésta en el tubo del zinc coloidal y se deja caer la sangre, aspirando

un par de veces la solución para que quede bien limpia la pipeta.

Se sumergen durante tres minutos todos los tubos en un baño en ebullición, tanto los de sangre como los de verificación. En este tiempo se preparan nuevos tubos de 30 mm. de diámetro por 100 mm. de altura, en igual número que los que hierven. Estos tubos o vasos numerados, será práctico tenerlos en una gradilla "ad hoc", para poder introducir mas tarde, facilmente, en un nuevo baño, tubos y gradilla.

Los contenidos de los tubos primeros que están en el baño, al cabo de 3 minutos de ebullición, se filtran empleando embudos pequeños, de 4 cm. de diámetro, con algodón humedecido, limpio y desengrasado, y sobre los nuevos tubos preparados, se lavan por dos veces los tubos primeros con 2 cc. de agua cada vez, que también se pasa por el filtro.

A todos los tubos, incluidos los de verificación, se echan me-

didos con toda exactitud, 2 c.c. de solución de ferriclamuro potásico (2) y se sumergen 15 minutos en el baño hirviente, se dejan enfriar, y a cada tubo se echan 2 c.c. de la mezcla de las soluciones de sulfato de zinc y yoduro potásico (3 y 4), 2 c.c. de ácido acético (5) y dos gotas de solución de almidón (6) y se titula con hiposulfito hasta la desaparición del color azul. La titulación debe hacerse con una microburetay sobre fondo blanco.

Para el cálculo es necesario saber: a) la cantidad de solución de hiposulfito gastada para titular los tubos con sangre y los de control; b) El título del hiposulfito. Con la tabla que sigue, de Hagedorn y Jensen, se encuentra directamente, partiendo de los datos anteriores, la concentración de glucosa de la sangre examinada.

Centímetros cúbicos de solución n/200 de hiposulfito igual a miligramos de glucosa en 100 c.c. de sangre.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,0	385	382	379	376	373	370	367	364	361	358
0,1	355	352	350	348	345	343	341	338	336	333
0,2	331	329	327	325	323	321	318	316	314	312
0,3	310	308	306	304	302	300	298	296	294	292
0,4	290	288	286	284	282	280	278	276	274	272
0,5	270	268	266	264	262	260	259	257	255	253
0,6	251	249	247	245	243	241	240	238	236	234
0,7	232	230	228	226	224	222	221	219	217	215
0,8	213	211	209	208	206	204	202	200	199	197
0,9	195	193	191	190	188	186	184	182	181	179
1,0	177	175	173	172	170	168	166	164	163	161
1,1	159	157	155	154	152	150	148	146	145	143
1,2	141	139	138	136	134	132	131	129	127	125
1,3	124	122	120	119	117	115	113	111	110	108
1,4	106	104	102	101	99	97	95	93	92	90
1,5	88	86	84	83	81	79	77	75	74	72
1,6	70	68	66	65	63	61	59	57	56	54
1,7	52	50	48	47	45	43	41	39	38	36
1,8	34	32	31	29	27	25	24	22	20	19
1,9	17	15	14	12	10	8	7	5	3	2

En la tabla, los números de la primera columna vertical representan centímetros cúbicos y décimas; la primera horizontal céntésimas de centímetro cúbico; en la intersección de las dos coordenadas se encuentra el valor en miligramos de glucosa por cien c.c. de sangre correspondiente a un consumo de solución de hiposulfito sódico hasta el centésimo de centímetro cúbico.

Estos valores corresponden a una titulación exacta de la solución de hiposulfito (centímetro cúbico de solución n/ 200 hiposulfito = miligramo de glucosa en 10 centímetros cúbicos de sangre). Conviene repetir con frecuencia el ensayo de la titulación, y si se encuentran diferencias, que es lo corriente, verificar la corrección.

Teniendo en cuenta que cabe una ligera reducción independientemente de las sustancias contenidas en la sangre, hay que corregir el valor obtenido con éstavestando los centímetros cúbicos de hiposulfito gastados en la determinación verificadora.

Ejemplo: La titulación de la solución de hiposulfito por medio del yodato nos ha indicado, que cada dos c.c. de yodato equivalen a 2,4 c.c. de hiposulfito. El título de la disolución de hiposulfito es, pues, algo inferior a su título teórico, y el número de c.c. que se gaste para valorar la glucemia deberá multiplicarse por $\frac{2,00}{2,04} = 0,98$.

Supongamos que se han gastado 0,64 c.c.; multiplicando por 0,98, título del hiposulfito, tenemos el verdadero valor del gastado igual a 0,63 c.c. que equivale, según la tabla, a 245 miligramos. En la valoración de control, sin sangre, se gastan 1,86 c.c. que multiplicados por 0,98, equivalen a 1,82, correspondientes en la tabla a 31 mm. de glucosa. La diferencia 245 - 31 = 214 mm. nos indica la glucosa por cien centímetros de sangre.

DOSIFICACION DE LA GALACTOSA EN LA ORINA.

Por el licor de Fehling con la modificación de Causse Bonnans (142) para la dosificación de la galactosa se ha hecho uso de un licor de Fehling titulado previamente para ésta. Para la titulación del licor de Fehling, se ha hecho uso de una solución de galactosa al 1%, vertiendo ésta gota a gota sobre el licor de Fehling con ferrocianuro, y viendo la cantidad necesaria de ésta solución para reducir los 10 c.c. de Fehling que hemos puesto con el ferrocianuro, sabremos la cantidad de galactosa necesaria para reducir dicha cantidad de licor de Fehling, siguiendo la técnica siguiente, de Causse Bonnans: poner en una cápsula 10 c.c. de solución A, 10 c.c. de solución B, y 5 c.c. de solución de ferrocianuro de potasio al 5%, añadir unos polvos de talco para regular la ebullición y calentarlo, verter la orina previamente defecada con el reactivo de Courtonne de 5 en 5 gotas restableciendo la ebullición durante 2 ó 3 segundos después de cada adi-

cion. El color del liquido pasa primero del azul al verde, despues al amarillo. En este momento, verter la orina solamente de dos en dos gotas hasta que el liquido toma color verde oliva (pardo sucio).

Segun el numero de c. c. de orina gastados y la titulacion del licor de Fehling calculamos la cantidad de galactosa que contiene la orina.

Habrá que tener en cuenta para hacer el c culo, que el poder reductor de la galactosa es aumentado en presencia del ferrocianuro de potasio, por lo que tendremos que multiplicar el título del licor de Fehling por 0,82 cuando hayamos valorado solamente el licor de Fehling, pero si valoramos como nosotros lo hemos hecho juntamente con el ferrocianuro, solo tendremos que tener en cuenta el título del licor de Fehling.

Solucion A.

Sulfato de cobre cristalizado y puro.....35 grs.
 Acido sulfurico puro..... 5 c.c.
 Agua destilada.....Q. S. p.....1000 c.c.

Solucion B.

Sal de Seignette.....150 grs.
 Lej  de sosa a 36  B.....300 c.c.
 Agua destilada...Q. S. p.....1000 c.c.

MÉTODOS DE COLOMETRÍA.

Se han utilizado diversos procedimientos de colometría, habiendo sido el primitivo el de Gilbert, Posternack y Herscher (143), cuyo principio es el siguiente: El suero se deposita en un tubo sobre ácido nítrico nitroso, a cuyo contacto se coagula la albúmina sérica, progresando la coagulación de abajo a arriba; el coágulo primero blanco, amarilléa en su parte inferior por la oxidación, debida al ácido nítrico, apareciendo después inmediatamente por encima, un pequeño anillo muy fino de color azulado con reflejo verdoso; este anillo azul, descrito por Hayen (144) es característico de la bilirrubina, y comienza a ser visible según Gilbert, en un suero que contiene 25 mm. de bilirrubina por litro, ó sea al 1/40.000. Por diluciones sucesivas se puede evaluar el aumento de la bilirrubinemia. En Francia que es donde más se ha empleado este método, algunas casas como la de Adnet de París, ha construído un colómetro,

con una tabla, que sin necesidad de ningún calculo, nos dá la cantidad de bilirrubina contenida en el suero que se investiga, cuando se conoce el número del tubo donde se verifica la reacción límite.

Aun cuando Gilbert (145) y sus colaboradores dan como límite de sensibilidad $1/40.000$ otros observadores han encontrado que es hasta de $1/150.000$. Esta diferencia tan grande de resultados, hace que el procedimiento sea impropio para una determinación cuantitativa Botzian (146). Además es muy engorroso para la práctica diaria, aun con las modificaciones introducidas por Scheel y Sunde. Pero la razón fundamental es que los métodos modernos unen a una mayor finura de resultados una mas fácil efectucción y mas pronta lectura; por lo que nosotros no, lo hemos empleado, aunque algunos lo prefieran como Farahaugh y Medes (147).

Método de Hijmans Van den Bergh.- Hijmans Van den Bergh, ha aplicado a la determinación de la bilirrubina en el suero, la reacción diazoica de Ehrlich, quién halló que la bilirrubina disuelta en cloroformo o alcohol da con las sales diazónicas un azo-color rojo en soluciones neutras y azulado en soluciones ácidas. Pröscher (149), ha aislado el producto de la reacción, bautizándolo con el nombre de acetofenónbilirrubina.

Hijmans van den Bergh y Snapper han observado, haciendo uso de esta reacción, que todo suero normal contiene bilirrubina en una dilución de 1/400.000 a 1/250.000 y que ningún otro elemento ni la misma biliverdina, da reacción con este reactivo. Aquí señalaremos la crítica que Herzfeld (150) ha hecho del método de van den Bergh, señalando que la cantidad de bilirrubina del extracto alcohólico puede variar no sólo en función de la riqueza del suero en ácidos biliares sino también según la alcalinidad de la sangre. Por otra parte, la coloración roja

de la reacción puede ser producida en medio ácido no solamente por la bilirrubina, sino también por el indol, y aún más por el pirrol, cuerpos que pueden aparecer en la sangre en ciertas condiciones fisiológicas o patológicas. El primero, a expensas del triptófano y el segundo, de la desintegración de la hemoglobina.

El reactivo de Ehrlich consiste en dos soluciones, cada una de las cuales se conserva bien, pero cuya mezcla debe hacerse inmediatamente antes de utilizarlo en la proporción de 25 c.c. de la A. y 3/4 de c.c. de la B.

La A. es una solución de ácido sulfenilico al 1% en agua destilada que contiene 15 c.c. de ácido clorhídrico, y la B. una solución de nitrato sódico, al 0,5 %.

A 1 c.c. de suero añade van den Bergh y Botzian, en un pequeño tubo de ensayo 0,25 c.c. del reactivo fresco; pero Lephene y Mc Nee han obtenido mejores resultados adicionando un c.c.

Pueden ocurrir tres cosas:

1º.- Que aparezca instantaneamente un color violeta azulado, que alcanza su máximum en diez a treinta segundos, siendo mas o menos intenso según la cantidad de bilirrubina existente. Es la llamada reacción inmediata (o directa).

2º.- Que después de uno a quince minutos, o mas tarde, comience a desarrollarse una coloración rojiza, que se oscurece gradualmente haciéndose mas violeta.

Reacción retardada.

3º.- Que aparezca inmediatamente un ligero color rojizo (a los diez o treinta segundos pero que al cabo de un minuto o mucho mas tarde se oscurezca gradualmente haciéndose mucho mas violeta. Reacción bifásica.

Antiguamente se creía que cuando la reacción era inmediata o directa, se trataba de una ictericia obstructiva. Si no se obtiene ésta reacción se procederá como sigue: a 1 c.c. de suero se adicionan 2 de

alcohol de 96° y se centrifuga la mezcla hasta que todo el precipitado albuminoso se colecciona en el fondo sobrenadando un líquido claro amarillento, a 1 c.c. de éste líquido se adicionan $\frac{1}{2}$ c.c. de alcohol y un cuarto del reactivo de Ehrlich. El objeto de añadir 0,5 c.c. de alcohol es para tener una dilución adecuada para la determinación cuantitativa y puede omitirse este tiempo si sólo se hace la cualitativa.

De haber bilirrubina se obtendrá un color rojo violeta con intensidad máxima desde el principio.

Cuando el suero no da reacción directa pero sí una reacción indirecta perfecta después de la precipitación por alcohol se pensaba que la ictericia era hemolítica o dependía de alteraciones funcionales del hígado sin obstrucción.

Esta diferencia de reacción parece depender de que la bilirrubina se encuentra en el suero en dos condiciones moleculares diferentes, creyendo van den Bergh que cuando da solamente la reacción indirecta

la molécula de bilirrubina debe estar ligada a ciertos cuerpos albuminoides o de otra naturaleza, rompiéndose esta unión con el tiempo o por precipitación alcohólica.

La reacción bifásica parece ser debida a la presencia simultánea de ambos tipos de bilirrubina en el suero, pero en diferentes proporciones. Si predomina la primera variedad, la reacción puede ser descrita como bifásica directa y la otra como bifásica indirecta.

La presentación de la reacción bifásica no es muy frecuente. En casos, por ejemplo, de afecciones valvulares con impotencia cardíaca y tumefacción hepática, la ictericia, que a veces se presenta, puede ser al principio funcional y mas adelante obstructiva, conforme el hígado se tumefacta, mostrando la bilirrubina una transición gradual al través de un periodo bifásico. (Mc Néé).

Brulé, Garban y Weissmann (151), estudiando los caracteres de la reacción de van den Bergh en varios histéricos de la clínica de Vidal,

han llegado a la conclusión de que no se puede juzgar de la naturaleza de una iotericia sólo por el hecho de que la reacción diazoica sea directa o indirecta.

Según ellos, no existen dos tipos de reacción bien netos, la inmediata y la lenta, sino que en realidad se encuentran entre ellas todos los casos intermedarios, hasta el punto de que en ocasiones es difícil y arbitrario clasificarla en una o en otra categoría. El mismo van den Berg, ha señalado estos casos, así como también Feigl y Querner (152), llegando Lephene (153) a distinguir cuatro variedades de reacción diazoica directa: R. pronta R. pronta en dos fases, r. en dos fases pero retardada, r. retardada no empezando hasta después de pasados tres minutos. En cambio van den Berg llama retardada a la reacción cuando aparece después de medio minuto.

Según Brulé, Garban y Weissmann, se puede además observar un hecho que no habla en favor de las teorías de van den Berg, y es que en un

mismo enfermo la reacción directa puede cambiar de carácter según los periodos de la enfermedad, habiendo visto casos de ictericia catarral en los que la reacción directa e inmediata ha ido gradualmente haciéndose retardada conforme la colemia iba decreciendo; el mismo hecho ha sido observado, por ellos, en operados de cálculos del coledoco. Schiff y Eliasberg (154) han encontrado también en el curso de la ictericia catarral una reacción directa unas veces, e indirecta otras.

Van den Berg ha señalado por su parte estas variaciones de la reacción en ciertos enfermos, habiendo encontrado en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca una hiperbilirrubinemia con reacción retardada que en muchos casos se transforma en reacción pronta cuando la insuficiencia del corazón se agrava. Cree que esto es debido a que el trastorno circulatorio concluye por lesionar mas fuertemente el hígado probablemente a causa de embolias biliares, en tanto que en el primer estadio la hiperbilirrubinemia resultaria de una lesión funcioo

nal de las células hepáticas. Brulé, Garban y Weissmann no creen justificado el admitir un cambio brusco de la naturaleza de la ictericia por que la reacción diazoica se haya hecho mas rápida, teniendo la impresión de que la reacción directa es mas o menos rápida según que la colemia sea mas o menos fuerte.

Blankenhorn (155), estudiando la dialisis de la bilirrubina de la sangre, había llegado a la conclusión de que el pigmento retenido en las enfermedades del hígado, era diferente del retenido en las obstrucciones biliares, ya que en el primer caso la sangre contiene una gran cantidad de bilirrubina indializable, en tanto que en el segundo hay en la sangre mucha bilirrubina dializable y muy poca indializable. Pero sus investigaciones ulteriores no han confirmado esta impresión pensando posteriormente que se trata de una fijación mas o menos intensa del pigmento a las proteínas de la sangre, de una verdadera tin

tura, mas o meno tenaz según la concentración del pigmento y la duración de la enfermedad.

Brulé, Garban y Weissmann, practicando simultaneamente la diazo-reacción y la dialisis han encontrado que existen relaciones incontestables entre los dos fenomenos, que evolucionan en el mismo sentido pero con una sensibilidad diferente, que no depende a su juicio de la naturaleza de la retención biliar, sino mas bien de su intensidad.

Cuando la retención biliar es acentuada, la bilirrubina del plasma dializa fuertemente, la reacción diazoica es directa y pronta, en la orina existe sólo bilirrubina; cuando la colemia disminuye, la bilirrubina dializa mas debilmente, en la orina aparece urobilina al mismo tiempo que bilirrubina, concluyendo por reemplazar a esta última, la reacción diazoica es directa, pero un poco mas lenta; en las retenciones biliares mas ligeras, la bilirrubina de la sangre es indializable, la reacción diazoica es indirecta y retardada, en la orina existe sólo urobilina.

para explicar estos hechos van den Berg, ha emitido la hipótesis de que la reacción diazoica es directa o indirecta según la naturaleza química de la bilirrubina retenida en el organismo. También Blankenhorn, supuso en un principio que la bilirrubina dializable es de naturaleza diferente de la indializable, si bien actualmente piensa que se trata de una tintura más o menos tenaz de las proteínas de la sangre por la bilirrubina. Realmente el fenómeno parece más bien de orden físico que químico.

Algunos autores han supuesto que la colesteroína sanguínea intervendría en esta fijación de la bilirrubina, lo cual no ha sido confirmado por Brulé, Carban y Weissmann, quienes creen que la explicación de los hechos observados en el estudio de la bilirrubinemia hay que buscarla más bien en fenómenos de adhesión a los albuminoides del plasma. Los pigmentos no existen en la sangre en estado libre. La urobilina parece absorbida por los albuminoides del plasma lo mismo que la bili

rrubina que no se encuentran en la sangre con los mismos caracteres físicos que en la bilis, donde está ya liberada. Cuando la retención biliar es débil, y quizá también cuando ha durado cierto tiempo la bilirrubina parece ser adsorbida por las albúminas del plasma pues no dializa y la reacción diazoica es indirecta, no obteniéndose la reacción roja mas que después de haber destruido el complejo precipitando las albúminas con el alcohol. pero cuando la retención biliar es intensa, la fijación de la bilirrubina sobre las albúminas es incompleta y una parte del pigmento queda libre y dializa; la reacción diazoica es directa y pronta.

En resumen; Estos autores creen que los diferentes caracteres de la bilirrubina de la sangre, no autorizan a precisar la naturaleza de la ictericia y a especificar si es debida a una enfermedad del hígado o a una obstrucción biliar.

Van den Berg, para determinar cuantitativamente la cifra de bili-

rrubina al principio preparó para la comparación una solución de bilirrubina químicamente pura, a la que adicionaba el reactivo de Ehrlich, sustituyéndola mas adelante por una solución eterea de sulfocianuro de hierro a la concentración de 1/32.000, que es mucho mas estable. Esta solución tiene un color que corresponde exactamente con el de la azobilirrubina (como producida en la reacción indirecta), en la proporción de 1/200.000, cantidad hallada como normal en el suero de un sujeto sano. Una reacción indirecta dando el mismo color correspondiente a la muestra, indica una unidad de bilirrubina.

La determinación puede hacerse en cualquier colorímetro o simplemente en tubos de ensayo de igual calibre.

La prueba encierra algunos errores que impiden una determinación exacta de la totalidad de la bilirrubina contenida en el suero. Uno de los principales depende del hecho de que una cierta cantidad de pigmento biliar es arrastrado en el precipitado albuminoso cuando es

adiciona alcohol. La cantidad es siempre pequeña, siendo mayor en casos de ictericia obstructiva que en casos de ictericia no obstructiva.

Otro método de determinación de la bilirrubina en el suero sanguíneo es la reacción de Fouchet (156), fundada en el empleo del reactivo de Obermayer (percloruro de hierro); no sirva para su dosificación, pero la r. cualitativa es muy exacta, siendo negativa en los normales y positiva en cuando hay hipercolelémia.

Parcido fundamente tiene el método de Kapsinow (157).

Ultimamente ha comenzado a estudiarse la dosificación de la bilirrubinemia por el método espectrofotométrico, que parece lógicamente, que debe ser el mas exacto. pero este método, no puede generalizarse por sus dificultades prácticas.

Muller (158) y Muller y Engel (159), han hecho un estudio sistemático de este método espectrofotométrico, hallando unos valores en

los normales mucho mas altos que los que dá el H. v.d. Bergh y el I. I. Las cifras de estos autores oscilan entre 0,6 y 2 mgr. %; en los sueros iotéricos existe una diferencia de mas de 0,5 mgr % entre ambos métodos; dicha diferencia es atribuída a que la coagulación de las proteínas en el H.v.d. Bergh adsorbería parte del pigmento.

Herfeld (160) propone un procedimiento de dosificación de la bilirrubina del suero muy semejante al de Gilbert, Herscher y Posternaack (143). El reactivo empleado es el de Hammarsten, que se prepara mezclando un volumen de ácido nítrico al 25 % y 19 volúmenes de ácido clorhídrico al 25 %; esta mezcla es utilizable al cabo de 24 horas y se conserva un año. En el momento de practicar la reacción se añade cuatro volúmenes de alcohol a un volumen de la mezcla.

El examen se practica sobre el suero sin precipitación previa de las albúminas en diluciones crecientes. El reactivo, adicionado gota a gota dá un precipitado verde; la dilución límite, en donde el

tinte verde es netamente visible, permite apreciar, por comparación con soluciones tituladas de bilirrubina, la riqueza del suero en pigmento.

Las cantidades halladas en sueros normales por este procedimiento varían de 1 mgr a 6 mgrs de bilirrubina por cien c.c. pudiendo llegar a 100 mgr en casos patológicos.

Este procedimiento de Herzfeld fundado en la transformación de la bilirrubina en biliverdina por el reactivo de Hammarsten vá muy dispar a veces del H. van den Berg considerándole de menos valor J. Dias (163) Mogena (161) Smoiva (162).

Meulengraecht (164) ha ideado un procedimiento colorimétrico directo que consiste en comparar 1 c.c. de plasma sanguíneo citratado con una solución de bicromato potásico al 1/10.000 en tubos de igual calibre, y el número de veces que el plasma ha de ser diluído con suero salino normal hasta que adquiera el color del tubo testigo indica-

card el grado de la ictericia. El autor perfeccionó posteriormente el procedimiento utilizando un aparato parecido al hemoglobímetro de Sahli.

El método de Neulegracht está basado en el supuesto de que prácticamente la bilirrubina es el único pigmento amarillo existente en la sangre en cantidades apreciables y en realidad la sola excepción a esta premisa en el hombre es la posible presencia de un pigmento amarillo tras la ingestión de ciertos vegetales como las zanahorias, ictericia carotínica. Es una causa de error que conviene señalar aunque en condiciones ordinarias carezca de importancia.

Bernard y Peter Maus, han obtenido mejores resultados usando suero sanguíneo en lugar de plasma y haciendo la comparación en el colorímetro de Duboseq.

Los autores norteamericanos han empleado mucho este método, modificado de primera intención por Murphy (166), y utilizando el término

«Índice Iotérico». Este autor pone en una serie de tubos de ensayo, sucesivamente 1, 2, 5, 10, 15, 20, etc. partes de bicromato potásico y 10.000 de agua (o sean diluciones del Standard de bicromato al 1/10.000 etc.), que corresponden a I.I. de 1, 2, 5, etc. y lo compara con el suero problema puesto en un tubo semejante. Para afinar mas las lecturas Farahaugh y Medes (147) proponen el empleo de una serie de diez tubos con la misma solución al 1/10.000 del bicromato, correspondiendo a índices de 1 a 10 en incrementos de 0,5 en 0,5; cuando el color del suero es mas intenso se diluye dos o tres o las veces que sea necesario y se multiplica luego en el cálculo. No disponiendo de un colorimetro de Duboseq, es este el metodo mas aconsejable para averiguar el I.I.; pero teniendo dicho colorimetro la determinación vá mas derpisa. Se ponen 10 c.c. de suero en una de las cubetas (libre de toda turbidez o hemolisis) y en la otra la solución de bicromato potásico al 1/10.000 poniendola a 15 mm.; después de igualan los co-

lores moviendo la cubeta del suero, y el I.I. es el resultado de dividir la lectura del bicromato por la del suero; así si se trata de un índice normal, por ejemplo de 4, esto quiere decir que el suero tiene un color cuatro veces más intenso que la solución de bicromato tipo. Como se vé, este método es sumamente simple y tiene pocas causas de error por lo que se presta para su empleo corriente en los laboratorios y así es como lo hemos hecho nosotros.

Puede también hacerse con sangre capilar Davis (166) y es en general bastante eficaz lo que ha motivado su rápida generalización, e sobre todo en Norteamérica Bennheim (167) Barrows (168), Hubbard y Allison (169) Davis y Dodds (170) Milroy (171) Elton (172) etc.

Los valores dados como normales del I.I. varían según los autores, pero en general consideran como normal los valores comprendidos entre dos y 10; así: Meulengraecht (164), señala como normales hasta 5; de 5 a 10 ligera hipercolelémia; de 10 a 50 ictericia media; de 50 a 100

ictericias intensas graves. Bennheim (167) ha dado como normal entre 4 y 6; por debajo de 4 puede hablarse de hipocolemia; por encima de 6 hasta 15 ictericia latente; por encima de 15 ictericia manifiesta. Manne (173) halla dentro de lo normal los I.I. comprendidos entre 1,6 y 12; la ictericia sería entre 15 y 210 que es su valor mas alto. Jimenez Diaz y L. Lorente consideran normales I.I. hasta de 8 e incluso de 10 (163).

METODO DE TANHAUSSER Y ANDERSEN. (174)

Se funda como el de H. Van den Bergh, en aplicar la reacción diazoica de Ehrlich a la determinación de la bilirrubinemia y precipitación de las globulinas por el sulfato amónico.

Técnica.- A 2 c.c. de suero límpido se añade un c.c. del reactivo sulfalínico. Si hay cambio de color es la reacción directa. Después se agrega si no hay cambio de color 2 c.c. de sulfato amónico saturado y mas tarde 10 c.c. de alcohol de 95%, se centrifuga y se

y se compara en el colorímetro.

Cálculo: La lectura del testigo en 20, partido por la lectura del problema se multiplica por la constante 3,75 y el resultado es la can-
tidad de bilirrubina en mgr. en 100 c.c. de suero.

La cifra normal es siempre menor de 2 mgr %.

Se compara con una solución de bilirrubina artificial que se prepara de la forma siguiente: Se disuelve 0,1608 gr de alumbre de hierro amoniacal en 50. c.c. de CL. H. concentrado y se añade agua hasta 1000 c.c. Esta solución dura indefinidamente.

A 10 c.c. del anterior se añade 25 c.c. de CL. H. concentrado y agua hasta 250 c.c. Esta solución dura unos seis meses.

A 5 c.c. de la solución segunda se añade 5 c.c. de sulfocianuro potásico al 20 % en un matraz de separación y después 20 c.c. de éter. Agitar y trasvasar el extracto etéreo al colorímetro. Esta es la solución testigo que se prepara en el momento de su uso.

B. Varela-Fuentes y P. Recarte (178), propusieron en 1.930 un método para dosificar por separado las dos clases de bilirrubina, directa e indirecta, del suero icterico, habiendo sido simplificada después por dichos autores.

Técnica.- Estos autores separan la bilirrubina indirecta por el cloroformo, después de agregar al suero una solución de sulfato de sodio y le añaden alcohol de 96° y después el reactivo diazoico de Ehrlich y colorimetran con el colorímetro de Autenrieth, pero se puede emplear también cualquier otro, el Duboseq, con solución de sulfato cobaltoso.

Una vez la bilirrubina indirecta extraída por el cloroformo, añaden al suero que queda con el sulfato de sodio el reactivo diazoico y se agraga alcohol de 96° y se filtra. Obteniendo un filtrado rojo. Se diluirá con alcohol de 96° para la indirecta y de 75° para la directa hasta que tenga una coloración lo mas parecida a Stan-

dard. Y se colorimetra como el anterior a la luz del día. En este método aunque haya un poco de hemolisis no es obstáculo porque la hemoglobina es precipitada por el sulfato de sodio.

REACCION DE HILFMAN VAN DEN BERGH CON MODIFICACION DE TANHAUSSER Y ANDERSEN Y CALCULO DEL FACTOR DE DILUCION. (163).

Ademas del I.I. hemos empleado para determinar la bilirrudinemia este método según la técnica que exponemos a continuación:

- 1.- Extraer 10.c.c. de sangre con oxalato (muy poco).
- 2.- Centrifugar a 2000 revoluciones durante 3 a 10 minutos.
- 3.- Del plasma se toma 1 c.c. y se coloca en tubo graduado seco.
- 4.- Previamente se tiene preparado el reactivo de Ehrlich y se añade 0,5 c.c. resbalando por las paredes del tubo para que quede en dos tapas.
- 5.- Al unirse ambos líquidos, pueden suceder dos cosas: a) que

se forme inmediatamente un anillo de color rojo de vino de Burdeos, el resto del reactivo se tiñe del mismo color pero mas débil. Esta es la reacción directa con reacción zonal positiva.

b) Que al añadir no pase nada de momento, pero sí al mover el tubo (pero sin dejar de haber dos zonas) se tiñe un poco y se observa los minutos que tarda en aparecer el color rojo; al aparece, se dice: reacción retardada en tantos minutos.

c) Si a los 10 minutos no ha aparecido el color, se llama directa negativa. Esta es la reacción de H. v. d. Bergh cualitativa.

REACCIÓN CUANTITATIVA.

62.- A cada tubo se le añade 3,5 c.c. de alcohol de 96º y 1 c.c. de solución saturada de sulfato amónico; se agita y se mezcla dos veces, se centrifuga a 2.000 revoluciones durante 15 minutos. Si está bien, se tiene que dividir en tres capas; se mide el volumen de la capa coloreada superior y se anota, descontándola de las otras dos

capas (suele ser unos 3 c.c.), se pipetea con cuidado esta capa y se coloca en una celda del colorímetro y en la otra igual cantidad de la solución control (solución de sulfato cobaltoso 2,161 gr. y agua destilada hasta 100 c.c.).

La celda del colorímetro donde se puso la solución control, se coloca en la división 2 ó 5 de la escala del colorímetro y se colorimetrará hasta que iguale el color con el de la celda donde se puso el plasma.

C Á L C U L O

1 c.c. (plasma que se tomó al principio) se divide por el número de la lectura de la capa coloreada superior; el resultado se multiplica por el número a que se puso el control 2 ó 5; y este resultado se divide por la mitad del número que nos dió al colorimetrar el problema.

Investigación de la urobilina.- El procedimiento de elección es el de Grimbert (176) que es una modificación del método de Deniges y de Román y Delluc. Es de una ejecución simple, de una gran sensibilidad y tiene la ventaja de eliminar todos los pigmentos accesorios, pigmentos biliares e indoxilo especialmente.

Soluciones necesarias: 1ª Reactivo de Denigès

Oxido rojo de mercurio..... 50 gr.
 Acido sulfurico puro.....200 c/m³
 Agua destilada.....1000 "

2ª.- Solución de acetato de zinc.

Acetato de zinc..... 0,10 gr.
 Alcohol de 95%.....100, gr.
 Acido acético.G.S.para obtener una solución clara..

Técnica.- A 30 c.c. de orina añadir 20 c.c. de reactivo de Deniges; dejar en reposo 5 minutos; filtrar y recibir el filtrado en una ampolla con llave; añadir 5 c.c. de cloroformo y agitar.

Filtrar el cloroformo trasegado y recogerlo en un tubo de ensayo.

Si por excepción, el cloroformo estaba emulsionado, habrá que hacerle pasar sobre un tapón de algodón hidrófilo para filtrar el cloroformo. Es así fácil de recoger el cloroformo.

Verter entonces en el cloroformo la solución alcohólica de acetato de zinc produciéndose un enturbiamiento. Al momento, el licor se aclara, apareciendo la fluorescencia verde característica. Debe examinarse sobre fondo negro.

Este procedimiento permite determinar pequeñas cantidades de urobilina en orinas ricas en pigmentos biliares y en indoxilo.

No existe ningún procedimiento que permita dosificar la urobilina.

Únicamente actuando siempre en las mismas condiciones se puede apreciar la mayor o menor intensidad de la fluorescencia y deducir que la orina contenga más o menos urobilina.

Otro método para determinar la urobilina que hemos empleado es el de Schlessinger-Weitz.(177) Se determina por transformación del uro-

bilinógeno en urobilinã. A 20 c.c. de orina recién expulsada y enfriada, se agregan 10 gotas de ácido acético, se añaden 10 c.c. de cloroformo, se agita el tubo invirtiéndole varias veces, se decanta el cloroformo y se tira la orina que sobrenada (el cloroformo concentra el urobilinógeno) Se lava el cloroformo con agua destilada y se decanta, se añaden dos gotas de reactivo de Ruheman y el doble de volumen de solución alcohólica a saturación en frío de acetato de zinc, si el líquido no quedase transparente se añaden unas gotas de ácido acético al 30 % enñtonces ya debe aparecer la florescencia pero si no aparece, se añaden unae gotas de amoniaco.

Investigación de los ácidos biliares.- a) Por la reacción de Hay (178).- Los ácidos biliares tienen la propiedad de modificar la tensión superficial de la orina, esto se determina del modo siguiente: Poner en un vaso de experiencias la orina filtrada, después hacer caer en su superficie un poco de flor de azufre. Si la orina es normal el azufre queda en la superficie, lo mismo si se imprime pequeñas sacudidas al vaso. Pero si la orina contiene ácidos biliares, una parte de la flor de azufre cae casi inmediatamente al fondo del vaso formando como una lluvia de azufre, mientras que la parte que queda en la superficie se muestra en una capa pequeña y húmeda.

Esta reacción no es debida exclusivamente a los ácidos biliares, sino que es debida en parte también a los pigmentos biliares (Chaufard y Gouraud).

b) Por la reacción de Pettenkofer (179).- Esta reacción consiste en que al añadir a la orina sacarosa y ácido sulfúrico concentrado,

se produce una coloración rojo púrpura fuerte. Si se la practica directamente sobre la orina, la reacción es enmascarada por la coloración que dan los pigmentos normales de la orina al contacto del ácido sulfúrico concentrado. Por lo que se hace la reacción en una solución alcohólica del residuo seco de la orina.

Investigación de los pigmentos biliares.- Reacción de Gmelin (180)
Poner en una copa ácido nítrico con vapores nitrosos y hacer caer encima la orina, teniendo cuidado de que no se mezclen los dos líquidos. Si la orina contiene pigmentos biliares, se forma en el límite de separación de los dos líquidos un anillo coloreado dominando el violeta y sobre todo el verde. Cuando la reacción es completa, se distingue de arriba a abajo los colores siguientes: amarillo, verde, azul, violeta, rojo y amarillo.

Esta reacción no se produce más que con orinas que contienen una gran proporción de bilis. Además, ella es influenciada por otros pig-

mentos de la orina. Todas estas razones hacen que no sea absolutamente fiel. Por lo cual nosotros hemos preferido la reacción siguiente que tiene sobre el anterior varias ventajas.

Reacción de Grimbert (181).-- Consiste en precipitar por el cloruro de bario los pigmentos biliares, y oxidarlos por el alcohol adicionado de ácido clorhídrico y si es necesario por agua oxigenada.

La técnica es la siguiente: A 10 c.c. de orina contenida en un tubo de ensayo, se añade 5 c.c. de una solución de cloruro de bario al 10% y agitar vivamente, echar sobre un pequeño filtro el precipitado bórico formado de fosfatos, sulfatos y de bilirrubinato de bario, lavar con un poco de agua destilada, después oradando el filtro, arrastrar en un pequeño tubo de ensayo este precipitado empleando 5 c.c. de alcohol de 90º conteniendo el 5% de su volumen de ácido clorhídrico. poner el todo, al baño maría en ebullición durante un minuto o más. Si la orina contiene pigmentos biliares, el alcohol en el que co-

brenada el precipitado bórico, será coloreado en verde azulado o verde oscuro, según la proporción del pigmento.

Puede ocurrir, cuando la bilis existe en ciertas proporciones que el ácido clorhídrico contenido en el alcohol, sea insuficiente para oxidar enteramente el bilirrubinato de bario obteniéndose entonces una coloración oscura no característica. En este caso, se añade al tubo, dos gotas de agua oxigenada a 10 volúmenes, se lleva de nuevo al baño maría durante un minuto y el tinte verde aparecerá entonces con toda claridad.

Este procedimiento tiene entre otras ventajas, la de concentrar en un pequeño volumen los pigmentos biliares contenidos en un gran volumen de orina. Cuando se quiere buscar pequeñas cantidades de pigmentos biliares, se operará sobre 100 a 500 c.c. de orina.

PRUEBA DE GALACTOSA EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON.

Por ella investigamos el estado del hígado, por su comportamiento en el metabolismo de este hidrato de carbono. Por una parte, el hígado transforma la glucosa que llega del alimento en glucógeno (demostrado por Claudio Bernard) (182); por otra, almacena éste y lo transforma ulteriormente en glucosa propia; junto con esto, mantiene el nivel normal de la glucosa sanguínea, como se probó en las experiencias de Fischler (183) y definitivamente en las de Mann y Magant (184). La retención de glucógeno tiene gran importancia, ya que en la actualidad se quiere hacer depender el comportamiento de las restantes funciones de la riqueza del glucógeno almacenado.

La glucemia en ayunas de los hepáticos está aumentada según Chauffard, Brodin y Zizine (185) Tachau (186), etc. y mas bien disminuídas según Elek y Goldgraber (187) Burger (188). Jimenez Días (189).

encuentra con la máxima frecuencia la cifra de glucemia baja, siendo baja casi siempre por el ayuno parcial de hidrocarbonados, indicando una menor resistencia a la hipoglucemia en la insuficiencia hepática. Después de las investigaciones de Mann y Magath (194), se comprende que exista hipoglucemia en ayuno, en los enfermos con insuficiencia hepática. Dichos autores, extirpando el hígado a los animales en dos o tres tiempos ha resultado siempre que estos exhiben una hipoglucemia creciente, que se acompaña de las conocidas manifestaciones del estado hipoglucémico, a las que sigue un verdadero coma en el que pronto muere el animal. La muerte puede evitarse si se inyecta suero glucosado a éstos con lo que se restaura la glucemia, a veces sobrepasando el nivel normal y recobrando el animal sus actividades pero pronto vuelve a descender la glucemia y reaparece el síndrome hipoglucémico al llegar la glucemia alrededor de 0,4 variable de unos casos a otros. Este resultado experimental, concuer-

da con lo comunicado por Parnas y Wagner (190) acerca de un enfermo portador de una hepatomegalia mal definida con síntomas de insuficiencia funcional, en el que en ayunas se encontraban siempre bajas glucemias y la ingestión de una cantidad determinada de glucosa era seguida de hiperglucemia con fuerte glucosuria para rápidamente descender a las cifras bajas anteriores; los autores hablaban en este caso de "Insuficiencia para fijar la glucosa en el organismo" y hacían entrar en juego además del defecto hepático a una posible disfunción tiroidea.

De lo anteriormente expuesto, se vé que el hígado normalmente, y en virtud de mecanismos aún no bien conocidos, es capaz de mantener el nivel de glucemia dentro de ciertos límites, frente a las actividades o circunstancias hipoglucemiantes por un lado, tales como la insulina o el ayuno respectivamente y por otro lado, frente a las actividades o circunstancias hiperglucemiantes, tales como la

adrenalina y la alimentación.

No es evidentemente la actividad del hígado, la única que se opone a la hipoglucemia por un lado y a la hiperglucemia por otro; sino que conocemos la acción que tiene la adrenalina en la recuperación de la glucemia descendida y la insulina en la recuperación de la glucemia elevada. Ahora bien, esta acción se efectúa sin embargo, a través del hígado y esta víscera es de influencia decisiva en la misma.

McLeod considera este papel del hígado, no solamente dependiente de su cantidad en glucógeno sino del estado del hígado, de lo que llama "sensibilidad de su mecanismo glucogenolítico".

El ayuno total o parcial hidrocarbonados, no produce u origina, un escaso descenso de la glucemia, en los individuos con el hígado sano, en cambio en los individuos con insuficiencia hepática, la glucemia desciende con el ayuno hidrocarbonado. Pudiendo aprovecharse es

ta variación de efectos producidos por el ayuno en sanos y en los enfermos con insuficiencia hepática para la exploración de la función hepática.

Y así Jimenez Diaz (189) partiendo de este concepto de la invariabilidad de la glucemia en ayunas, y considerando como una función fundamental del hígado la intervención en dicha constancia, ha empleado el siguiente método de exploración de la función hepática; somete al sujeto de examen, a un régimen privado de hidrocarbonados dos días y sin haber tomado nada durante doce horas después de la última comida se toma sangre y se hace en ella la dosificación de la glucemia.

Siempre que el hígado sea insuficiente, no podrá transformar los azúcares ni retenerlos, apareciendo en la orina, y así tuvimos la prueba de la glucosuria alimenticia, que se buscaba primero administrando glucosa (Colrat 191), levulosa después (Strause 192), y como los resultados eran inconstantes, se sustituyeron estos azúcares por la galactosa (Bauer 193), cuyo metabolismo se hacía principalmente en el

hígado. Por último la prueba de la glucosuria se ha sustituido por el estudio de la glucemia, habiendo contribuido a ello la sencillez y exactitud de los nuevos métodos.

La prueba de la glucosuria alimenticia, propuesta primeramente por Colrat (191), fué siendo sustituida merced a los micrométodos por la de la glucemia provocada; la primera tenía un valor muy escaso, pues se ha visto por varios investigadores que hacían la prueba administrando 50 grs. y determinando la glucosuria y la curva de glucemia, que mientras esta presentaba alteraciones marcadas en enfermos hepáticos, la glucosuria no aparecía; claro es, que se trata de una cantidad inferior a la propuesta por Colrat que daba 150 gr. de glucosa; pero con tales cantidades se obtiene tan fácilmente glucosuria, que pierde todo su valor la prueba. Para que en los hepáticos aparezca glucosuria con 50 grs. de glucosa se exige una alteración considerable y prueba tan grosera pierde en absoluto su interés. Gilbert y

Baudouin (194), propusieron el estudio de la glucemia en su lugar, y posteriormente, muchos otros autores han comprobado el valor de las pruebas de hiperglucemia provocada por glucosa; recordemos las comunicaciones de Tachau (198), Shirokauer (195) Schwab (196) Hetenvi y Liebmann (197), Labbe y Nepveux (198) Thepenier (199), Kahler (200), Elek y Goldgruber (187) Oppenheimer (201). Casi todos estos autores están conformes en la existencia en los hepáticos de una mayor elevación de la glucemia y una duración mayor del efecto de un aumento del área del triángulo hiperglicémico, y en ocasiones de un precoz ascenso de la glucemia.

Ahora bien, este fenómeno no es específico; en estos casos de hepatopatías, se trata de que la falta de glucógeno dificulta la glucope-
xia hepática; pero también por otros mecanismos se pueden obtener curvas semejantemente altas, ya por defecto de insulinemia, ya por existencia de una distonía vegetativa que exagera la vivacidad del refle-

jo que produce el contacto del alimento con la mucosa digestiva (Meyer (202), Rosenberg (203p etc.). Es por ésto, por lo que se ha sustituido la prueba de glucosa por la de galactosa, ya que desde la afirmación de Bauer (193), se considera el trastorno en la utilización de este azúcar como mas específico.

Veamos ahora lo que ocurre al administrar galactosa por vía digestiva. De experiencias hechas en distintas especies animales se deduce que la galactosa es absorbida al nivel del intestino delgado a mayor velocidad que la glucosa. Así ha encontrado Burget (204) que esta velocidad es en el ratón igual a 115 y en el perro 118; Cori (205) en el conejo, es igual a 110, si es comparada con la de glucosa tomada como ciento. En cambio, según Cori de una mezcla de los dos azúcares, se absorbe antes la glucosa que la galactosa.

Estas diferentes velocidades con que los distintos cuerpos son absorbidos no está originada por distinto poder de difusión de la sus-

tancias, sino por funciones vitales de la mucosa intestinal, ya que al suprimir éstas (experiencias hechas por Bersar (206)) mediante intoxicación con ácido monoyodocáctico, se vé disminuir la velocidad de absorción de la glucosa (condicionada por un proceso vital) hasta hacerse igual a la del sulfato sódico, la cual permanece invariable por verificarse con arreglo a las leyes físicas. La absorción de la galactosa en el intestino debe ser muy completa, pues Lucía y Torella (207) han encontrado casi la misma eliminación administrando iguales dosis de galactosa por distintas vías (subcutánea, intravenosa y digestiva). Diversos autores han estudiado los efectos producidos por la galactosa que ya absorbida por vía porta, ya inyectada directamente llega a la sangre, con los siguientes resultados:

No queda almacenada en los tejidos periféricos donde fué investigada por Cori en conejos, a los que cuatro horas antes de su muerte les había sido administrada galactosa, ni en el hígado que con este

objeto fué analizado por Kosterlitz (208) 15 minutos después de haber administrado galactosa a ratas.

Produce un aumento del contenido del glucógeno hepático unicamente según Emalie y Gordón (209); de éste y del muscular según Deuel (210) y sus colaboradores los cuales se encuentran que el aumento del glucógeno producido por la administración de galactosa es mas persistente que el producido a expensas de glucosa, de donde deduce que aquel glucógeno es mal difícilmente atacado pues las diastasas hepáticas.

También otros autores, entre ellos Leind (211), partiendo del distinto poder de rotación que observaron en glucógenos obtenidos de distintos órganos de un animal o de animales de la misma especie en distintas edades, suponen que el glucógeno extraído no es un cuerpo químico sino una mezcla de sustancias muy parecidas entre sí. May (212) en 1.930, aisló del glucógeno extraído del *Helix pommata*, un polisacárido que constituía un 3% de la mezcla total y al que denominó galactógeno por estar formado por galactosa y ser muy pareci-

do al glucógeno. Dan ambos las mismas reacciones y se diferencian por ser el galactógeno levogiro y no coloreable por el iodo, además de dar por hidrólisis galactosa en vez de glucosa y ser más difícilmente atacable por los fermentos.

Cabía pues la posibilidad de pensar que la mayor persistencia observada por Deuel (213) en el polisacárido formado al administrar galactosa fuera debido a haberse formado galactógeno y no glucógeno y con este fin Martin Bessow (214) hizo unas experiencias en conejos no habiendo podido comprobar la formación de galactógeno en el hígado ni en el músculo a expensas de la galactosa administrada.

Otros efectos provocados por la ingestión de galactosa son;

Aumento del cociente respiratorio observado por Wierzkowski (215), en perros y por Thomer, Carpentier y (216), en hombres.

Hiperlactacidemia que según Wierzkowski (215) es comparable a la que se produce en trabajos musculares muy pesados.

En los casos con acetonuria, desaparece o disminuye ésta al administrar galactosa, lo cual ha sido observado por Rehe y Cahon (217), en diabéticos y por Kosterlitz (208) en estos y en casos de acetonuria provocada en normales mediante ayuno o dietas desprovistas de hidratos de carbono, Bischow (218) y Fasold (219), logran suprimir acetonurias en bastantes empleando dosis de galactosa análogas a las que hubieran necesitado de glucosa, y lo que es mucho más notable Leescke (220) observó la desaparición de la acetonuria en un caso de enfermedad de van Gyerke al administrar 30 gr. de galactosa mientras que no se había modificado después de ingerir el enfermo 40 gr. de glucosa.

Los trabajos del propio Bauer (221, 222, 223), en sucesivas comunicaciones han ido probando que la cantidad administrada de 40 grs. se halla en los límites de la máxima posibilidad del hígado normal, razón por la que muchos sujetos normales con esta dosis no tienen galactosuria y en cambio otros sí la exhiben. Pero esto no restaría va-

lor a la prueba, siendo innecesaria la reducción en la cantidad que deba administrarse, como han propuesto algunos, Martínez (224), cuando se sustituye, como uniformemente se aconseja Kahler y Machold (225) Rowe (226) Kahler (200) Noah (227), Loewenberg, Hauenberg y Noah (228) Davis (229) Bauer (230) Jimenez Diaz y J. Mansera (231) etc. el criterio cualitativo por el cuantitativo. Estos autores consideran que glucosuria de cierto límite, alrededor de dos gramos, no tienen significación patológica, siendo por encima de estas cifras las que verdaderamente la tienen.

Rowe (232), se ha ocupado de las variaciones que en diversos estados fisiológicos experimenta la dosis mínima de galactosa que es necesario administrar para provocar una galactosuria. Encuentra que en hombre esta dosis es constante durante toda la vida e igual a 30 grs.; esta misma dosis es suficiente en niñas antes de la pubertad, mientras que al llegar a la madurez asciende hasta 40 grs. Encuentra también

que la galactosuria se produce con dosis mas pequeñas durante el embarazo, lactación y menopausia.

Según una experiencia de Fasold (219), en la cual un niño de 5 kg. de peso eliminó sólo medio gramo de galactosa después de habersele administrado 110 grs. en un día, se vé que los lactantes eliminan proporcionalmente menos galactosa lo cual puede ser debido al hábito que tienen de ingerir diariamente galactosa en forma de lactosa.

En lo que respecta a las variaciones de la curva glucémica, después de administrar galatosa, es les había prestado menor atención. Depende en primer término de la cantidad administrada. En el hombre con las pequeñas dosis habituales (40 grs.) Kahler y Machold (225), no han visto nunca en los sujetos sanos aparecer aumento de glucemia superiores a 0,3 %.; Noah (227), ha encontrado cifras menores y algunas mayores a éstas de Kahler en los sujetos sanos; Davis (229) señala 1,3 por mil como límite de aumento normal, dando valor indicativo de in-

suficiencia a cifras superiores a éstas; Bauer y Wezasek (230), señalan semejantes puntos de vista; Jimenez Diaz y Mansera, (231) no han encontrado en los normales ascensos superiores a 0,5 en las condiciones habituales de la prueba.

En los estados patológicos, sufren la lactaciduria y la galactosemia grandes variaciones.

R. Bauer (192) al observar en 1.906 que los enfermos de ictericia catarral, cuando se les administra 40 grs. de galactosa eliminan mas de 5 grs. mientras que en la ictericia por obstrucción permanece la galactosuria normal, introdujo en la clínica la prueba de la galactosa como medio de diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades.

Desde entonces numerosos investigadores se han ocupado de las variaciones que la galactosuria presenta en las enfermedades hepáticas

Jimenez Diaz y Mansera (231) encuentran que la eliminación de galactosa está aumentada en aquellas enfermedades (ictericia catarral, ci-

rosis, etc.) que por lesionar el parenquima hepático en general, comprometen su funcionamiento, mientras permanece normal en los casos de lesión localizada del hígado (tumores, cálculos, etc.).

Pero aun entre los enfermos del último grupo encuentra Banks (253) muchos casos de ictericia catarral y Eppinguer y Hermann (234) (235) de cirrosis, en los cuales la prueba de la galactosa da resultados normales.

Una elevada galactosuria acompañada de glucosuria, fué observada también por Bauer (223) y por Voit (236) en enfermos de Basedow.

En otros estados patológicos está disminuida en cambio la eliminación de galactosa. Donath (237) observó en 1.930 que los enfermos de anemia perniciosa, la administración de 40 gs. de galactosa no da lugar a la producción de galactosuria.

Singer ha encontrado después que los casos de anemia secundaria asociada ^a hipocidex y aun en casos de hipocidex sola, no se produce

galactosemia ni galactosuria.

En los diabéticos donde la administración de glucosa da lugar a un enorme aumento de la glucosuria y de la glucemia, era de esperar que también estuvieran aumentadas la galactosemia y galactosuria provocadas. Sin embargo ya Bauer (233) y Voit (236) observaron que no ocurría ésto. Después han sido confirmadas estas experiencias por Petow y Kosterlitz (239), Rohe y Schwartzmann (240) y Martina Beskow (214).

Como hemos visto por lo expuesto anteriormente, el comportamiento de los enfermos del hígado es diferente por lo que respecta a esta prueba. Los que tienen una lesión localizada que apenas hacen sufrir a la suficiencia hepática (quiste hidatídico, colelitiasis etc.) se comportan como una persona normal. Pero, los que tienen una lesión degenerativa difusa del parénquima (ictericias catarrales, hepatosis, etc.) dan una curva típica de insuficiencia

funcional del hígado, en la sangre y en la orina. En la sangre las curvas se caracterizan por el gran valor de elevación máxima, la prolongación del tiempo de recuperación (a menudo a las dos horas no se ha alcanzado la cifra inicial) y el elevado cociente hiperglucémico.

En la orina, como ya hemos visto hay galactosuria con 40 grs. en los sujetos normales, pero lo interesante es señalar los límites. No debemos pues, limitarnos a ver si hay galactosuria sino dosificarla y ver la galactosuria total de las tres horas siguientes a la administración de la galactosa. Las cifras dadas por Bauer, son las que corresponden mas a la realidad, en opinión de la mayor parte de los autores, según dicho autor, cifras de galactosuria total, inferiores a dos grs. no tienen ningún valor patológico. De 2 grs. en adelante, hasta 3 grs. indican un leve defecto de utilización, que tiene ya mas significación en las inmediaciones de los 3 grs. De es-

ta cifra para arriba adquieren ya una significación definida de insuficiencia.

De ordinario, ambas características, (hemática y urinaria) de la reacción suelen ir juntas, pero en ocasiones hay una disociación de ambas.

Puede aparecer la curva típica de galactosemia sin que haya galactosuria superior a los dos grs. Este caso ocurre a veces en los cirróticos y es explicable según Bauer y Wozassek (230), por la oliguria de estos enfermos.

También se observan casos en los que hay galactosuria intensa, con escasas o nulas alteraciones de la curva; en tales casos la aumentada galactosuria por encima de los tres grs. adquiere ya de por sí significación patológica.

La semejanza entre las curvas obtenidas administrando glucosa y galactosa, indican que estamos enfrente de un hecho general corres-

pendiente a la utilización de los monosacáridos por el hígado enfermo. Siendo para Jimenez Diaz el mecanismo de origen de las curvas glucémicas, tanto después de la administración de glucosa como de la administración de galactosa, debido al empobrecimiento en glucógeno del hígado.

Se ha dicho que la galactosa es independiente de otros factores y solamente interviene en su utilización el hígado. Pero si recordamos la opinión de Umber (241) Rosenberg, Meyer etc según la cual, la glucemia alimenticia se origina por un mecanismo de excitación refleja, habría que tener también en cuenta el estado del sistema vegetativo. Y así se ha podido demostrar por diversos investigadores que el sistema nervioso y endocrino, influyen en la intensidad de la galactosemia y galactosuria.

Pollitzer y Noah (242) observaron mayor galactosuria en casos de neurosis donde no había otra causa que pudiera justificarla. Recí-

procamente al disminuir o suprimir el tono vegetativo disminuye también la galactosuria. Tal ocurre en las experiencias realizadas por Hogler y Zell (243) que disminuyen el tono vegetativo mediante inyección de ergotamina - atropina y en las de Popper y Hirschhorn (253) que suprimen la inervación simpática del hígado mediante sección de los rami-communicantes correspondientes.

En cuanto a la acción de las hormonas ha sido estudiada de manera preferente la de inyecciones de insulina, siendo muy diversos los resultados obtenidos.

Hogler y Zell (243) encuentran curvas menos elevadas cuando inyectan insulina, pero como sólo determinaban el azúcar total en sangre, puede ser ésto debido a la hipoglucemia pronunciada, sin necesidad de que haya variado la galactosemia, con respecto a la que se produjo cuando no se inyectó insulina.

En experiencias donde la galactosa ha sido determinada por separada

do encuentran Pollak (244) en conejos y Wiersukowsky (215) en perros una curva de galactosamia menos elevada cuando inyectaron insulina, mientras que éste no parece ejercer ningún efecto en las experiencias realizadas por Roe Schwartzmann (240) y Lucía y Torella (207).

Roe, Russell y Canón (217) y Kosterlitz y Wedler (208) han investigado la influencia que tiene la supresión o disminución de la insulina fisiológica mediante extirpación total o parcial del páncreas y han encontrado que en estas condiciones la galactosuria es más elevada. Es muy notable que consiguen mediante administración diaria de galactosa, mantener los perros en vida hasta 40 días, en cuyo tiempo se produce una buena cicatrización de la herida, sin haberles inyectado insulina.

La inyección previa de adrenalina, hace que la galactosuria y galactosamia sean menores en los normales Pollak (244) mientras según Blöch (245) provoca un aumento de la ya elevada galactosuria en los laterales catarrales.

Pellak (244), encuentra que la inyección de extracto de lóbulo anterior de hipófisis provoca un aumento de la galactosuria y galactosemia y Roe (217), necesita administrar mayores dosis de galactosa para provocar galactosuria, en casos de hipofunción del lóbulo anterior de hipófisis.

En las experiencias hechas después de inyectar tiroxina obtienen Pellak (244), en conejos e Isura y Mark (247), en perros, galactosuria y galactosemia más elevada mientras que antes no se modifican (Inart) si la galactosa ha sido administrada por vía parenteral.

Cori (205), observó que la galactosemia es menos elevada cuando se da glucosa al mismo tiempo y lo atribuyó, a que siendo entonces la galactosa más lentamente absorbida podía ser mejor asimilada.

Corley (248), al dar la galactosa por os e inyectar después la glucosa demostró que no podía ser debido su efecto a una modificación de la absorción de la galactosa.

Blösch (246), Weltmann (249), suponen que el enriquecimiento de glucógeno

no hepático producido por la glucosa da lugar a un mejor funcionamiento de la célula hepática; Fiessinger ha descrito este fenómeno con el nombre de "interferencia" y supone que la glucosa activa la combustión de la galactosa en el organismo, al igual que en el laboratorio activa su fermentación por la levadura corriente.

Bedanski (251), encuentra que esta acción es específica de la glucosa, ya que la administración simultánea con la galactosa de cualquier otra azúcar no modifica la galactosuria ni la galactosemia producidas.

IMPORTANCIA DE LA PRUEBA DE LA GALACTOSA

Los hallazgos primeros de Bauer (193), sobre los que insiste a través de ulteriores comunicaciones (221, 222, 223 y 230), permitieron considerar este método dotado de un valor especial porque, probando la

diferencia de resultados de los casos difusos con respecto a los en que se trataba de procesos circunscritos permitia formar concepto sobre la naturaleza de ciertas afecciones y fijar el pronostico e inel el tratamiento. Otros varios autores: Reiss y Jehn (252), Etiegan(253), Kahler(200), y posteriormente muchos otros, confirmaron este diferente comportamiento. Tambien Elek y Goldgruber (187), han insistido en las causas de esta diferencia; sabiendose la maravillosa capacidad de regeneracion del parenquima hepatico(Whittle, Davis, y Hall(254)), no es extraño que se necesite una lesion difusa para que aquellas pruebas que verdaderamente midan la insuficiencia hepatica y no la dificultad mayor o menor de secrecion de sustancias extrañas, resulten positivas.

Kahler y Machold (225), emprenden en serie el estudio de esta prueba, comparando los resultados del examen de la orina y las curvas de glucemia. De su estudio concluyen la existencia de casos de insuficiencia hepatica con escasa glucosuria y curva alta y prolongada de glu-

emia, por lo que acuerdan que tiene mas valor el investigar la glucemia que la galactosuria, precaviendo contra errores de interpretacion, pues en los nefropatas (sobre todo nefrosis y esclerosis) se da este caso con alguna frecuencia. Encuentran tambien sujetos con curvas de glucemia normales y facil glucosuria que no son hepatopatas, y es debido a una variante constitucional, es la llamada por Bauer glucosuria astenica. Tenietti (255), en un estudio comparativo, considera esta prueba insegura. Stahl (256), en cambio, de conformidad con los anteriores la concede valor. Asi como Lepohne (257), Hetenyi (258), dentro de ciertos limites. Para Rowe (226), que hace tambien el estudio comparativo las diferencias glucemicas de mas de 0,3, que conceptua normales son de gran valor, asi como las glucosurias superiores a 2 gra. Ulteriormente Kahler (200), comunica una mas dilatada experiencia y confirma sus anteriores hallazgos, pareciendole mas probatoria la alteracion glucemica que la galactosuria. Aquella es mas sensible, y da

mas valor a la prolongacion de la curva que a la altura. No opina lo mismo Eppinger (259), para quien tendria mayor valor la demostracion de una galactosuria patologica. Noah (227), y Loewenberg, Kauenberg y #rah (228), examinando varios casos, concluyen en el gran valor de la prueba, dando valor a ambas manifestaciones, pero mayor a la curva de glucemia, puesto que en los cirroticos, y con frecuencia en la efilis del higado se encuentran glucosurias pequeñas con gran alteracion, en cambio, de la curva. Oppenheimer (260), señala la frecuencia con que el, por el contrario, ha hallado galactosurias patologicas en hepaticos que no tenian alteraciones de su curva glucemica. Bauer y Wosaseek (230), del estudio comparativo del examen urinario y hematico, concluyen en que lo mas frecuente es la coincidencia, teniendoe suficiente para la practica con el examen urinario, y debiendose siempre en los casos de duda, recurrir al examen de la sangre, sobre todo en los casos aquellos, que hay motivo para sospechar un retraso o difici

tañ de eliminacion (ascitis, nefropatia simultanea). Estos autores insisten en el hecho de alteraciones de utilizacion de la galactosa en algunos estados morbosos, sobre todo en el Basedow y ciertos sujetos estigmatizados vegetativos, de ordinario de habito astenico, que tienen facil galactosuria. Pollitzer (242), Noah (227), y otros, han hecho tambien similares observaciones. Por lo que al lado del factor hepatico habra que tener tambien en cuenta otros factores en el comportamiento del organismo a la prueba de la galactosa. Para Jimenez Diaz y J. Mansera (231), aquellas pruebas que tengan una relacion con la funcion glucogenica son las mas demostrativas de insuficiencia hepatica, y si la curva de la glucemia se de gran valor, cuando se ha hecho con galactosa este aumenta todavia.

De lo anteriormente expuesto vemos que teniendo en cuenta los casos en que diferentes autores han observado la disociacion entre la galactosuria y la curva de glucemia, en los que hay que tener en

cuenta la existencia de nefropatías, ascitis, estados vegetativos y la diabetes misma, las pruebas de galactosa tienen un gran valor para el estudio del estado funcional del hígado.

TECNICA Y RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PRUEBA DE LA GALACTOSA

La prueba de la galactosa nosotros la hemos hecho administrando a las ocho de la mañana 40 grs. de galactosa disuelta en 200 c.c. de agua, estando el enfermo sint. tomar nada desde las ocho de la noche del día anterior, haciendole orinar y tomándole sangre del pulpejo del dedo antes de darle la galactosa. Siguiendo tomándole la sangre a la media hora, a la hora, a la hora y media, a las dos horas, a las tres horas y a las cuatro horas de haberle dado la galactosa. Y recogiendo la orina de las dos horas, cuatro horas, seis horas, doce horas y de las veinticuatro horas después de administrada la galactosa.

El método seguido, en la determinación de la glucosa de la sangre ha sido el de Hagedorn y Jensen (141), tomando sangre capilar del pulpejo de los dedos y todas las determinaciones han sido hechas en dos

pruebas tomadas por separado y en los casos de existir pequeñas diferencias se ha tomado para las graficas la media aritmetica de los valores obtenidos.

Para la determinacion de la galactosuria se ha empleado el metodo de Causse Bonnans (142), en orinas previamente defecadas con el reactivo de Courtonne. En las orinas recogidas en ayunas haciamos la prueba de Fehling para ver si contenian glucosa.

Agustina Aviz Araujo de 21 años. S. sirvienta de Trujillo (Caceres) Menarquia a los 11 años tipo 3/35 4/37 escasa. Dismenorrea intensa. Leucorrea. Amenorrea de 5 y 7 meses. 15-I-35.

Antecedentes familiares.- Padre murió a los 58 años cardiaco. Madre vive 65 años buena salud. 8 hermanos los demás buena salud. 3 abortos

Antecedentes personales.- Sarampion, tifoidea ? a los 13 años, amigdalitis, colico nefritico con expulsion de calculo a los 8 dias, hace 7 meses. No ha repetido.

Enfermedad actual.- Hace un mes y con enfriamiento ligero previo, fuertes dolores en ambas rodillas, antebrazo y mano derecha acompañados de fiebre alta y aumento de volumen de la rodilla izquierda, antes no tuvo amigdalitis. Se levanta para venir a la consulta. Palpitaciones. Entrefimiento habitual. Tratada intensamente con salicilato tolerancia gastrica, ligeros escalofrios. Inapetencia, palidez, orinas encendidas con sedimento rojizo. Ahora solo le duele la rodilla izquierda.

Exploracion.- Tipo III desnudada. Tinte palido, ojos unidos, lengua saburral, mirada apagada, buena dentadura, piel ardorosa febril, marcha dolorosa.

Pulmon: plano posterior disminucion funcional, con submatidez en ambos hemitorax (hipostaxis ? un mes boca arriba). Corazon : taquicardia con galope. Vientre: punto apendicular muy doloroso. Punto cistico molesto. Tendinosos bien. Pupilas perzozas.

Rodilla izquierda abultada y dolorosa al mover y percutir. Tension 11/7. Pulso 140 sinorónico.

Sangre: hematias 4600000; leucocitos 8000; hemoglobina 84 %; valor globular 0,97; velocidad de sedimentacion 18 mm; segmentados 58, linfocitos 40, mononucleares 1, eosinofilos 1, Calcemia 11,96.

Reaccion de Wassermann debilmente positiva, las reacciones de flocculacion negativas.

La figura 1ª corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en una enferma normal (convaleciente de reumatismo) a la que se ha hecho esta prueba, para compararla con las obtenidas en los enfermos de Addison. A. A. A. de 21 años.

En ayunas, tiene una cifra inicial de glucemia de 96 mlgrs %, alcanzando el máximo de 114 mlgrs, a la hora de haberle dado la galactosa, recuperando la cifra inicial a la hora y media, para ascender después ligeramente.

Galactosuria de 0,40 grs.

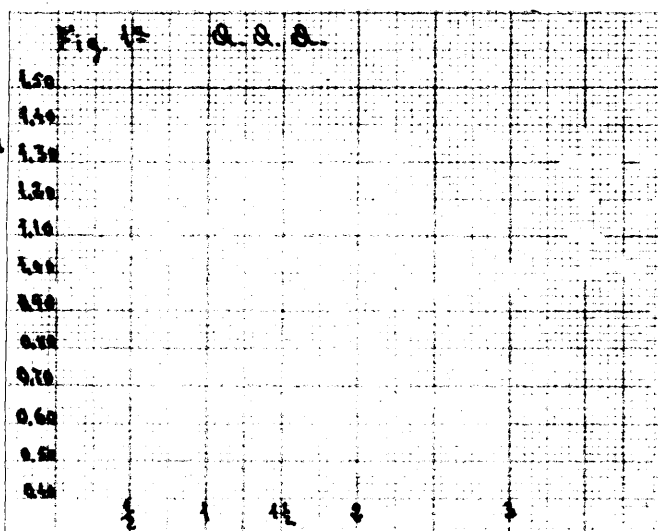


Figura 1ª

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa, en una enferma convaleciente de reumatismo.

Rogelio Rodríguez Yeguas de 25 años. S. labrador de Valeabado (Zamora)

Antecedentes familiares: Sus padres viven con buena salud. Han sido siete hermanos, habiendo muerto tres, no precisa.

Antecedentes personales: Sarampion, neumenia a los 15 años, haciendo el servicio militar tuvo un reumatismo poliarticular agudo que le hizo guardar cama 2 meses, desde entonces (hace 3 años) se encuentra delicado con muy pocas fuerzas, poseo bebedor y fumador.

Enfermedad actual: Desde hace 2 años cansancio, picores deposiciones blancas y orinas oscuras, dolores en region hepatica que se le corren hacia atras (region renal), ictericia.

Exploracion: Ictericia intensa en piel y mucosas, higado grande. Hematias 2100000. Leucocitos 7400. Neutrofiles 57, eosinofilos 2, linfocitos 34, monocitos 8. Glucemia 0,95.

Autopsia.-Cirrosis hipertrofica de higado.

La figura 2ª corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa en un enfermo con insuficiencia hepática al que se ha hecho esta prueba para compararla con las obtenidas en los enfermos de Addison.

R. R. Y. de 25 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 109 mgrs y alcanzando el máximo a la hora de haberle

dado la galactosa que asciende a 163 mgrs, no habiendo recuperado la cifra inicial todavía a las 4 horas fin de esta prueba.

Galactosuria de 1,135 grs.

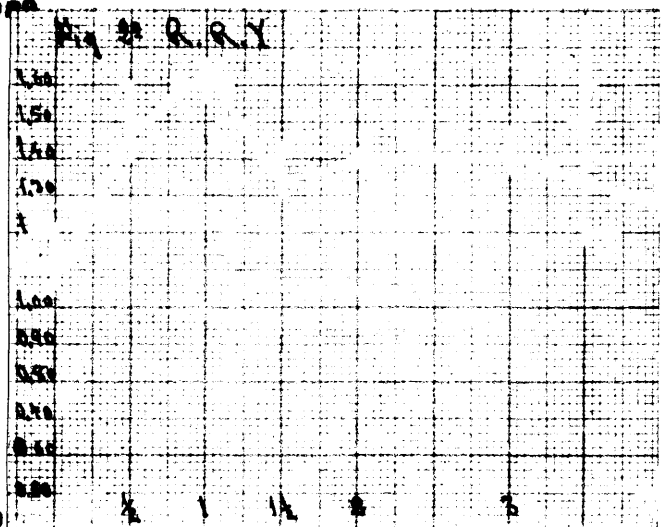


Figura 2ª

Curva de galactosemia obtenida administrando 40 grs de galactosa a un enfermo con insuficiencia hepática.

María Franco Celada de 28 años. S. niñera de Coruña. 14-XI-33
Menarquia a los 15 años 4/30 4/32. En una ocasión amenorrea de 5 meses
Antecedentes familiares.-Padre de 68 años buena salud. Madre de 56 años sana. 3 hermanos, uno murió en la infancia, otra vive astenica, morena, no parda. No abortos. Un tío en segundo grado diabético.

Antecedentes personales.-Sarampión. Alguno ligero catarro de nariz. Nunca amigdalitis. Consulta por un cambio de color desde hace un año aproximadamente que ha ido en aumento hasta tomar el tinte "pardo triste" que también califico en su matiz el P. Sigüenza. Lunares de antes, aunque alguno ha sido de ahora, triquetra, desgano, astenia muscular, todavía no muy marcada. Adelgazamiento de 14 kg en 15 meses. Regular apetito y buenas digestiones. Nunca dolores cólicos. Muy de tarde en tarde hipo. Bien de vientros. Ligera disnea de esfuerzo. Hasta hace poco hacía todas las labores de la casa, incluso dar cera al suelo.

Exploración.-Astenica tipo II, no muy pura. Cara deprimida en su expresión. Color pardo triste, alguna rafaga de pigmento sobre dorso de la nariz. Muchos lunares, uno muy característico en lobulo de la oreja izquierda. Encías y mucosas de los labios con discreta pigmentación, de la que está libre la lengua. Rodillos, rodillas y areolas mamarias cargadas de pigmentos discretamente. Muchos puentes y coronas en la boca. Fetidez del aliento. Manos que recuerdan las pelagroides. Elementos de una dermatopatía generalizada que nos parece impetiginosa, rodeadas de áreas bien pigmentadas. Pulmon: erugidos y algun ligero estertor modificable con la tos en V.I.-P.A. Corason; ritmo de galope en punta. Vientre; línea alba morena. Reflejos bien tensión 9/7.

Curva de glucemia en ayunas 0,95; a la media hora 1,11; a la hora 1,24; 1,00; 0,86-0,83. Reserva alcalina 48,1 Ge %. Hg 85 %. V.g. 0,9. Hematias 4560000. Leucocitos 8900. Segmentados 43. Linfocitos 44. Monocitos 5. Eosinofilos 8. Analisis de orina normal.

En junio del 34 angina de Ludwig con fiebre alta, decaimiento e inapetencia, vomitos, hipo. El 26-III-35 crisis de dolor abdominal de tipo cólico, con diarrea, astenia, vomitos. Pulso 120, tensión 7/4.

La figura 3ª corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa en la enferma de Addison M.F.C. de 28 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 82 mlgrs β , alcanzando el maximo a la hora de haberle dado la galactosa que asciende a 98 mlgrs recuperando la cifra inicial a la hora y media para continuar baja durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 0,20 grs.

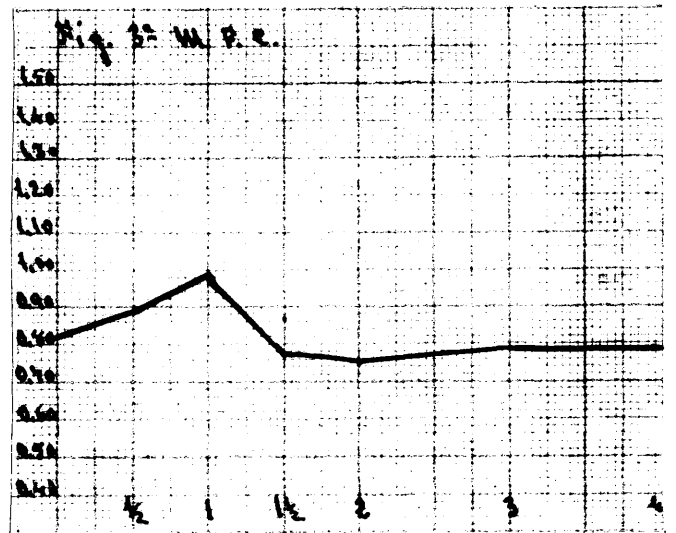


Figura 3ª

Curva de galactosemia obtenida administrando 40 grs de galactosa, a una enferma de Addison,

Concepcion Castillo Jimenez de 18 años S. s. h. de Madrid. 15-IV-35. Menarquia a los 12 años, tipo 3/33 4/34. sin dismenorrea. Leucorrea. Antecedentes familiares.-Padre vive de 67 años, buena salud ahora; antes colicos nefriticos con expulsion de calculos. Madre vive de 57 años, sana. 10 hermanos, 6 muertos de meningitis, los demás delicados un del estomago y otra con glucosuria. No abortos.

Antecedentes personales.-Sarampion, varicela, escarlatina, difteria, br quitis, amigdalitis todo este historial hasta los 4 años, desde cuya fecha buena salud hasta su enfermedad actual.

Enfermedad actual.-Desde hace 10 meses comenzo a tener molestias que en un principio fueron de tipo de nauseas con intolerancia gastrica y discretas fases de hipo. Adelgazamiento de 10 kg. (pesaba 63) aunque ella se esforzaba por comer. Astenia muscular profunda y cambio de color de la piel con pigmentacion de encias y nudillos. Muy friolera. Amenorrea de 2 meses al comienzo que no ha repetido, Interpretandose su mal como de naturaleza colemica tomó colagogos, y ademas baños de sol en vientre y glicerofosfatos en inyectables. Habiendo mejorado con ambas cosas de apetito y de su astenia.

Exploracion.-Habito astenico tipo II. Tinte pardo triste uniforme con nudillos y mamilas bien pigmentados, en exceso. Pigmentacion de mucosa bucal, de labios y encias, que le dan aspecto de boca de perro. Cicatrices de las vacunas hiperpigmentadas. Lunares a punta de pincel muy tipicos en rostro y cuello. Pigmentacion enorme de vientre (baños de sol) y zonas de rose. Aire esbelto. Mirada brillante. No hay temblor. Cara un poco colemica ademas.

Pulmon: bien. Corazon: embriocardia. Vientre: bien. Zonas suprarrenales discretamente dolorosas. Tendinosos: vivos. Pupilas bien. Romberg negativo. Tension: 8/6. Pulso 72. Peso 54 kg.

La figura 4a corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en una enferma de Addison C. C. J. de 18 años

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 86 mlgrs y alcanzan de el maximo de 100 mlgrs a la media hora de haberle dado la galactosa recuperando a la hora y media la cifra inicial y continuando por debajo de esta cifra durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 0,322 grs.

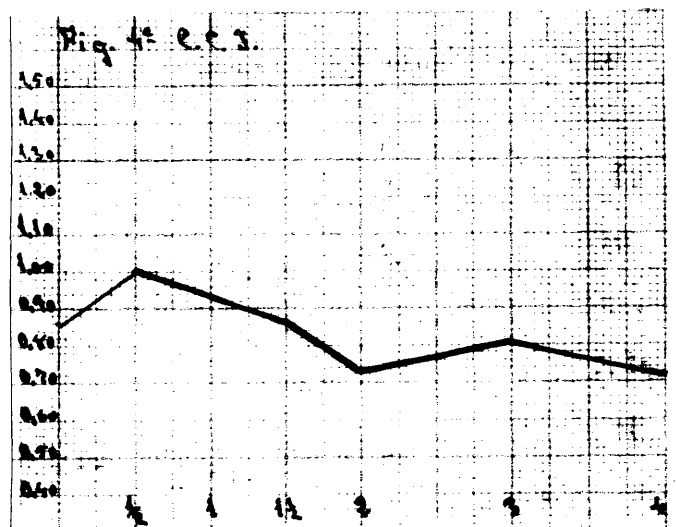


Figura 4a

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en una enferma de Addison.

Maxima Muncio y Muncio de 34 años. C. s.l. de Sigüenza (Segovia) Menarquia a los 17 años, tipo: 2/25 3/26, ahora 2/30 3/30. a veces raras dismenorreas. Leucorrea. 4 hijos que viven sanos. un aborto del último embarazo.

Antecedentes familiares: Padre vive de 74 años, sano. Madre vive de 50 años sana. 11 hermanos que viven, los demás están bien. No abortos. Todos sus ascendientes del mismo pueblo. Esposo sano.

Antecedentes personales: Sarampión, tendencia a los satarros, con tos perruna rebelde de quitar. Ligeras y raras amigdalitis. Hace 7 años bronconeumonía que duró unos diez días estando grave.

Enfermedad actual: Desde hace año y medio nota que su cara se oscurece, lo mismo que sus manos, no pudiéndolo achacar al sol. Buen apetito, no hay astenia ni adelgazamiento y el hipo que en ella era frecuente hace años ahora no existe.

Exploración: Tipo I. II. buen semblante, morena de pelo negro con alguna cana. Mujer muy sencilla. Rostro con rafagas de pigmento y todo el bien moreno pardo. Dos lunares en el lado derecho de la nuca. Se empiezan a pigmentar los labios, nada en mucosas de encías mejillas, ni lengua. Nudillos pigmentados, mas las articulaciones entre falanges y falangetas. Carece en absoluto de actitud de astenia muscular. Mamilas muy oscuras.

Pulmon bien. Corazón bien. Vientre bien. Tendinosos bien. Romberg negativo. Tensión 11/7 Vaquez. Pulso 80 muy blando. Orina normal. Sangre: Hemoglobina 85 %; valor globular 1,14; Hematíes 3,760000; Leucocitos 5800; Bastonados 2; Segmentados 59; Linfocitos 33; Monocitos 5.

Prueba de insulina con inyección de 10 unidades a los diez minutos de la extracción inicial. Glucemia 1ª toma 0,71; 2ª 0,65; a los 10 minutos, 3ª a los 30 minutos 0,34, es de advertir que en esta toma tenía la enferma mareos y sudores; 4ª a los 60 minutos 0,40; 5ª a los 90 minutos 0,38 6ª a los 120' 0,40. Reserva alcalina 50,

La figura 5a corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en la enferma de Addison M. M. H. de 34 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 83 mlgrs y alcanzan do el maximo de 105 mlgrs a la media hora de haberle dado la galactosa, recuperando la cifra inicial entre la hora y media y las dos horas, y continuando por debajo de esta cifra durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 0,28 grs.

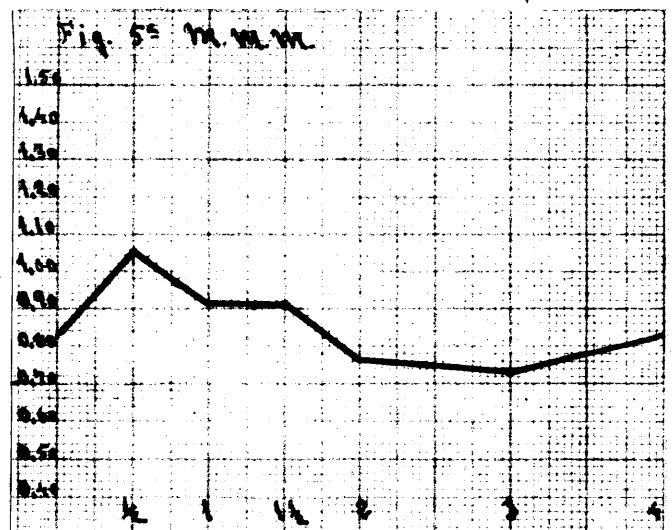


Figura 5a

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en una enferma de Addison.

Rafael Marin Oliva de 37 años. C. empleado de Hellin (Albacete) 2-6-2
 Antecedentes familiares.-Mujer sana. 6 hijos viven 4, los otros dos mu-
 rieron de pequeños, un aborto. Su padre murió de 46 años, cancer de es-
 tomago. Madre vive. 6 hermanos, viven 4.

Antecedentes personales.-Sarampion, anginas, no venereo, a los 20 años
 ictericia conjuntival, sin fiebre. Fumador.

Enfermedad actual.- Desde hace 4 años astenia, principalmente por las
 mañanas, que ha ido en aumento, sensacion dolorosa en region lumbar iz-
 quierda, que se irradia a hipocostario izquierdo, melanodermias anorexia
 estreñimiento con crisis de diarrea, discreto adelgazamiento, sudores
 nocturnos, frigides sexual. No tiene hipo.

Exploracion.-Constitucion astenica, con melanodermia generalizada,
 nevus en codo derecho, lunares en espalda, manchas en mucosas gingival,
 zona areolar y genitales muy cargados de pigmentacion, implantacion de
 pelo en gorra, temblor de manos de tipo ataxico. reflejos patelares vi-
 vos. Pulso 80. Tension 10/6. Corazon segundo tono de punta desdoblado
 Pulmon: submatides en zona subclavicular derecha y plano posterior, ins-
 piracion ruda con algunos roncus. Dolor a la palpacion en region lum-
 bar izquierda. Sangre: Hematias 6128000; leucocitos 8350; hemoglobina
 125 %; V.g. 1,02; Segmentados 65; linfocitos 31; eosinofilos 4;
 Reserva alcalina 53,6 Co %. Orina normal.

La figura 6a corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en un enfermo de Addison

R. M. O. de 40 años.

En ayunas, tiene una cifra inicial de glucemia de 87 mgrs $\frac{1}{2}$ alcanzando el máximo de 131 mgrs a la media hora de haberle dado la galactosa, recuperando a la hora y media la cifra inicial, y continuando por debajo de esta cifra durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 1,875 gra.

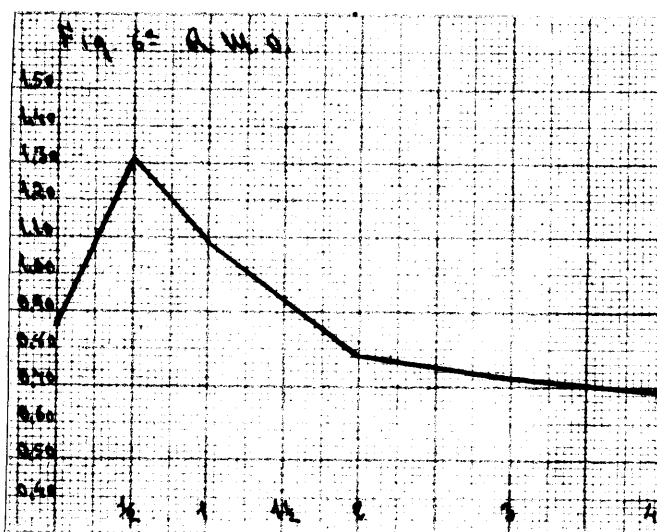


Figura 6a

Curva de galactosemia obtenida con 40 gra de galactosa en un enfermo de Addison.

Quirino Esteve Arenal de 34 años. S. Labrador de Benegiles de Valde-
radney (Zamora) 21-III-34.

Antecedentes familiares.-Padre vive sano 76 años. Madre vive 66 años. Cuatro hermanos y dos abortos, uno murió de sarampion y otro de enteritis. Uno que vive ha sido operado de ulcus, fué diabetico al parecer. Un hermano de la madre murió cardiaco y otros dos hermanos murieron de T.P. Una hermana del padre murió de asma cardiaca.

Antecedentes personales.-Sarampion, tos-ferina, catarros, desviación de tabique nasal. Sin antecedentes venereos. Siempre muy moreno.

Enfermedad actual.-Catarroso desde hace seis años, mas acentuados ahora. Alguna vez esputos hemoptoicos, accesos de asma que se agravan al respirar el polvo del heno o de cereales. Se corrigieron tomando efetonina.

Desde hace dos años nota que esta mas moreno, cosa que achaca al sol, los labios mas oscuros. Desde hace 8 o 10 meses gran astenia muscular de brazos y piernas; este cansancio lo nota aun estando en reposo, no descansa bien en la cama, tendencia a la diarrea. El día 12 de Noviembre del 34 gran dolor epigastrico irradiado a raquis que no le dejaba respirar, sin vomitos ni hipo del que nunca ha tenido crisis. Alguna vez y estando acostarrado sensacion febril. Este verano diarrea que le duro 5 meses adelgazando 8 Kg en un año. Ha perdido el apetito. Cefalea. Orina normal. Hace 18 años forunculosis. Bebedor litro y medio diario de vino.

Exploracion.-Astenico, displasico, hiperpituitario con rasgos acromegalicos. Todo el muy moreno, zonas de roce muy pigmentadas. Rafagas de pigmentos en parpados inferiores, algun lunar, pocos, en orejas y cuello. Encias superiores e inferiores pigmentadas, labios pigmentados, no así la lengua, nudillos, genitales y mamilas pigmentadas. Pelo en gorra, grandes senos frontales, poca frente, pelo negro, gran desarrollo del sistema venoso superficial.

Pulmon: enfisematoso, algun crujido diseminado. Corazon: eretico, taqui Cardia. Tension 10/7. Pulso 92.

La figura 7a corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en un enfermo de Addison

Q. E. A. de 34 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 64 mlgrs %, alcanzan do el maximo de 84 mlgrs a la media hora de haberle dado la galactosa, recuperando a la hora y media la cifra inicial, y continuando por de bajo de esta cifra durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 2,13 grs.

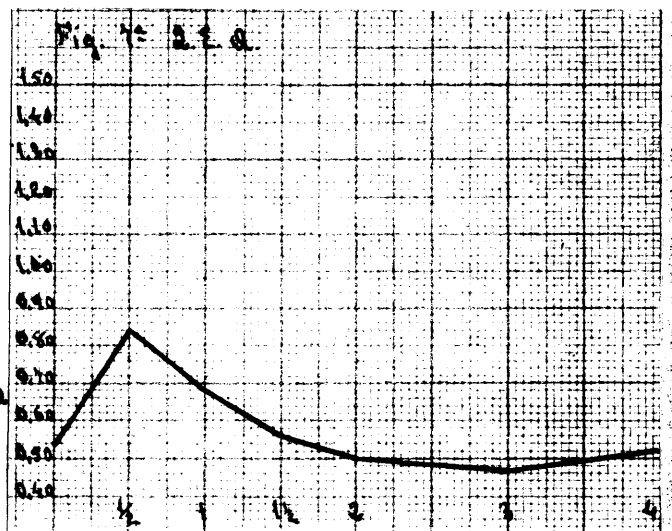


Figura 7a

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en un enfermo de Addison.

Trinidad Torrente Martínez de 27 años. C. s.l. de Cartagena (Murcia) Menarquia a los 13 años, siempre bien igual en la actualidad. 1-X-34.

Antecedentes familiares.- Padres viven sanos, 5 hermanos, buenos.

Antecedentes personales.- No recuerda enfermedades de la infancia, 2 hijos que viven, no abortos, embarazo y partos buenos, marido sano.

Enfermedad actual.- Hace 3 años comensaron sus molestias con dolor en el epigastrio, no fuerte, de carácter continuo, sin relación con la ingestión de alimentos, medio año antes y durante el último embarazo comenzó a notar pigmentación del rostro (paño), esta ha ido en aumento desde entonces, cree que se le aclara la pigmentación al mejorar subjetivamente, náuseas y vómitos, 2 o 3 veces hipo, estreñimiento. Desde el comienzo de la enfermedad, pérdida de apetito y adelgazamiento, se nota siempre fría, gran astenia.

Exploración.- Astenia tipo II. Pigmentación en cara como máscara, respetando surcos nasolabial, mentoniano y entrecejo, pigmentación de mucosa gingival y cara interna de ambas mejillas, pigmentación de las manos, más en el dorso de pequeñas articulaciones y uñas.

Torax: percusión y auscultación de pulmón bien. Corazón: tonos vivos, taquicardia. Abdomen: dolorimiento difuso a la presión en mitad izquierda de abdomen; dolor a la presión en epigastrio, donde se percibe el latido de la aorta abdominal. No hay defensa muscular. Pupilas reaccionan bien a la luz y a la acomodación. Tensión 9/6,5 Vaquez. Pulso 100 pequeño y regular. Peso 50 kg.

Reserva alcalina 48,5 Co %. Hematias 4680000. Leucocitos 11100. Hg. 110 %. V. g. 1,19. Segmentados 55, linfocitos 30, monocitos 9, eosinófilos 6. Orina normal.

La figura 8a corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en una enferma de Addison T. T. M. de 27 años.

En ayunas, tiene una cifra inicial de glucemia de 69 mgrs %, alcanzan do el maximo de 115 mgrs a la hora y media de haberse dado la galactosa, no recuperando la cifra inicial hasta las tres horas, y continuando por debajo de esta cifra durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 1,68 grs.

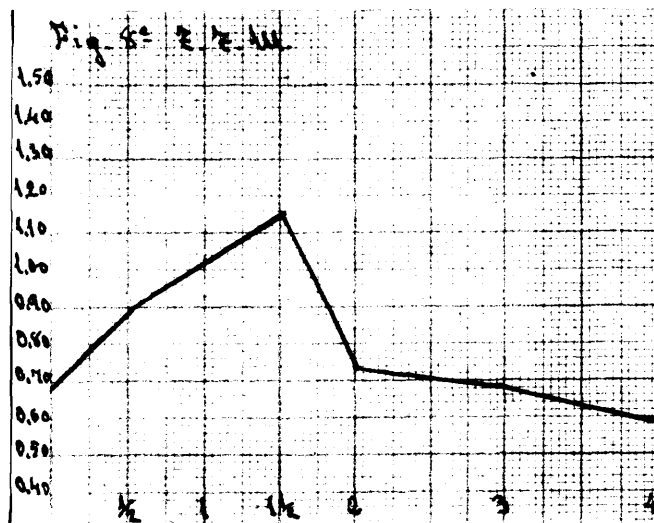


Figura 8a

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en una enferma de Addison.

Pilar Escribano Jimenez de 35 años. G. s.l. de Tobarra (Albacete)
28-IV-35. Menarquia a los 15 años, tipo 2-3/25 siempre bien, flujo amarillo.

Antecedentes familiares.-Padre vive catarroso. Madre falleció no precisa, un hermano que vive sano. Cuatro hijos que viven sanos. Marido sano.

Antecedentes personales.-Sarampion, gripe el año 18, anginas de repeticion, catarros frecuentes.

Enfermedad actual.-Hace 3 años, marcó disnea de esfuerzo, anorexia, astenia, y tos con expectoracion blanquesina, nunca hemoptoica. Fiebre hasta de 39° que le duró 2 o 3 días. Fue tratada en el dispensario de Andres Mellado, con oro intravenoso, siendo suspendido a la decima inyeccion por intolerancia. Marchó a su pueblo haciendo regimen higienico y dietetico y sal por via oral, mejorando bastante, engordando en dos meses 8 kg de peso. Al año aparecieron los mismos sintomas que al comienzo de la enfermedad, volviendo a ir la enferma al dispensario donde la pusieron sanocal intramuscular mejorando algo. Hace un año aumento de la pigmentacion, gran astenia, inapetencia, adalgamiento, sudores de preferencia nocturnos. Desde hace 15 días tos con expectoracion blanquesina, alguna vez amarillo verdosa con 4 o 5 exputos hemoptoicos. Artralgias ligeras, molestias ligeras en vientree, estreñimiento a temporadas.

Exploracion.-Habito astenico, tipo II. Pigmentacion bronceada en carasuperficies expuestas a roce (dorso de los dedos, etc). Tinte oscuro en mucosa bucal. Efelides abundantes en cara. La pigmentacion es mas acentuada en frente y pomulos, así como en menton y labio superior. Pigmentacion en " alas de mariposa " manchas de pigmentos en mucosas encias, lengua y labios. Pigmentacion uniforme de manos, mas acentuada al nivel de articulaciones falangicas. Areolas mamarias fuertemente pigmentadas. Pigmentacion difusa en vientree, mas en linea alba.

Torax astenico, submatidez en P.P.I. mas acentuada en base. Estertores humedos abundantes en vertice. Tension 9/6. Pulso 100 sincronico.

La figura 9ª corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en una enferma de Addison P. E. J. de 35 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 96 mlgrs y alcanzan de el maximo de 139 mlgrs a la hora y media de haberle dado la galactosa recuperando entre las dos y tres horas la cifra inicial, y continuan de por debajo de esta cifra durante el resto de la prueba.

Galactosuria de 0,45 grs.

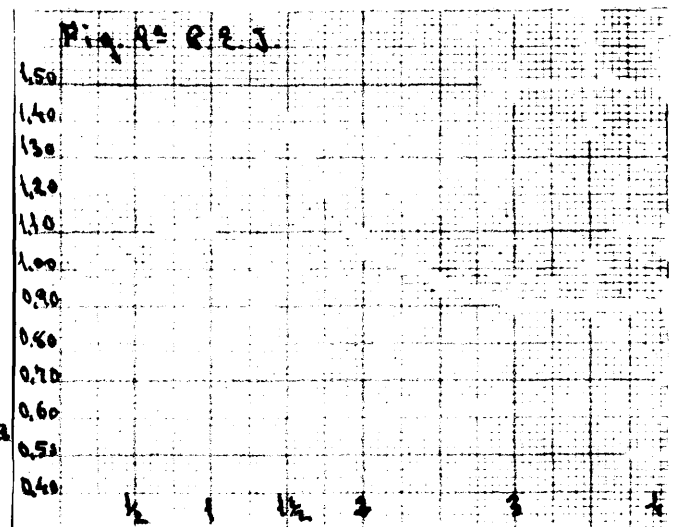


Figura 9ª

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en una enferma de Addison.

Luisa Lopez Alvarez de 18 años.S. s.l. de Madrid 15-1-34

Antecedentes familiares: Su padre murió a los 38 años de T.P. Madre vive operada de apendicitis y fistula de ano, 5 hermanos, viven 4, el otro muerto a los 3 años de proceso uregenital.

Antecedentes personales: Bronquitis a los 20 meses, escarlatina, sarampion, erisipela, siempre lunares en cara, menargía a los 14 años, muy regular con fases de amenorrea hasta de dos años, en la actualidad amenorrea de 3 meses. Catarros frecuentes con fiebre.

Enfermedad actual: Desde hace una año gran pigmentacion generalizada preferentemente en cara y manos. Adelgazamiento de 5 kilos, gran astenia, anorexia, crisis de hipo, dolores en rodilla.

Exploracion: Astenico-hipoplasico tipo I-II. Gran pigmentacion difusa en cara y manos con lunares muy abundantes en cara, muy negros como hechos con pincel. Gran pigmentacion de mucosas y encías. Lengua con manchas de pigmentos. Dorsos de pequeñas articulaciones de dedos y areolas mamarias muy pigmentadas. Pigmentaciones superficiales de roce. Exema humedo en pabellon auricular.

Pulmon: bien. Corazon: ritmo enbricoardico, taquiarardia, refuerzo del segundo pulmonar. Vientre: flacido, normal. Reflejos tendinosos apagados Pupilas bien. Tension 8,5/6. Pulso 100 sincronico.

Despues de la ingestion de alimentos sensacion de pesadex gastrica, estado nauseoso acompañado de vomitos alimenticios.

Curva de glucoemia con 25 gra. da en ayunas 64, a la media hora 105 a la hora 94-72-53-55-59-63. Orina normal. Hemoglobina 100. Valor global 125. Hematies 4080000. Leucocitos 6800. Bastonados 2. Segmentados 36. Linfocitos 53. Monocitos 7. Esinofilos 2.

21-VI-34. Tose y expectora poco. Pigmentacion mas acentuada, sigue la astenia. Disminucion de funcion en region supra e infra clavicular izquierda. Tension 9/5,5. Peso 44 kg.

La figura 10a corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en una enferma de Addison. L. I. A. de 19 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 64 mgrs $\frac{3}{4}$, alcanzando el máximo de 110 mgrs a la hora de haberle dado la galactosa, no habiendo recuperado todavía la cifra inicial, a las cuatro horas fin de esta prueba.

Galactosuria de 0,65 grs.

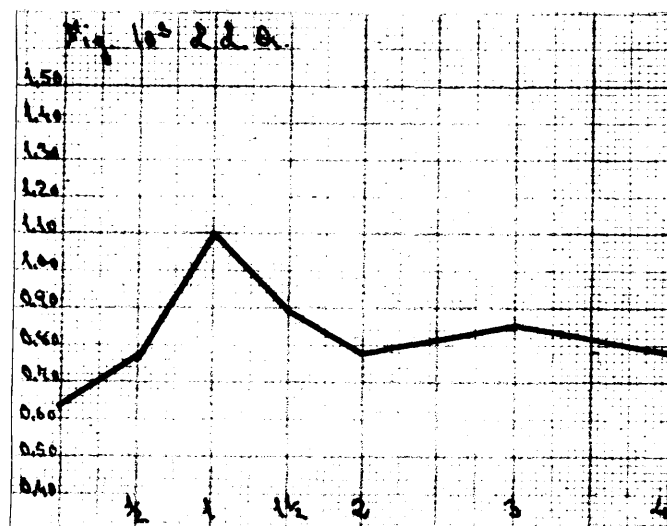


Figura 10a

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en una enferma de Addison.

Ismael Garcia Sanchez de 29 años. C. jornalero de Valdepeñas (Ciudad Real) 14-I-35.

Antecedentes familiares.-Padre de 58 años, reumático. Madre de 58 años bien. Han sido 3 hermanos y uno que nació muerto, los otros dos viven bien. Su mujer T.P. ha tenido 2 hijos, uno murió a los 6 meses no sabe de que, el otro bien.

Antecedentes personales.-Lesión supurada de hombro de la que fue operado quedando bien, a los 18 años blenorragia tratada localmente. En Septiembre de 1933 Chanero intrauretral sífilítico tratado con bismuto y neosalvarsan (7,05 grs).

Enfermedad actual.-En Marzo último con ocasión de nuevo tratamiento específico, empieza con melanodermia, seguida al mes con sensación de cansancio intenso por lo que tuvo que abandonar el trabajo, anorexia y estreñimiento intenso. El enfermo notaba que la astenia aumentaba con la exposición al sol. En Agosto del 34 serología negativa.

Exploración.-Constitución astenica. Cara, manos, pene y escroto hiperpigmentado, efelides en cara. Rivete gingival pigmentado. Raya blanca de Sergent. Ligera escoliosis de columna dorsal.

Pulmon: por percusión y auscultación normal. Corazón: bien, pulso pequeño 76. Tensión 8,5/4,5. Abdomen: bien. Pupilas bien. Reflejos papilares exaltados.

El 4-IV-35 dolorimiento difuso de abdomen. El día 6 sigue con el color, fiebre, vomitos. El día 7 se le presenta hipo y lleva 3 días sin hacer de vientre. El día 8 sigue en el mismo estado. Hay deposición. El día 9 con 40º de fiebre muere a las 9 de la noche, tranquilo y sin perder la conciencia en los últimos momentos. Orina normal.

Informe de autopsia.-Inspección exterior del cadáver.-Hiperpigmentación de piel y mucosas. Manchas pequeñas más pigmentadas diseminadas por toda la cara. Cicatriz en la región deltoidea del lado derecho. Buen estado de nutrición.

Cavidad toracica.-Adherencias pleurales en la base del pulmon derecho. Derrame sero-hemorragico en pericardio. Miocardio flacido.

Pulmones.-Nodulito calcificado del tamaño de un cañamon situado debajo de la pleura en el lobulo inferior del pulmon izquierdo. Congestion y edema muy acentuado en ambas bases pulmonares. En el vertice del lado derecho existe un nodule calcificado del tamaño de un cañamon envuelto en una capsula fibrosa.

Diverticulo esofagico pequeño situado a nivel de la bifurcacion de la traquea. Hiperplasia de amigdalas y de foliculos linfaticos de la base de la lengua. No se encuentra persistencia timica.

Cavidad abdominal.-Bazo aumentado de tamaño y congestivo. Degeneracion grasa del higado. Pancreas pequeño. Riñones congestivos. Tuberculosis fibrocaseosas de ambas capsulas suprarrenales. La capsula del lado derecho estaba completamente adherida al polo renal.

La figura 11ª corresponde al resultado obtenido con la prueba de galactosa, en un enfermo de Addison.

I. G. S. de 29 años.

En ayunas tiene una cifra inicial de glucemia de 62 mgrs %, alcanzan do el maximo de 85 mgrs a la hora de haberle dado la galactosa, no habiendo recuperado todavia la cifra inicial, a las cuatro horas fin de esta prueba.

Galactosuria de 0,28 grs.

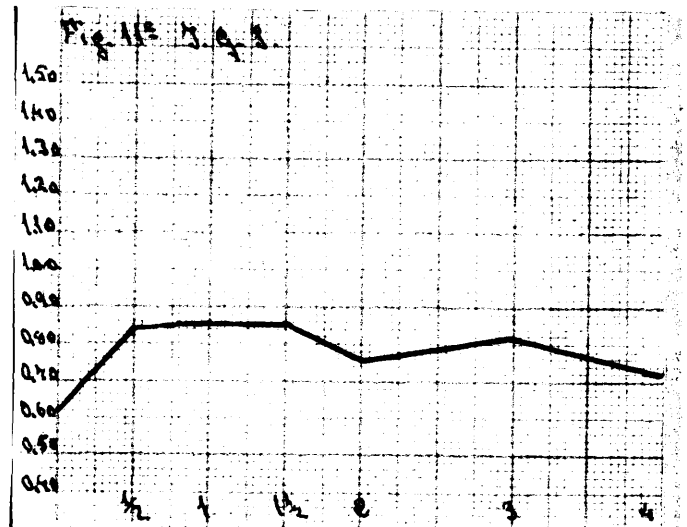


Figura 11a

Curva de galactosemia obtenida con 40 grs de galactosa en un enfermo de Addison.

María Antonia Martín y Martín de 33 años. C. s. l. de San Pedro del Arroyo (Avila). Menarqui a los 16 años 3/28 4/28.

Antecedentes familiares: Padre murió a los 72 años de bronconeumonía. Madre vive sana. 4 hijos que viven.

Antecedentes personales: Sarampión. a los 5 años paludismo que le duró un verano. Buenos embarazos y buenos partos.

Enfermedad actual: Desde Noviembre último adelgazamiento, anorexia, hipo, arcadas y vomitos biliosos. Dolor en región lumbar. Extremida. Astenia grande. Friolera. Cambio de color con lunares pequeños. Manos oscuras.

Exploración: Hábito astenico hipoplásico. Color pardo triste con gran pigmentación en cara con rafagas de pigmentos y pequeños lunares diseminados, boca muy pigmentada, lengua y mucosas y encías pigmentadas mas la superior. Manos muy pigmentadas, con hiperpigmentación del dorso de pequeñas articulaciones. Zona genitales normales. Corazón erético. Pulmon bien. Vientre bien. Tensión 10/6. Pulso 100 sincronico. Orina normal. Hematias 5080000; leucocitos 5300; hemoglobina 83 %; valor globular 0,8; Bastonados 2. Segmentados 43. Linfocitos 47. Monocitos 5. Eosinofilos 3. Curva de glucemia inicial: 0,74; a la hora 1,05 y a las dos horas 0,60.

Por radioscopia ligero velo difuso en campo pulmonar izquierdo. Corazón muy astenico. En gota.

Amelia Moreiras Rodriguez de 21 años S. s.l. de Monforte (Lugo) 6-3-
Menarquia a los 14 años 4/26 5/30.

Antecedentes familiares.-Padres viven 10 hijos viven 6 los otros mu-
rieron en la infancia.

Antecedentes personales.-Sarampion. Hace 3 años estado febril que
mes y medio.

Enfermedad actual.-Desde su proceso febril la enferma empezó a adelga-
zar y discreto oscurecimiento de piel. Desde Octubre anorexia intensa
adelgazamiento, oscurecimiento rapido de piel, no astenia. Crisis de
hipo, estreñida. Hace 15 dias neumopatia aguda febril agravandose el
cuadro.

Exploracion.-Astenica, tipo 1/2 color pardo triste con rafagas de pig-
mento y gran numero de lunares diseminados en cara, comisura bucal,
encias, labios, lengua, areolas mamarias y dorso de pequeñas articulacion
es.

Pulmon.-Funcion atenuada del lado izquierdo. Corazon;bien. Vientre;
bien. Tendinosos y pupilas bien. Tension 10/7. Pulso 120. Orina normal.
Velocidad de sedimentacion 51 mms por hora.

INTERPRETACION DE LAS EXPERIENCIAS ANTERIORES

12-En la enferma tomada como normal (convaleciente de reumatismo), obtenemos la curva representada en la figura 12, y por ella vemos que de una cifra inicial de glucemia de 96 mlgrs $\frac{1}{2}$ se eleva alcanzando el maximo de 114 mlgrs a la hora de suministrada la galactosa, habiendo recuperado ya la cifra inicial a la hora y media de haber empezado la prueba.

Este resultado, que nosotros hemos obtenido en esta enferma que tomamos como normal, es semejante al que han obtenido otros autores (Banc (223 y 230), Kahler y Machold (225), Noah (227), Jimenez Diaz y Mansera (231), etc) en sujetos normales con 40 grs de galactosa y en las mismas condiciones que nosotros la hemos hecho.

Como se vé, en esta curva el aumento de la glucemia es de 18 mlgrs

no llegando a los 30 mlgrs que tienen establecido como limite de curva normal y con la dosis de 40 grs de galactosa en los sujetos normales (Kahler y Machol (225), Neah (227)), aunque algunos admiten hasta 50 mlgr $\frac{1}{2}$, como Jimenez Diaz y Mansera (231).

Otro dato interesante de esta curva, es el haberse recuperado ya la cifra inicial a la hora y media a diferencia de lo que ocurre en los enfermos con insuficiencia hepatica.

La galactosuria es de 0,40 grs, por lo tanto dentro de los limites normales, pues como ya dejamos indicado, con la dosis de 40 grs, de galactosa hay que sustituir el criterio cualitativo por el cuantitativo, considerandose como cifras normales hasta 2 grs.

22-En un enfermo con cirrosis hipertrofica (comprobada por la autopsia hecha 5 dias despues de haberle hecho la prueba de galactosa) al que se le hizo esta prueba, para compararla con los resultados obtenidos en los enfermos de Addison, nos dió la curva representada en la

figura 2a, y por ella vemos que de una cifra inicial de glucemia de 109 mgrs %, se eleva alcanzando el maximo de 163 mgrs a la hora de haberle dado la galactosa, no habiendo recuperado todavia la cifra inicial a las 4 horas fin de esta prueba.

Este caso al que nosotros hicimos esta prueba por considerarle unicamente como enfermo con gran insuficiencia hepatica y como se pudo comprobar por el resultado de esta prueba, a pesar de que los vomitos que tuvo dicho enfermo al darle la solucion de galactosa le hizo expulsar parte de esta, haciendo esto, que no diera resultados tan marcados como señalan otros autores como tipicos de curvas de insuficiencia hepatica. Pero no obstante, ya se ve una mayor elevacion de la glucemia alcanzando a 54 mgrs %, rebasando por tanto el limite de oscilacion que hemos indicado anteriormente como normal; y sobre todo el caracter de recuperacion tardia dado como tipico de las curvas de insuficiencia hepatica por diversos autores, que

aquí no puede ser más elare, pues a las 4 horas fin de nuestra prueba todavía sigue por encima del valor inicial.

El dato de la elevación máxima de la curva de glucemia no es tan marcado aquí, probablemente por la galactosa eliminada en los vomitos.

La galactosuria es de 1.135 grs, por lo tanto no llega a la cifra de 2 grs que es la que hemos dicho que consideran la mayor parte de los autores como patológica; pero si tenemos en cuenta, que este enfermo vomitó casi la mitad de la galactosa administrada y por otra parte tenemos en cuenta que segregó 325 c.c. de orina en las 24 horas siguientes a la prueba, dato exacto, pues se le tuvo que sondar al día siguiente por no poder orinar, ya la cifra de 1,125 grs en este caso se le puede dar valor positivo de insuficiencia hepática.

3a-En los nueve enfermos de Addison estudiados con esta prueba resulta que la glucemia inicial es baja en cuatro casos, alrededor de 60 mlgrs %, y en los otros cinco casos, tenían glucemias normales mas

aproximadas al límite inferior, veanse las figuras anteriores.

Por lo expuesto se vé, que en los enfermos de Addison hay en algunos una hipoglucemia franca, en la mitad de los casos estudiados aproximadamente que por otra parte coincidían con los estados mas avanzados de la enfermedad y en la otra mitad, una glucemia normal mas bien baja; y si recordamos que en los hepaticos la mayoría de los autores Eick y Goldgruber (187), Burger (188), etc, encuentran la cifra de glucemia en ayunas baja, indicando una resistencia menor a la hipoglucemia en la insuficiencia hepatica, podría pensarse la existencia en los addisonianos de una insuficiencia hepatica sobre todo en los estados graves que es donde la hipoglucemia es mas marcada. Aunque naturalmente no tenemos que olvidar el papel normorregulador de los extractos corticales demostrado por Collazo, Puyal y Torres (52), Marañón (54), Zwemer (53), Thadea (26 y 40), Tiedman (25) y estando en esta enfermedad alterada la función de las capsulas suprarrenales podría explicarse por

esta alteracion dicha tendencia hipoglucemia.

El punto maximo de la curva se alcanza en cuatros casos a la media hora, siendo bajo en tres casos y unicamente en uno es algo elevado, pues se eleva 44 mlgrs sobre la cifra inicial. En tres casos el punto maximo de la curva se alcanza a la hora, siendo en dos bajo y en uno un poco elevado 46 mlgrs sobre la cifra inicial. En los otros dos, el punto maximo se alcanza a la hora y media y son los dos algo elevados, pues se elevan 42 mlgrs y 46 mlgrs sobre la cifra inicial.

La recuperacion del valor de la glucemia inicial, se hace en tres casos a la hora y media, en dos a las dos horas, en otros dos a las tres horas y en dos no se ha recuperado todavia a las cuatro horas fin de esta prueba. Por lo tanto de los nueve casos estudiados, en cuatro existe un retardo manifiesto de la recuperacion de la curva, pues como hemos visto, en dos casos se recupera a las tres horas y en los otros dos, todavia no se habia recuperado a las cuatro horas final

esta prueba y si por otra parte, nos fijamos que tres de estas curvas de recuperacion tardia corresponden a curvas con el punto maximo un poco elevado, persciendose por tanto a las curvas obtenidas en los enfermos de insuficiencia hepatica, podríamos pensar que en estos enfermos a quienes corresponden dichas curvas existiria un grado ligero de insuficiencia hepatica. Estos enfermos de Addison que dieron estas curvas mas elevadas y de recuperacion tardia, eran los que clinicamente se encontraban en fase mas avanzada de la enfermedad, habiendo fallecido uno de ellos al mes de haberle hecho la prueba.

Este comportamiento de los enfermos de Addison frente a la prueba de galactosa es debido probablemente, a la disminucion del glucogeno de la celula hepatica en la insuficiencia suprarrenal, disminuyendo proporcionalmente a la gravedad del caso, como han podido demostrar por metodos experimentales directos, Porges (46), Banting y Gairns (47), Pisco-Estrada (48), Leloir (49), Britton y Silvette (50),

En el estudio anatomopatológico efectuado por nosotros en algunos hígados de addisonianos, hemos podido observar una adiposis de las células hepáticas y esto nos indica, como ya lo hizo observar Rosenfeld (61) la desaparición del glucógeno de la célula hepática, siendo el acúmulo de grasas una consecuencia de la penuria del glucógeno del hígado, en cuya situación se moviliza la grasa de otros depósitos para sustituir al glucógeno en la alimentación de la célula hepática, o bien como piensan Fisher y Hooker (262), que por la disminución del glucógeno la grasa antes oculta se haga aparente.

Un hecho de observación muy interesante, es la tendencia hipoglucémica tardía de la curva que se observa en siete casos de los nueve estudiados, pues en los otros dos como ya lo hemos indicado a las cuatro horas todavía no se ha recuperado la cifra inicial. Esta tendencia hipoglucémica tardía, es semejante a la que se presenta en estos enfermos después de la curva de glucemia con glucosa y es la llamada hipoglu-

ce mia tardía, reactiva o pancreogena de los addisonianos y obesos, a que por el estímulo de la hiperglucemia anterior se produce una mayor secreción de insulina y la acción hipoglucemiante de esta no puede ser compensada por ser insuficiente la función suprarrenal y probablemente también por estar disminuido el glucógeno hepático en estos enfermos.

TABLA 18

Orina recojida expresada en c.c. con la galactosuria expresada en centigramos.						Orina total de las 24 hr.	Galactosuria total de las 24 h.
A las	2 h.	4 h.	6 h.	12 h.	24 h.		
Sujeto normal							
A. A. A.	90-30	40-10	100	200	450	880 cc.	0,40 grs
Enfermo con insuficiencia hepatica							
R. R. Y.	-	-	-	-	-	325 c.c.	1,135 grs
Enfermos de Addison.							
M. F. C.	65-20	35	100	80	80	360 c.c.	0,20 grs.
Y. G. S.	140-28	120	-	200	1200	1660 cc.	0,28 "
M. M. M.	95-20	95-8	40	-	-	-	0,28 "
G. C. J.	130-322	-	120	325	900	1475 cc.	0,322 "
P. E. J.	60-45	40	50	150	300	600 cc.	0,45 "
L. L. A.	67-50	60-15	90	130	500	847 cc.	0,65 "
R. M. O.	280-157	300	110	800	920	2410 cc.	1,575 "
T. T. M.	60-154	25-14	70	-	-	-	1,68 "
Q. E. A.	100-204	40-9	55	370	460	1025 cc.	2,13 "

GALACTOSURIA

De los nueve casos estudiados, en seis encontramos galactosuria baja oscilando entre 0,20 grs y 0,65 grs, en dos encontramos una galactosuria de 1,575 grs y de 1,680 grs por lo tanto algo elevadas pero dentro de la cifra normal que ya hemos señalado anteriormente que es la de dos gramos y solo encontramos un caso que rebasa dicha cifra ligeramente, alcanzando la galactosuria a 2,13 grs y por lo tanto casi se la puede considerar como normal.

Podría pensarse, que debido a la deshidratación que presentan los addisonianos estaría disminuida la galactosuria, pero tenido este en cuenta hemos comprobado que la diuresis se hace aproximadamente como en el caso normal, vease la tabla.

Por lo tanto del estudio de la galactosuria en los enfermos de Addi

son despues de administrarle 40 grs de galactosa se deduce que la galactosuria es normal en todos ellos, encontrando en tres casos galactosuria algo elevada pero dentro del limite normal, que podrian indicar esa disminucion del glucogeno de la celula hepatica que hemos citade mas arriba, pero sin demostrarnos una insuficiencia hepatica verdadera.

TABLA 2ª

BILIRRUBINEMIA

Sujeto normal	Segun la reaccion de Rijmans van den Bergh con modificaciones de Tanhauser y Andersen y calculo de dilucion. Reaccion indirecta 0,20 mgrs	Segun el indice icteric.
A. A. A.		6
Insuficiencia hepatica R. K. Y.	Reaccion directa con reaccion zonal positiva 5,94 mgrs	88
Enfermos de Addison M. A. M. N. L. A. Q. E. A. M. H. M. T. T. M. A. M. R. E. M. O. P. E. J. C. C. J. I. G. S. M. F. C.	Reaccion indirecta 0,25 mg. id. id. 0,60 " id. id. 0,60 " id. id. 0,60 " id. id. 0,65 " id. id. 0,75 " id. id. 0,86 " id. id. 1,28 " id. id. 1,32 " id. id. 1,33 " id. id. 1,35 "	5 8 10 8 12 10 10 8 8 12 12

BILIRRUBINEMIA EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON.

Otro de los estudios que hemos hecho, para conocer el estado funcional del hígado en los enfermos de Addison ha sido el estudio de la bilirrubinemia para lo cual hemos empleado dos métodos que como dejamos ya dicho nos han parecido los mas exactos:

El de Hijmans, Van den Berg, con la modificación de Tanhauser y Andersen y cálculo del factor de dilución; y el de Meulengraht o Índice Ictérico.

Con el primero las cifras dadas como normales oscilan de 0,20 a 0,75mgrs por cien c.c.

Habiendo obtenido nosotros como puede verse en la tabla segunda, en el sujeto normal reacción indirecta y 0,20 mgrs. por 100 c.c. en el enfermo con insuficiencia hepática, reacción directa con reacción zonal positiva y 5,94 mgrs. por 100 c.c.; y en los ánce en-

fermos de Addison, en todos reacción indirecta y de 0,25 mgrs. a 1,33 mgrs. por cien e.o. Encontrándose por lo tanto en seis casos en el límite superior de lo normal y en los otros 5 algo elevado.

Con el índice icterico hemos obtenido semejantes resultados, considerándose como normales, índices ictericos de 4 á 8 e incluso de 10 según diversos autores.

Habiendo obtenido nosotros, en el sujeto normal un índice icterico de 6; en el enfermo de insuficiencia hepática un índice icterico de 88; y en los 11 enfermos de Addison oscilaba el índice icterico de 5 á 12. Encontrándose por lo tanto con este método unos resultados análogos a los encontrados por el método anterior, y viéndose por tanto una ligera hipercolema, en estos enfermos, demostrativa de una insuficiencia hepática lágera.

TABLA 3a.			
Sujeto normal	Urobilinuria	Sales biliares	Pigmentos
A. A. A.	Negativa	Negativa	Negativa
Enfermo de Insuficiencia hepática			
H. R. Y.	Debilitante positiva	Negativa	Abundantes
Enfermos de Addison			
Y. G. S.	Negativa	Negativa	Negativa
M. F. C.	id.	id.	id.
M. A. M.	id.	id.	id.
P. E. J.	id.	id.	id.
A. M.	id.	id.	id.
L. L. A.	Debilitante positiva	id.	id.
T. T. M.	id.	id.	id.
M. H. H.	id.	id.	id.
C. C. J.	id.	Positiva	id.
R. M. O.	Positiva	Negativa	id.
C. E. A.	Fuertemente positiva	Positiva	id.

**UROBILINURIA, SALES BILIARES, Y PIGMENTOS BILIARES
EN LA ORINA DE LOS ENFERMOS DE ADDISON.**

Otro de los estudios que hemos hecho, para ver el estado funcional del hígado en los enfermos de Addison, es la investigación de la urobilina, sales biliares y pigmentos biliares en la orina. Empleando para la urobilina el método de Grimbert, para las sales biliares la reacción de Hay y de Pettenkofer y para los pigmentos biliares la reacción de Gmelin y de Grimbert, descritas anteriormente obteniendo los resultados siguientes:

Como se vé, por los resultados expuestos en la tabla 3ª en el su jeto normal (convaleciente de reumatismo) tanto la urobilina como las sales biliares y los pigmentos, no se presentan en la orina.

En el enfermo de insuficiencia hepática, la orina investigada con el método de Grimbert, da una ligera fluorescencia verde que nos in-

dica que existe una pequeña cantidad de urobilina, las sales biliares no existen, pero los pigmentos biliares se encuentran en cantidad muy abundante. Indicándonos tanto la urobilinuria como los pigmentos biliares en la orina que existe una retención de éstos en la sangre, y el no presentarse las sales biliares en la orina, nos demuestra que esta retención es debida, por insuficiencia hepática y no por obstrucción de las vías biliares.

En los 11 enfermos de Addison estudiados, hemos encontrado: en 5, urobilinuria negativa, en otros 4 una ligera fluorescencia verde, que la señalamos en la tabla como debilmente positiva, en uno fluorescencia bien manifiesta, que la señalamos en la tabla como positiva y en otro una fluorescencia verde muy intensa, que la señalamos como fuertemente positiva.

Las sales biliares, en los 11 enfermos investigados, han sido negativos los resultados en 9 casos y positivos en dos.

Los pigmentos biliares, han sido negativos en los 11 casos.

¿Como interpretar estos resultados?

Los pigmentos biliares tienen un dintel de excreción renal, por lo que para que aparezcan en la orina tienen que rebasar dicho nivel y por lo tanto presentarse en la sangre en una proporción bastante elevada y como ya hemos visto por los resultados obtenidos en estos enfermos al determinarles la bilirrubinemia, ésta no es muy elevada y por lo tanto al no rebasar dicho dintel, hace que nosotros no observemos dichos pigmentos en la orina de estos enfermos.

La urobilinuria, que como hemos señalado es positiva en 6 casos de los estudiados que llegan a 11 casos, nos indicaría una ligera retención de bilirrubina (que por otra parte hemos comprobado, en los estudios de bilirrubinemia expuestos anteriormente) manifestando una insuficiencia hepática ligera.

En el mismo sentido hablan, los dos casos en que se han encontrado sales biliares en la orina de los 11 casos examinados.

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO DEL HIGADO EN LOS ADDISONIANOS.

Siendo la enfermedad de Addison, en la mayor parte de los casos debida a una localización de la tuberculosis en las cápsulas suprarrenales con destrucción gaseosa de las mismas, como se ha podido demostrar en las autopsias, hechas por diferentes autores, y en los tres casos que exponemos a continuación, sin lugar a duda, pues todos tenían focos caseosos en las cápsulas suprarrenales, en ambas en unos casos, y en otro en una sola, pero teniendo la otra igualmente invadida con lesiones antiguas, fibrosas e induradas, por lo que quedaba el tejido de dichas cápsulas suprarrenales, casi desaparecido por completo.

También se encontraron lesiones macroscópicas en otros órganos como en el pulmón, que en uno de ellos, presentaba un foco calcificado en el lóbulo inferior izquierdo y en otros casos lesiones fibro-caseosas en vértice pulmonar.

Nosotros al hacer el estudio anatómopatológico del hígado en estos enfermos hemos de tener en cuenta su etiología y recordar, que así como en las lesiones de tuberculosis pulmonar y en las de localización intestinal éste se encontraba invadido en el 50 al 80%, por múltiples tubérculos miliares, unas veces visibles a simple vista e ayudados por una lupa y otras veces sólo visibles al microscopio y a veces sólo después de haber observado muchos campos en diferentes cortes. (H. Duerck, (264) Fischer (265) Beneke y Lorents), así también en los adisonianos puede el hígado estar invadido por dichos tubérculos a pesar de no verse a simple vista ni en la periferia ni al corte del hígado dichas formaciones proliferativas, por lo que investigaremos cuidadosamente al microscopio, si hay en los cortes de hígado los elementos característicos de estos tubérculos, es decir, las células gigantes y las células epitelioides. Estos tubérculos miliares se localizan de preferencia en el conectivo perilobulillar,

pero tambien pueden presentarse en el interior de los lobulillos. Cuando estos son muy abundantes, pueden producir una degeneración amiloidea, adiposa o una cirrosis por producir una reacción fibrosa. En el parénquima hepático, se ve que hay cierta dificultad para la formación del tubérculo, por eso no son tan frecuentes (Baumgarten, Zehden, Kockel (266)). Estos tubérculos se localizan muy principalmente en los espacios triangulares vasculares que quedan entre los lobulillos y por debajo de la cápsula de Glisson. La diseminación, se hace por vía arterial, en la tuberculosis miliar aguda y en procesos crónicos por vía porto-venosa (Pertik, Beneke, Quinck, Hoppe-Seyler[267]) Pero sin embargo, nunca se han observado obstrucciones de los vasos por infarto.

Las células epitelioides, proceden para unos de las células del retículo endotelial y para otros de las células histiocitarias emigratorias y según otros, procederían de los fibroblastos.

Para otros, estas células llamadas epitelioideas, no serían verdaderas células epitelioideas, sino que serían células hepáticas, leucocitos, o linfocitos mas o menos alterados que tomarían formas parecidas a las epitelioideas, pero que se distinguirían por una tinción mas débil, en contra de la opinión de Schleussing (268). También pueden proceder de las células de las paredes vasculares, sobre todo en los casos en que éstos tubérculos ocupan los espacios vasculares.

También es interesante un estudio del tejido conjuntivo, en unos está destruído, en otros se encuentra solamente desfilado, y en otros se encuentra una abundante proliferación formando alrededor del tubérculo una verdadera cápsula. Esta cápsula se presenta a veces en los tubérculos interacinosos, pero en los periportales no se observa.

La destrucción que se observa del parénquima hepático al nivel de los tubérculos, se produce según unos por acción específica de la toxina del bacilo de Koch, y según otros, por trastornos de la circula-

ción debido a la proliferación, que haría a ésta insuficiente.

Otra forma de tuberculosis que puede presentarse en el hígado, es la nodular, llamada también de los conductos biliares, muestra nódulos como guisantes o mayores, caseificados en el centro, con pequeñas cavernas; la propagación se hace por los conductos biliares. Raramente la tuberculosis hepática, toma la forma de grandes conglomerados, parecidos a tumores, del tamaño del puño o mayores, únicos o muy poco numerosos.

Resultados de nuestras investigaciones.-En las autopsias de los dos casos que hemos tenido ocasión de observar, se encontraba un hígado grande y con degeneración grasa.

Del estudio histológico de preparaciones de estos hígados y de otro que se conservaba en este Instituto, se encuentra: en algunos focos como se vé, en la microfotografía la, una degeneración grasa localizada de preferencia en la parte periportal del lobulillo, y esta localizaci-

on sería para Rossier (269), debida a la fragilidad de los elementos de esta zona por su funcionamiento permanente.

Se encuentra también dilatación de los vasos, especialmente de los del tejido interlobular, en cuyas paredes se ven acúmulos de células de tipo epitelial formando cordones más o menos largos como aparece en la microfotografía 2ª, que con el método de Rio-Hortega se ve que se encuentran entre las fibras colágenas separándolas.

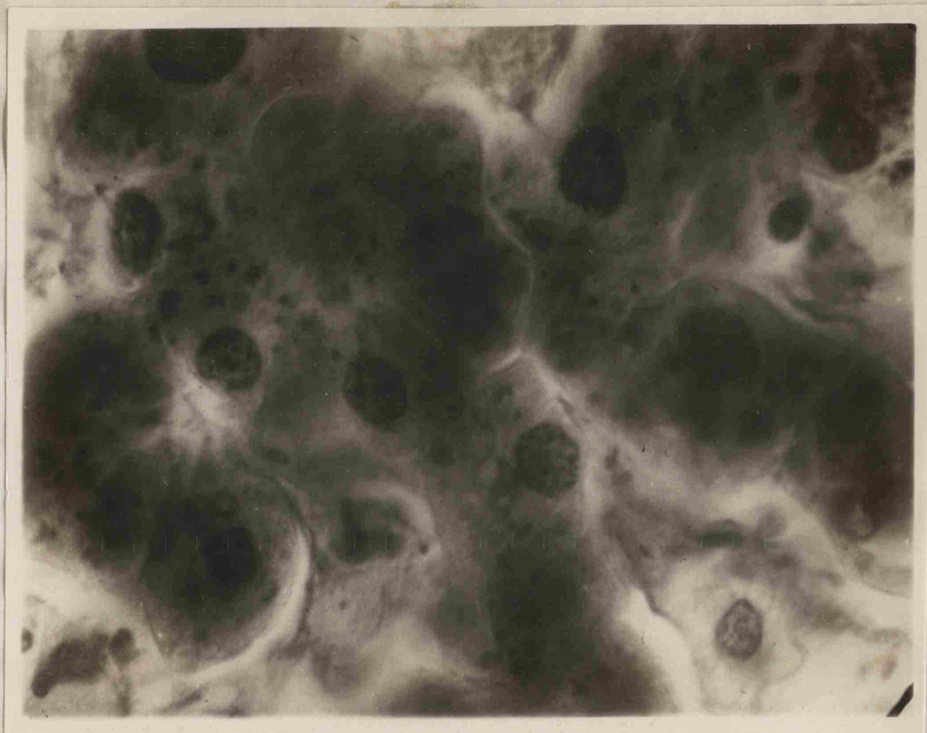
Además hemos visto, unas células gigantes como las de los cuerpos extraños, que a veces parecen corresponder a una localización perivascular. En la microfotografía 3ª presentamos una de estas células gigantes.

Estas células gigantes pudieran ser de naturaleza tuberculosa (células de Langhans), pero morfológicamente difieren bastante. Para compararlas con ellas presentamos una célula gigante típica de Langhans en la microfotografía 4ª que procede de un hígado de un enfermo con granuloma.

Por último presentamos una microfotografía 5a, en la que se vé un foco de necrosis, que en las preparaciones teñidas con Rio-Hortega, está en vías de organizacion.

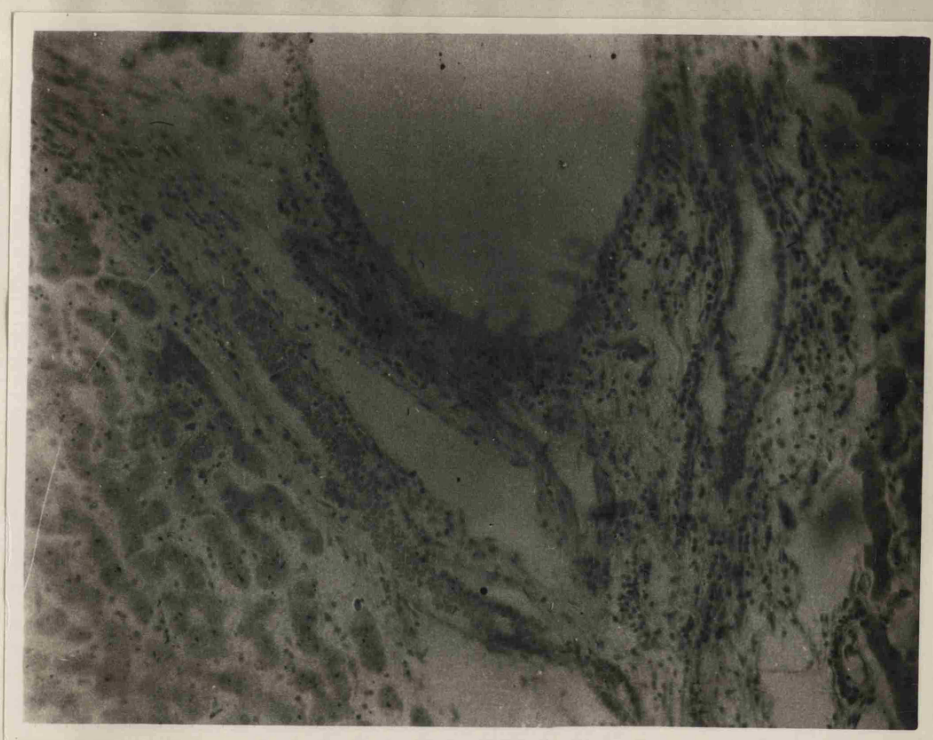
Como todavia son pocos casos los que tenemos estudiados, dejamos para mas adelante, el sacar conclusiones de estos estudios.

Estas microfotografias, han sido hechas por Ruth Gröiser y el Dr. Morata, manifestandoles desde aqui mi agradecimiento.



Microfotografía 1a.

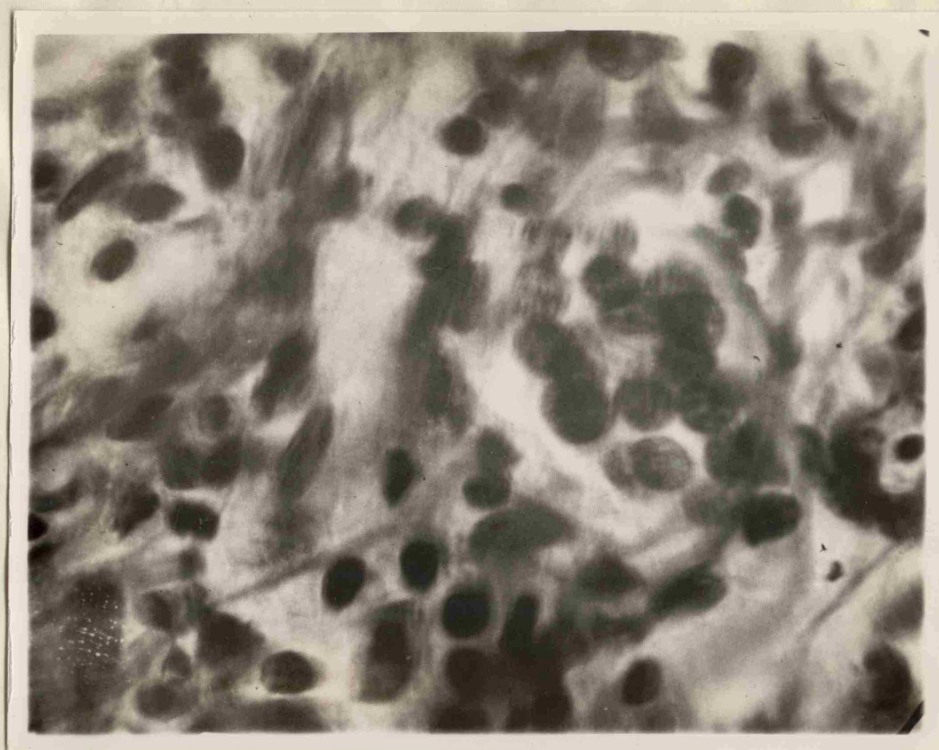
Zona de degeneración grasa. Por Rio-Hortega-Sudan



Microfotografía 2ª

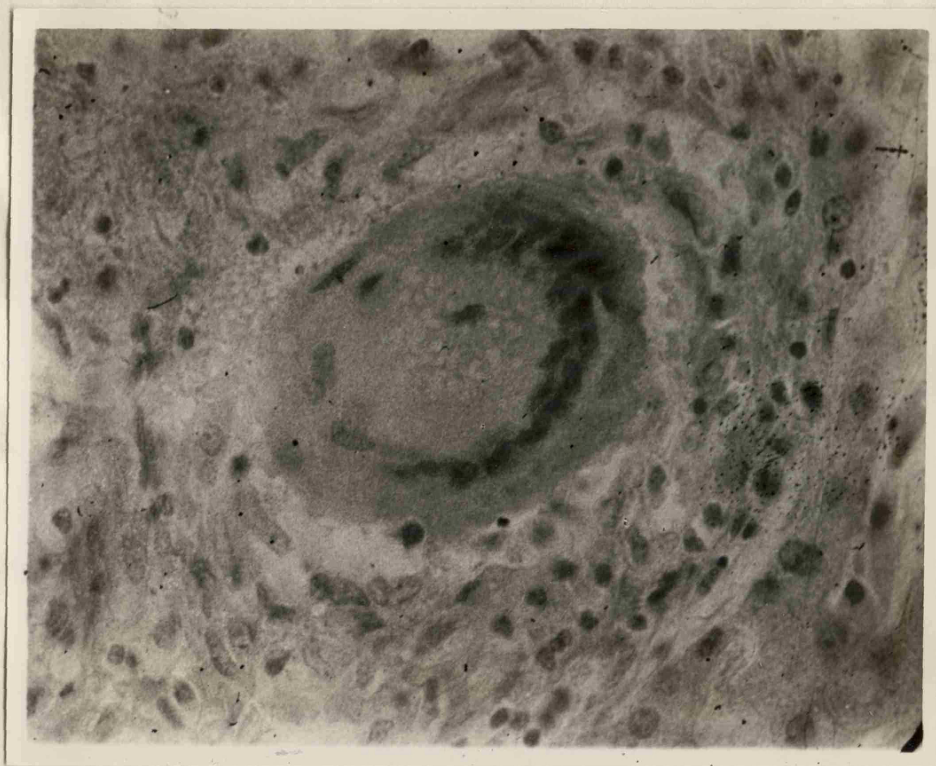
Acúmulos de células de tipo epitelial formando cordones perivasculares.

Hematoxilina-eosina.



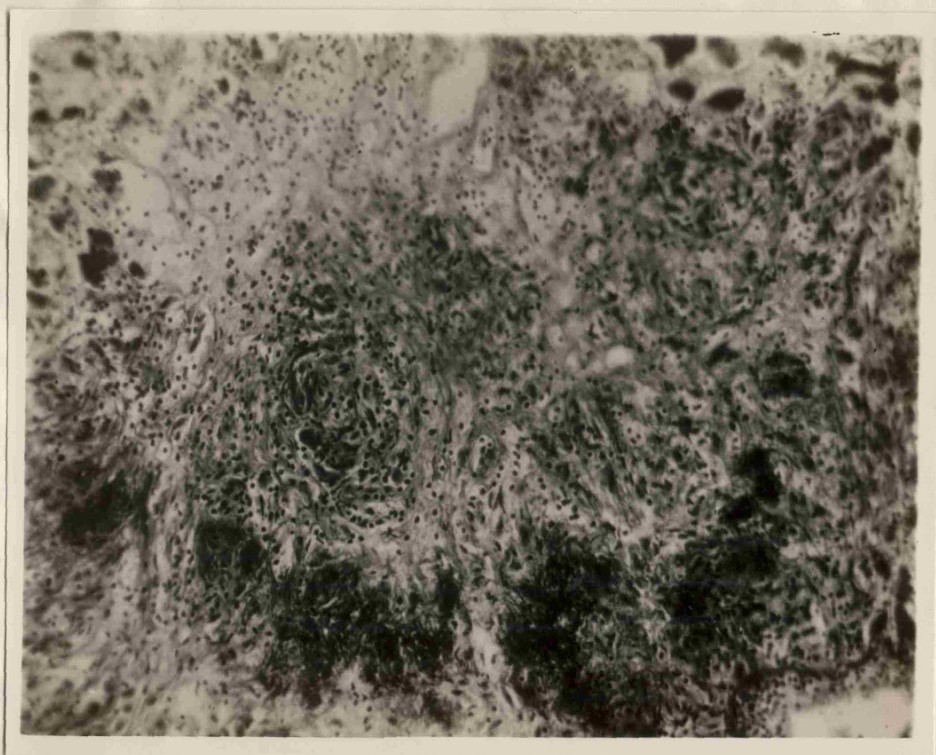
Microfotografía 3a

Celula gigante observada en una preparacion correspondiente a uno de nuestros casos de Addison. Rio-Hortega sin coloracion de contraste.



Microfotografía 4a

Celula gigante de Langhans tipica. En una preparacion correspondiente a un higado de un enfermo de granulia. Hematoxilina-eosina.



Microfotografía 5a

Foco necrótico. Rio-Hortega y contraste con picrorubina.

CONCLUSIONES

1º-La hipoglucemia que presentan los adisonianos, sobre todo en las fases graves, nos hacen pensar en una insuficiencia hepática, dado el papel regulador de la glucemia que tiene el hígado.

2º-El resultado de las pruebas de galactosa, en estos enfermos, siendo en algunos (los mas graves) algo elevada y de recuperación tardía su glucemia, nos indica la existencia en los casos mas avanzados de una ligera insuficiencia hepática.

3º-La hipoglucemia tardía o pancreogena, que presentan los adisonianos despues de la prueba de galactosa, nos indicaría un predominio del sistema insular y probablemente también debida a la disminución del glucógeno hepático y a la falta de la hormona cortical.

49-La galactosuria, es escasa en casi todos, unicamente es algo elevada en tres de ellos. Por lo tanto, por ella no podemos inclinarnos muy en favor de esa ligera insuficiencia hepatica, de que venimos hablando por los resultados anteriores.

59-Con el estudio de la bilirrubinemia, encontramos una ligera hipercolemia, que hablaria en favor de una ligera insuficiencia hepatica.

69-Los pigmentos biliares en orina, son negativos, pero ya sabemos que para que se eliminen estos por la orina, tienen que rebasar cierta cifra en la sangre, pues son de las sustancias que tienen dintel para su eliminacion por el riñon.

79-La urobilinuria, es positiva en seis casos, lo que habla en favor de que exista insuficiencia hepatica en estos enfermos.

89-En el mismo sentido hablan los dos casos en que se han encontrado sales biliares en la orina de los once examinados.

99-El estudio anatomopatológico efectuado por nosotros en tres higados

de addisonianos, nos ha mostrado la existencia de una adiposis en las celulas hepaticas, signo de la desaparicion del glucogeno de la celula.

10a-Por otra parte, en la insuficiencia suprarrenal experimental, se ha podido demostrar esta disminucion del glucogeno hepatico.

11a-Por lo tanto, este grado ligero de insuficiencia hepatica, que presentan (como nos lo demuestra el resultado de las pruebas anteriores) los enfermos de Addison, especialmente los graves, lo atribuimos nosotros a la disminucion del glucogeno de la celula hepatica, debido a la alteracion del metabolismo hidrocarbonado, que se presenta en esta enfermedad, principalmente a la alteracion de la glucogenia endogena, en cuya funcion como se ha demostrado en este Instituto, juega tan importante papel la hormona cortical favoreciendo la resintesis lactica y por lo tanto la regularizacion de todo el metabolismo hidrocarbonado.

Alvaro Ferraz

BIBLIOGRAFIA

- 1 Porges: **Über Hypoglykämie bei Morbus Addison sowie bei Nebennierenlosen Hunden** 1910, t. 69, pag 341.
- 2 Bernstein: **Über die Blutzuckergerhalt bei Addison krankheit.** Ber. klin. Woch. 1911, pag 1794.
- 3 Grote: **Blutzucker und. Dietotherapie bei M. Addison; impreso aparte del M. med. Woch.** 1916.
- 4 Purjesz: **Blutzuckergerhalt unter norm. und pathol. Zustände.** W. kl. Woch. 1931. pag 1420.
- 5 Okubo: **Cit. sub. (14).**
- 6 Bauer: **Innere Sekretion.** 1927.
- 7 Marañón, Carrasco y Soler: **Sobre la glucemia en la enfermedad de Addison.** Bol.Soc.Esp.Biol., Noviembre 1923.

- 8 Marañon: Libro homenaje a Marañon. Madrid. 1929. pag 1145.
- 9 Shirokauer: Zum Zuckerstoffwehssel bei Addisons-Cheerkrankheit.
Berl. kl. Woeh. 1911, num. 33, pag 1505.
- 10 Mauthner: Protrahierter Morbus Addison. Wien. kl. Woeh. 1912, pag 85
- 11 Dorner: Beitr, z. Zuckerbest. im Blute. Z.f.kl. Med. 1914, t. 79,
pag 287.
- 12 Gyotoku y Momose: Stoffweehsselstudien an 4 fallen von Morbus
Addison. Mitteil. Med. Fakult. Tokyo. 1922, t 30 pag 1.
- 13 Brocoyer: Blutsucker bei Morbus Addison. Deut. m. Woeh. 1914, pag 1562
- 14 Sakaguchy y Katayama: Ub. den Blutsuekergeh. bei Addisons-cherkran
&. Mitt. Med. Fak. Tokyo. 1919. t. 23.
- 15 C. Jimenez Diaz y J. Mansera: Anales de la clinica del profesor
C. Jimenez Diaz t. 1. pag 177.
- 16 Neumann: Z. Addison Krankheit. M. m. Woeh. 1916, pag 488.
- 17 Rowntree: Studies in Addison's disease. J. of. A. med. Asot. 1925,
t. 84 num 5, pag 372.

- 18 Zondeck: Die Krankheiten der Endokrinen Drüsen. Segunda edición, 1926.
- 19 Ehrmann y Dinkin: Klinische Pathol. der Nebennieren; en el Hab. d. inn. Sekr. de Hirsch. T. 30, segunda entrega, 1927.
- 20 Rolly y Oppermann: Blutzuck. b. u. Krank. VI. Mitteil. Bioch. Zeit. 1913, t. 48, pag 474.
- 21 Rosenow y Jaguttis; Blutzucker b. Addisonischer Krankheit und seinebeeinfl. d. Adrenalin. Klin. Woch. 1922, pag 358.
- 22 Forschbach y Severin; Kohlenhir, stoffweh, und endokriner Krank. Arch. f. exp. Pathol u. Pharm. 1914, t. 75, pag 168.
- 23 Mraňon: Presse Medicale. 1926.
- 24 Ueber: Mediz. Klinik. Enero 1928.
- 25 Tiemann Verh. der Deutsch. Gesell. f. inn. Med. 46 Kongress. Wiesbaden 1934. 360.
- 26 Thadea: Klin. Woch. N 1935. 14. 295.

- 27 Wadi; Klin. Woch. 1928. 7. 2107.
- 28 Pico-Estrada; C. R. de la Soc. de Biol. 1927. 96.
- 29 Swingle; Amer. Journ. of. Physiol. 1926. 27. 79.
- 30 Geiger y Szistes; Arch. f. exp. Pathol. Med. Pharmak. 1926. 119.
- 31 Marañon y Benitez; Med. Ibera 1932. 2. 194.
- 32 Collazo y Puyal; Klin. Woch. 1932. 11. 1947.
- 33 L. Hernandez; En prensa.
- 34 Billheimer; D.A.f.kl. Md. 136, 1/2, 1921
- 35 Jimenez Diaz, Mancera y Roldan; Med. Ibera. num. 679, 1930.
- 36 Jimenez Diaz, Camps, Lopez Ruiz y Vivanco; Arch. Med. Cir. y Esp. 1934
- 37 Brentano; Zeitsch. f. Klin. Med. 1932. 120. 249.
- 38 Marañon, Collazo, Barbudo y Hernandez; En prensa.
- 39 Collazo y Barbudo; Arch. Med. Cir. y Esp. 1933. 642.
- 40 Thaddea; Zeitsch. f. ges. Exp. Med. 1935. 95. 600.
- 41 De Flora; Riforma Med. 1934. 4.

- 42 Marañón, Collazo y Cruz; Med. Ibera. 1934. 885.
- 43 Collazo, I. Torres y Barbudo; Arch. Med. Cirg. y Esp. 1934. 682.
- 44 Dambrosi; Tesis de Medicina. Buenos Aires. 1933.
- 45 Moschini; Comp. Rend. Sec. Biol. 1934. 115. 215 y 218.
- 46 Porges; Zeitschr. Klin. Med. 1909. 49. 341.
- 47 Banting y Cairns; Amer. Jour. Physiol. 1926. 77. 100.
- 48 Pico-Estrada; Santa Fe Medico. 1926. 1. 227.
- 49 Leloir; Tesis Doctoral. Buenos Aires. 1934.
- 50 Britton y Silvette; Amer Jour. Physiol. 1932. 100. 693.
- 51 Simonet y Regnier; Bull. Sec. Chim. Biol. 1932. 14. 614.
- 52 Collazo y Puyal y Torres; Arch. Med. Cir. y Esp. 1933. 632.
- 53 Zwemer; Endocrinologie. 1931. 15. 382.
- 54 Marañón; Bruxelles Med. 1932. 13. 203.
- 55 Goldzieher; Endocrinologie. 1932. 16. 20. y Klin. Woch. 1928. 7. 11.
- 56 Bauer y Buttu; Zeitsch. f. Klin. Med. 1932. 122. 601.

- 57 Baena: Anales de Med. Int. (En prensa).
- 58 Indovina: Biochem. Z. 1933. 267. 383.
- 59 Porack y Chabanier: Comp. Rend. Soc. Biol. 1914. 77. 440.
- 60 Marsall y Davis: Jour. Pharm. and. Exp. Therap. 1916. 8. 525.
- 61 Rogoff y Stewart: Am. Jour. Physiol. 1926. 78. 711.
- 62 Harrop, Pfiffner, Weinstein y Swingle: Science. 1931. 73. 687.
- 63 Hartman; Mac Arthur y Mc Donald: Am. Jour. Physiol. 1927. 81. 244.
- 64 Zwemer: Anat. Rec. 1924. 29. 103. Proc. Soc. Exp. Med. and Bio. 1925. 23. 31.
- 65 Harrop y Weinstein: Jour. Exp. Med. 1933. 57. 305.
- 66 Lukas: Am. Jour. Physiol. 1926. 77. 114.
- 67 Stubert y Lang: Verhand. Deutsch. Gessellb. inn. Med. 1931. 417.
- 68 Hasting y Compere: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1931. 28. 376.
- 69 Simpson: Quart. J. Med. 1932. 1. 99.
- 70 Smith: Guy's Hop. Rep. 1897. 54. 229.
- 71 Rowntree y Snell: Mayo Clinic Monographs. Mayo 1931.

- 72 Benhan, Fisher, Moore y Thurger: Lancet. 1932. 1. 125.
- 73 Ustimowitsch: Resichte. n. d. Verhandl. d. k. Sachsischen Gesellsch.
sur. Leipzig. Math. phys. Cl. 22. p. 430. (1870).
- 74 Bavier y Shevky: Am. Jour. Physiol. 1919. 50. 191.
- 75 Patschkow y Krassnow: Flugers Archiv. 1928. 220. 44.
- 76 Kojima: Tohoku Jour. Exp. Med. 1929. 13. 237.
- 77 Wolf y Thacher: Cit. En Tratado de las enfermedades de las glandulas
de secrecion interna de W. Falta Barcelona 1930.
- 78 Marañon, Fernandez Cruz y Collazo: Med. Ibera. 1934. 885.
- 79 Meyer (E. Ch.): Arch. Klin. Med., 1920. 134. 219.
- 80 Hann A y Schafer: Ztschr. f. Biol., 1924. 80. 195.
- 81 Blum, Crabar y van Coulaert: Am. de Med. 1929. 25. 34.
- 82 Hartman y Darrouz: Jour. Clin. Inv. 1929. 6. 172.
- 83 Hartman, Brownell y Lockwood: Endocrin. 1932. 5. 521.
- 84 Chauffard, Laroche y Grigant: Comp. Rend. Soc. Biol. 1911. 70. 20. 70. 108.
y 530.

- 85 Chauffard, Richet y Grigaut; Comp. Rend. Soc. Biol. 1911. 70. 276. 317.
- 86 Grigaut.-Le cycle de la cholesterinemie. These Paris, 1913.
- 87 Landau.-Die Nebennierenrinde. Jena, 1915.
- 88 Reiss.- Endokrinologie, 1930-7-1.
- 89 Baumann y Holly; Jour. Biol. Chem. 1923. 55. 457.
- 90 Joelson y Shorr; Arch. Int. Med. 1924. 24. 841.
- 91 Waeker y Hueck; Arch. Exp. Path. 1913. 71.
- 92 Rotschil; Beitrag. path. Anat. u. allg. Path. 1915. 60. 39.
- 93 Hueck, Werner y Waeker; Biochem. Z. 1919. 103. 84.
- 94 Viale y Bruno; Comp. Rend. Soc. Biol. 1927. 21.
- 95 Solokoff; Endokrins 1932. 10. 145.
- 96 Morroe; Anales del Serv. Med Int. Hosp. Gen. Madrid. 1927. 28.
- 97 Reiss; Jour. Physiol. 1932. 75. 34.
- 98 Silverstein y Weinstein; y Gottdenker; Zeit. geenn. Exp. Med. 1932. 81.

- 99 Feigl: Biochem. Z. 1918. 86.
- 100 Epstein y Laude: Arch. Int. Med. 1922. 30.
- 101 Cionini: Minerva. Med. 1932. 2. 605.
- 102 Manke: Deut. Archif. f. Klin. Med. 1931. 170.
- 103 Marañon y Soler: Bol. Soc. Esp. Biol. 1923. 10. 183.
- 104 Marañon: Anal. Med. Int. 1932. 1. 305.
- 105 Marañon: Journées médicales de Bruxelles. Bruxelles Médical, 1932.
- 106 Harrop, Swingle et Pfiffner.- Journ. of. Biol. chem., 1931-92-56.
- 107 Greene, Swingle, Rowntree et Pfiffner.- Amer. jour. of. med. Sc., 1932-183-1
- 108 Kohno.-Folia endocr. japon., 1927-9-46.
- 109 Schmitz et Milbradt.-Zeits. ges. exper. Med. 1929-68-393.
- 110 Schmitz et Kuhnau.-Biochem. Zeits., 1933-259-301.
- 111 Reiss y Herzog: Endokrin. 1932. 10. 401.
- 112 Morros) Med. Ibera. 1932. 354.
- 113 Marañon, Collazo y Torres: Anal. Med. Int. 1934. 3. 605.

- 114 Collazo, Marañón, Gaetan y Roda: Anal. Med. Int. 1934. 3. 507.
- 115 Fiandaca: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1933. 8. 16371.
- 116 Marañón: Anales de Med. Int. 1932. 1. 305.
- 117 Bernhardt y Simpson: Klin. Wochens. 1932. 11. 2069.
- 118 Baird y Albright: Archiv. Int. Med. 1932. 50. 394.
- 119 Marañón y Collazo: Rev. Franc. d'Endocrinologie. 1935. 13. 1.
- 120 Bernhardt: 46. Congr. der Deutsch. Ges. f. Inn. Med. 9. IV. 1934, Wien
baden.
- 121 Marañón.-Conférence á la Faculté de Médecine de Paris, 6 nov. 1932.
- 122 Conti: End. e Pat. Const. 1934. 9. 117.
- 123 Viale: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1927. 2. 54.
- 124 Cronchi: Monit. de End. 1934. 4. 302.
- 125 Bruno: Munch. Med. Wrsch. 1902.
- 126 Forsterling: Inaugural Dissert. Berlin. 1898.
- 127 Notnhagel: Cit. de Bittorf. en die Pathologie der Nebennieren und d.
Morbus Addisoni. Jena. 1908.

- 128 Sanchez Rodriguez y Barbudo; Valor terapeutico de los extractos de
corteza suprarrenal (En prensa).
- 129 Pico-Estrada; Comp. Rend. Soc. Biol. 1926. 95. 1378.
- 130 Baumann y Kurland; J. of. Biol. Chem. 1927. 71. 281.
- 131 Wiman y Suden; Amer. J. Physiol. 1930. 94. 579.
- 132 Jimenez Diaz; Anales de la clinica del prof. J. Diaz. 1931.
- 133 Valdecasa; Los trat. Actuales. 1931. 72. 577.
- 134 Marañon, Collazo, Barbudo y Torres; Arch. Med. Cir. Esp. 1934. 689. 893.
- 135 Collazo, Torres y Barbudo; Arch. Med. Cir. y Esp. 1934. 682.
- 136 Loeb; Science. 1932. 420. 76. y Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1933. 30. 801
- 137 Harrop, Weinstein, Seffer y Trescher; Jour. Am. Med. Ass. 1934. 100. 1850.
- 138 Harrop, Seffer, Ellsworth y Trescher; Jour. of. Exp. Med. 1933. 58. 17.
- 139 Howel; Lancet. 1934. 116.
- 140 Gordon Sears; Lancet. 1934. Mayo. 950.
- 141 Hagedorn y Jensen; Bioch. Zeits., t. 135, pag 46. 1923.

- 142 Causse Bonnans; *Ronchese L. Analyse des Urines*. Paris 1930 pag 246
- 143 Gilbert, Posternack y Herscher; *G.R. de la S. de Biol.* 1903. 55. 53
- 144 Hayen; Cit. por Urrutia en su libro *enfermedades del higado y pancreas* 1923. Madrid pag. 26.
- 145 Herscher; En "*Les maladies du foies et leur traitement*" de Gilbert, etc., Paris 1910, 98.
- 146 Botzian; *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medi.u Chir.T.* 32 1920
- 147 Farahaugh y Medes; *J. Of lab. a. cl. Med.* 1929. 14. 681.
- 148 Hijmans van den Bergh; *Presse Medicale*. Num.45. 1921. *Der Gallenfarbstoff. im Blut.* Leipzig-Leyden 1918
- 149 Proecher; Cit. por Urrutia (6).
- 150 Herzfeld; *D. A. f. kl. Med.* 1922. 130. 306.
- 151 Brulé, Gar an y Weissmann; *G.R.de la S.de Biol.* 1925. 92. 1216.; 1923 89.144.

- 152 Feigl und Querner: Zschr. f. d. ges. exper. Med. 1919. 9. 133
- 153 Lepenne: D. Arch. f. Klin. M. 1920. 132. 96 und 1921. 135. 79.
- 154 Schiff y Eliasberg: Cit por Urrutia (6).
- 155 Blankenhorn: I. of. exp. Med. 1927. 45. 175.
- 156 Fouchet: J. de Pharm. et de Chim. 1918. 18. 44.
- 157 Kapsinow: J. of am. med. Ass. 1924. 82. 687.
- 158 Muller: Verh. d. deut. Ges. f. inn. Med. 1931. 12. 393.
- 159 Muller und Engel: Kl. Woch. 1930. 9. 2304.
- 160 Herzfeld: D. A. f. Kl. Med. 1922. 130. 306.
- 161 Mogens.- The Lancet.-1929-2-1187.
- 162 Smoiva.-Kl. Woch.-1923-2-1410.
- 163 J. Diaz y L. Lorente : Anales de la clinica del Prof. J. Diaz. 1934.
- 164 Meulengracht.-D. Arch. f. Kl. Med.-1920-132-285-y 1921-137-38
- 165 Murphy.-Bost. med. a surg. J.-1926-7-297.
- 166 Davis.-Am. J. Med. Sc.-1926-172-848.

- 167 Bennheim.- J.of. med. Ass.-1924-82-291.
- 168 Barrows.; Am. J. med. Sc. 1925. 69. 583.
- 169 Hubbard and Allison.-Proc. S. exp. Biol. a. Med. 1929. 26. 438.
- 170 Davis and Dodds; J. of. exp. Med. 1927. 8316.
- 171 Milroy; The Lanc. 1929. 11189.
- 172 Elton; J. of. lab. a. cl. Med. 1931. 17. 1.
- 173 Manne; Sur. gin. a. obst. 1922. 34. 752.
- 174 Tanhauser und Andersen; D. A. f. Kl. Med. 1921. 137. 179.
- 175 B. Varela-Fuentes y P. Recarte; C. R. de la Soc. de Biol. 1934. 116.
1198.
- 176 Grimbart; Ronchese. L'Analyse des Urines. Paris. 1930.
- 177 Schlessinger-Weitz; Maestre Ibañes. Analisis clinicos.
- 178 Hay; Ronchese. L'Analyse des Urines. Paris. 1930.
- 179 Pettenkofer; id. id. id.
- 180 Gmelin; id. id. id.
- 181 Grimbart; id. id. id.

- 182 Claudio Bernard; These de doc. es sciences. Paris.1853; Soc de Biologie. 1855. p. 2.
- 183 Fischler; Phys. und. Pathol der Leber. 1925.
- 184 Mann y Magath; Arch. of. in. Med. T. 30,page. 73 y 171, 1922, y t. 31. pag. 797. 1923.
- 185 Chauffard, Brodin y Zizine; C. R. S. Biol. 21. jul. 1921.
- 186 Tachau; Deut. arch. f. klin. Med. T. 104. pag. 437. 1911. y Zeit. f. Kl. med. T. 79. pag. 421. 1914.
- 187 Elek y Goldgruber; Zeit.f.d.ges.exp.med.T.45.pag.130.1925.
- 188 Burger; Cit. sub. (6).
- 189 Jimenez Diaz; Anales de la clinica del Prof. Jimenez Diaz.1928. T. 1. pag. 47.
- 190 Parnas y Wagner; Med. Klin. Num. 5. pag. 137. 1922.
- 191 Colrat; Cit.en Lephne Leberfunktions prufung. Halle. 1929.
- 192 Strauss; B. Kl. W. 1928 Ur 51.

- 193 Bauer: Wien. Klin. Woch. Num. 52. 1906
- 194 Gilbert y Baudouin: V. en rapp. du Congr. Nation. de Strasbourg.
Oct. 1921. pag. 252.
- 195 Shirokaner: Berl. Klin. Woch. 1921.pag.500 y en Zeit.f.Klin.Med.
T. 78. pag. 462. 1. 1913.
- 196 Schwab:Zeit.f.klin.Med.T.87,c.1-2,1919.
- 197 Hetenyi y Liebmann:Kli.Woch.Num.24.pag.1204.1922.
- 198 Labbe y Nepveux; La medisine,julio 1923; y H.Labbe,C.R.S. Biol.
page.397 y 399,1921;y Pr.med.,pag.485, 1922.
- 199 Thepenier:Les sucres du sang, These de Paris, 1924.
- 200 Kahler:Med. Klin. Num. 35. pag. 1295. 1926.
- 201 Oppenheimer:Zeit. f. klin. med. T. 107. c.5, pag. 467, 1928.
- 202 Meyer:Klin. Woch. pag. 2391, 1926.
- 203 Rosenberg:Klin. Woch. Num. 20. 1923.
- 204 Barget Lloyd y More:Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 30. 368. 1932.

- 205 Cori: Proc. Exp. Biol. y Med. 23. 290. 1926; 25. 402. 1928; J.of. Biol Chem.67.691.1925;70.577.1926;24.125.1926;98.383.1932.
- 206 Berzar:Klin. Wsche. 1. 489. 1933.
- 207 Lucia y Torella: Arch.Sci.Biol.17. 422. 1932; Bol. Soc. y Tal. Biol. Exp. 7. 250. 1932.
- 208 Kosterlitz y Naumann:Klin.Wschr. 11. 553. 1932. Z. F. das exp. Med. 37. 397. 415. 1933.
- 209 Emslie y Gordon: Bioch. J. 27. 705. 1933.
- 210 Deuel Eaton und Mack Kay: Proc.Soc. Exp. Biol. 30. 24. 1933.
- 211 Laid:Com. Rend. Soc. Biol.de Paris. 110. 1921. 1932.
- 212 May:Zstr.f.Biol.91.215.1931; 92.318.1932; 93. 233. 1933.
- 213 Deuel Gulick und Butts: J.of.Biol.Chem.101.301.1933;98.383.1932; 24. 125. 1926.
- 214 Martina Beskow; Tesis Doctoral. Madrid. 1934.
- 215 Wiersukowski;Biochem.Zstr. 230. 187. 1931.

- 216 Thomer, Carpentier y Lee: The Amer. J. of. Physiol. 639.102.1933.
- 217 Roe, Russell y Cahon: Science. 1. 331. 1931.
- 218 Bischof: Zeits. F. Kinderheilk.; 52. 722. 1932.
- 219 Fasold: Zschr. F. Kinderheilk. 54. 257. 1933.
- 220 Loeschke: Z. F. Kinderheilk. 53. 553. 1932.
- 221 Bauer: Wien. Arch. f. inn. Med. T. 6. pag 9. 1923.
- 222 Bauer: W. Med. Woch. Num. 35. 1908. W. Klin. Woch. Num. 24. 1910.
- 223 Bauer: Med. Klin. Num. 41. 1926, y W. Klin. Woch. o. 4. (Beilage). 1927.
- 224 Martinez: Cit. en Novoa. Patol. Gral.
- 225 Kahler y Machold: W. Klin. Woch. Num. 18. 1922.
- 226 Rowe y Rogers: Arch. of. int. Med. T. 34. pag. 368. 1924.
- 227 Noah: Zeit. f. Klin. Med. T. 104, 1/2 Pag. 150. 1926.
- 228 Loewenberf, Hauenberg y Noah: Klin. Woch. Num. 10. pag. 445. 1927.
- 229 Davis: The Lancet. Num. 8. pag. 380. 1927.
- 230 Bauer y Wosasek: Wien. Arch. f. inn. Med. T. 15. C. 2. pag. 287. 1928.

- 231 Jimenez Diaz y Mansera: Anales de la Clinica del Prof. J. Diaz
pag. 91. 1928.
- 232 Rowe: J. Am. Med. Assn. 89.1403.1927. y Arch. of. int. Med. 1924.
- 233 Banks: J. of. Med. Amer. Assn. 1911.1932.
- 234 Eppinger: Vortrag in der 50 Fortbildungskursus von der Wiener
Universität.
- 235 Hermann: Wiener Klin. Wschr. 2.1930.1933.
- 236 Voit: Zstr. Biol. 29.147.1892.
- 237 Donath: Klin. Wschr. 2.1930.1932.
- 238 Singer y Wechsler: Wiener Klin. Wschr. 1.77.1934.
- 239 Petow, Kosterlitz y Mannann: Klin. Wschr. 9.1549.1930
- 240 Ros y Schwartzmann: J. of. Biol. Chem. 96.717.1932.
- 241 Ueber: Klin. Woch. Nup. 32.1922.
- 242 Pollitzer: Wiener Klin. Wschr. 1.1912.
- 243 Hogler und Zell: Z. Zstr. F. exp. Path. und Ther. 92.234.1933 y 181.
234.1933.

- 244 Pellak y Bach: Arch. f. exp. Path. y Pharm. 89. 125. 1929.
- 245 Mashold: Zschr. Klin. Med. 120. 429. 1932.
- 246 Bloch: Klin. Wschr. 8. 1707. 1929.
- 247 Markt: Pflügers. Arch. 211. 523. 1926.
- 248 Corley: J. Biol. Chem. 74. 1. 19. 1927; 76. 23. 1928; Biochem.
- 249 Bloch y Weiss: Zeits. F. Klin. Med. 111. 71. 1929.
- 250 Weltmann: Wiener. Klin. Wschr. 1933.
- 251 Bodanski: Ebenda 56. 387. 1923.
- 252 Reiss y Jehn: Deut. Arch. f. Klin. Med. 7. 108. 1912.
- 253 Hatiegan: Wien. Klin. Woch. Num. 14. 1914.
- 254 Whipple, Davis y Hall: Arch. of. int. Med. 7. 23. Num. 6. 1919.
- 255 Tonietti: Deut. Med. Woch. Num. 28. pag. 907. 1923.
- 256 Stahl: Deut. Arch. f. Klin. Med. 7. 141. 1923.
- 257 Lepohne: Funktionsprüfung der Leber. Halle. 1929.
- 258 Hetenyi: Wien. Klin. Woch. 1924

- 259 Eppinger: Lebersirrhose en Verh. der Ges. f. Verd. und Stoffwechs.
pag. 251. 1926
- 260 Oppenheimer: Zeit. f. Klin. Med. T. 107. C. 5. pag. 467. 1928.
- 261 Rosenfeld: Erg. der Physiol. T. 2. pag. 89. 1903.
- 262 Fisher y Hooker: Fatts. and fatty degener. 1916.
- 263 Marañón, Collazo, Perez Vitoria y Perez Morsiras; Arch. Med. Cir.
y Esp. 1935. 30 de Mayo.
- 264 H. Duerek: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und His-
tologie. Georg B. Gruber.
- | | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 265 Fischer, Beneke, Lerents: | id. | id. | id. |
| 266 Baumgarten, Zehden, Kockel: | id. | id. | id. |
| 267 Pertik, Benske, Quinak, Hoppe-Seyler: | | id. | id. |
| 268 Schleussing: | | id. | id. |